

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）

平成 28-30 年度総合研究報告書

「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 -

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	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	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	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	平田 睦子	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	高橋 美加	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	加藤 日奈	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 4 室 研究員

研究要旨

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、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。すなわち、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 オキソン体を測定対象に組み込み、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、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。

揮発性有機物のトリクロロエチレン (TCE)とテトラクロロエチレン (PCE)やトリハロメタン類 (THMs), ハロ酢酸類 (HAAs), ホルムアルデヒドの暴露評価を行い、水質評価値、割当率、間接飲水量を算出した。その結果、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た。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 μ g/L)よりやや低い 6.5 μ g/L が望ましいことが分かった。一方、PCE, THMs, HAAs については現行基準値の妥当性が確認された。ホルムアルデヒドについては、現行水道水質基準値 2.6 mg/L の濃度の水道水を使用しても、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室内空气中濃度ガイドライン値(100 mg/m³)を超過する確率は 5%以下であった。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当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当率をすると、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。

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、生涯曝露を想定して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。本研究では、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 9 項目及び要検討項目の 15 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。

WHO の逐次改正で検討中のニッケル及び有機スズについて、最近の国際的評価についてその情報を収集した。ニッケルについては、動物実験における慢性影響だけでなく、ヒトのニッケルアレルギー患者のアレルギー反応を考慮しつつ許容値等の検討行われていることが示された。一方、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 が設定され得ることが示された。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 μ g/L とすることが妥当であると考えられた。

更に、水道用資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

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

現在、わが国の水道水質基準において、農薬は水質管理目標設定項目の中に組み込まれており、総農薬方式にて管理されている。この中には、農薬原体のみならず、いくつかの分解物も含まれており、例えば有機リン系農薬のうち、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、ブタミホス、プロチオホス、マラチオンについてはそれぞれのオキシソンの濃度も測定し、原体濃度に換算して合計することにより、農薬原体の濃度の測定値とするように規定されている（表 1）。このような管理法が取られているのは、これらの有機リン系農薬の ADI 設定時の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、それらのオキシソンの濃度も有しているためである。これに対し、残りの有機リン系農薬のうち、3 種は原体がオキシソン体であるのに対し（すなわち、オキシ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、メチダチオン（DMTP）の 6 種の有機リン系農薬では、オキシソン体が測定対象に含まれていない。

一方、散布された農薬は、環境中にて微生物

分解や光分解などを受け、様々な分解物へと変換されることが知られており、もちろん有機リン系農薬については、オキシソン体以外の分解物も生成されると考えられる。また、水道原水に混入する農薬は、浄水処理工程で加えられる遊離塩素やオゾンなどと反応し、様々な分解物へと変換されることも知られている。しかしながら、これらの分解物が原体と同様の毒性を有するのかが否かについての議論はほとんどなされていないのが現状である。

表1. 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	オキシソン体も測定対象	原体がオキシソン体
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		
ジクロロボス		
トリクロロホン		

そこで本研究では、有機リン系農薬を題材とし、塩素処理により毒性（ChE 活性阻害性）がどのように変化するのかを調べるとともに、塩素処理過程で生成される分解物を調べ、オキソン体以外に毒性に寄与する分解物があるのか否か、あるとすると、どのような分解物が毒性に寄与しているのかを調べることを目的とした。本研究では、オキソン体が測定対象となっていない DMTP と、オキソン体が測定対象となっているダイアジノンについて、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。

ChE 活性阻害性を調べる手法は古くから提案されており、最も広く用いられる手法は、エルマン法に代表される吸光度法である。これらの手法では、ChE の触媒作用により基質から生成される生成物の量を、生成物に結合して呈色する試薬により定量するものであり、エルマン法では ChE 活性を吸光度として捉えている。しかしながら、一般的に吸光度による検出 / 定量では、その検出 / 定量感度が低い（すなわち、検出 / 定量下限が高い）可能性が想定されうる。そこで本研究では、塩素処理過程での分解物の毒性評価の前に、ChE 活性阻害試験の定量感度の向上を目指し、新たな試験系の構築を行った。

2. 間接摂取を考慮した水道水質基準値の評価

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、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。しかし、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。さらに、浴室などにおける水道水から揮発した揮発性物質の間接的な摂取量は間接飲水量で算定されるものの、その量についてのデータは十分とは言えない。そこで、揮発性有機物のトリクロロエチレン（TCE）、テトラクロロエチレン（PCE）、消毒副生成物のトリハロメタン類（THMs）、ホルムアルデヒドを対象に入浴中の浴室などにおける空气中濃度を調査し、暴露評価を行った。さらに、消毒副生成物のハロ酢酸類（HAAs）を対象に加えて（表 2）、食品からの暴露を考慮した水質評価値や割当率、間接飲水量を算出することを目的とした。

表 1 調査対象物質と経口用量換算係数

対象物質			$\alpha_{2/1}\beta_{2/1}$	$\alpha_{3/1}\beta_{3/1}$
			無次元	無次元
THMs	クロロホルム	TCM	0.549	0.542
	ブロモジクロロメタン	BDCM	0.802	0.791
	ジブロモクロロメタン	DBCM	0.888	0.883
	ブロモホルム	TBM	0.939	0.940
HAAs	ジクロロ酢酸	DCAA	1.00	1.00
	トリクロロ酢酸	TCAA	1.00	1.00
VOCs	トリクロロエチレン	TCE	0.560	0.654
	テトラクロロエチレン	PCE	0.672	0.677

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、日本の水質管理目標設定項目及び要検討項目のうち有機化学物質を中心として亜急性評価値 [Subacute Reference Dose; saRfD (mg/kg/day)] を算出することとした。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)] の算出も行う。

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ニッケル及び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。

5. 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、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.

E. 引用文献..... 129

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) ChE 活性阻害試験の構築

本研究では、従来法である吸光度法の感度向上を目的とし、近年の LC/MS/MS 機器の飛躍的な性能向上を鑑み、質量分析法による ChE 活性阻害試験の構築を目指した。

285 μL の試料に 7.5 μL の ChE (240 units/L) を添加した後に 37 $^{\circ}\text{C}$ で 30 分間プ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 $^{\circ}\text{C}$ 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。

2) DMTP とダイアジノンの塩素処理実験

pH 7 のリン酸緩衝液 (10 mM) に DMTP を 230 μM ($\approx 70 \text{ mg/L}$) あるいはダイアジノンを 30 μM ($\approx 10 \text{ mg/L}$) になるように溶解し、200 mg- Cl_2/L あるいは 12 mg- Cl_2/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。この試料から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ソン体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。

2. 間接摂取を考慮した水道水質基準値の評価

TCE と PCE の揮発性：水道水に含まれる揮発性有機化合物は、家庭内で使用すると揮発し空気中の濃度が上昇する。その濃度上昇は物質によって、または、換気やその空間の体積など物理的条件によって異なる。そこで、実家庭で使用されている浴室を用いて TCE と PCE の水からの揮発することによる室内空気上昇分を測定した。また、実家庭におけるデータが報告されている THMs の濃度も調査対象とすることで相対的な揮発性を求め、実家庭状況下における TCE と PCE 濃度を予測した。

TCE, PCE, THMs の経口暴露換算の総暴露量の推定：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。したがって、潜在用量ではなく、エンドポイント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調べ、経口 TDI と比較可能な経口用量換算の総潜在用量を次式で求めた。

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

ここで、 D_T は経口換算の 1 日平均総暴露量 ($\text{mg}/(\text{kg d})$)、 A_D は 1 日平均経口摂取量 (mg/d)、 b_w は体重 (kg)、 \bar{C}_a は 1 日平均吸入暴露濃度 (mg/m^3)、 ϕQ は肺胞換気量 (m^3/d)、 K_p は皮膚透過係数 (cm/d)、 A_{sk} は皮膚面積 (cm^2)、 \bar{C}_d は 1 日平均経皮接触濃度 (mg/cm^3) である。経口用量換算係数 $\alpha_{2/1}$ 、 $\alpha_{3/1}$ 、 $\beta_{2/1}$ 、 $\beta_{3/1}$ はそれぞれの対象物質ごとに PBPK モデルを用いたモデルシミュレーションによって求めた。

TCE, PCE, THMs, HAAs の日平均総暴露量の推定：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(1)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既存の報告データを使った。飲水量データの分布としては、前回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。

ホルムアルデヒドの揮発性と揮発経路暴露：ホルムアルデヒドとクロロホルムの混合水溶液を袋に注入した後、室内空気を注入し、気液接触を 3 つの異なる条件で行い、気液接触後の空気中の濃度を測定し、非平衡時分配係数 K'_d を算出した。ホルムアルデヒドとクロロホルムの K'_d の比率に、実際の浴室におけるクロロホルムの K'_d の分布データを乗じることで、浴室におけるホルムアルデヒドの K'_d の分布を推定した。水道水のクロロホルム濃度はこの K'_d 分布を乗じることで、その水道水を使用した時

の浴室における気相中クロロホルム濃度分布を推定した。

3. 水道汚染物質の垂急性評価値に関する研究

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、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 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。

なお、毒性情報は、食品安全委員会の評価書を参考にした。食品安全委員会の評価書がない項目については、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国内外の評価書を参考にした。

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ニッケル及び有機スズについて、WHO の動向を整理すると共に、我が国の食品安全委員会の評価や EFSA (European Food Safety Authority) の評価など、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。

5. 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、又は仕切弁等を使用されているめっき、塗装、樹脂、ゴムなどか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 3 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。

B. 研究結果

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) ChE 活性阻害試験の構築

図1に、構築した質量分析によるChE活性阻害試験の結果を、従来法であるエルマン法と蛍光光度法 (SensoLyte 520 Acetylcholinesterase Activity Assay Kit, AnaSpec, Inc., Fremont, CA, USA) の結果と比較する。本研究で構築したChE活性阻害試験は、いずれの従来法よりも低濃度でChE活性阻害性を定量することができた。すなわち、本研究で構築したChE活性阻害性試験は、エルマン法などの従来法より感度が高いことが示された。

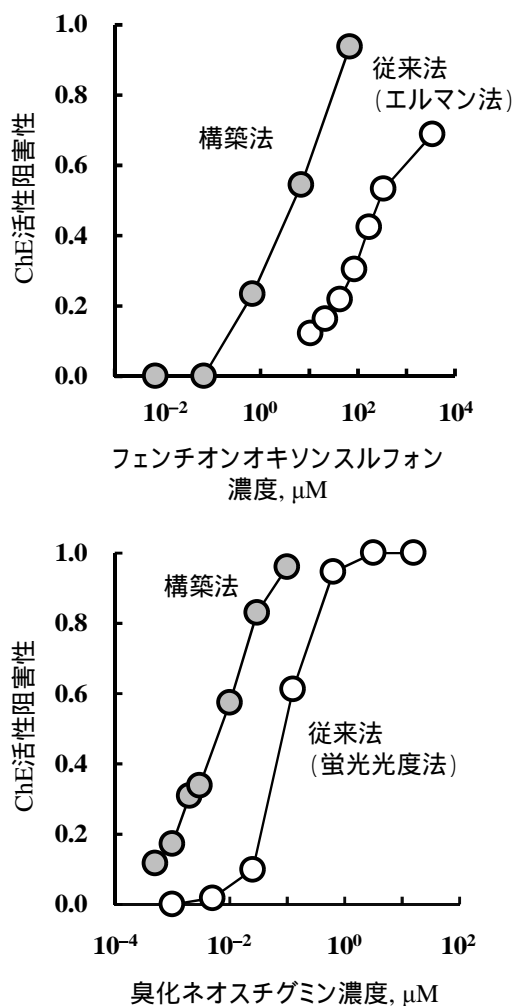


図1. 本研究で構築したChE活性阻害試験と従来法との感度の比較

2) DMTP とダイアジノンの塩素処理工程におけるChE活性阻害性の変動

塩素処理により、いずれの有機リン系農薬も速やかに分解され、5～10分の接触によりほぼ完全に消失した(図なし)。一方、親農薬の消失に伴い、オキソン体が生成されることが分かった(図なし)。DMTP オキソン体は塩素処理1時間まで、ダイアジノン オキソン体は塩素処理10分まで濃度が増加し、その後減少した。原体からオキソン体への最大変換率は、DMTPで29%、ダイア

ジノンで 80%であった。換言すると、少なくとも初期添加 DMTP の 71%以上が、ダイアジノンで 20%以上が、オキソン体以外の物質へと変換されたと考えられた。

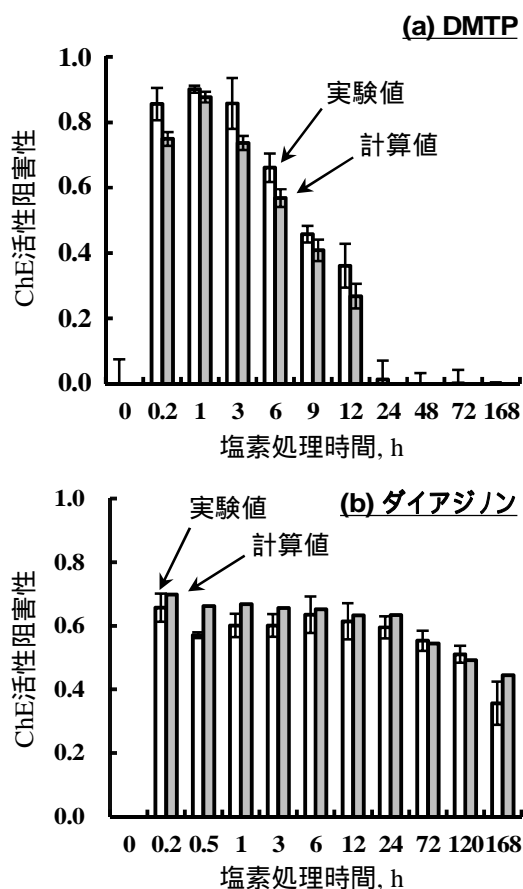


図2. 塩素処理試料が誘発したChE活性阻害性(実験値)と試料に含まれるオキソン体濃度から計算したChE活性阻害性(計算値)の比較

次に、塩素処理に伴う ChE 活性阻害性の変動を、本研究で構築した ChE 活性阻害試験により調べた(図 2, 白棒)。いずれの有機リン系農薬も、塩素処理前(塩素処理時間 0h)には ChE 活性阻害性がなかったが、塩素処理により、試料の ChE 活性阻害性が大きく増加することが分かった。すなわち、塩素処理により、DMTP やダイアジノンが、

強い ChE 活性阻害性を有する物質へと変換されたと判断された。

図 3 に、DMTP とダイアジノンの ChE 活性阻害性と、それらのオキソン体の ChE 活性阻害性を比較した。いずれの有機リン系農薬も、親農薬に比べ、オキソン体の方が ChE 活性阻害性が著しく大きいことが分かった。このことより、塩素処理過程にて、親農薬がオキソン体へと変換されたため、試料全体の ChE 活性阻害性が増加したのではないかと推察された。

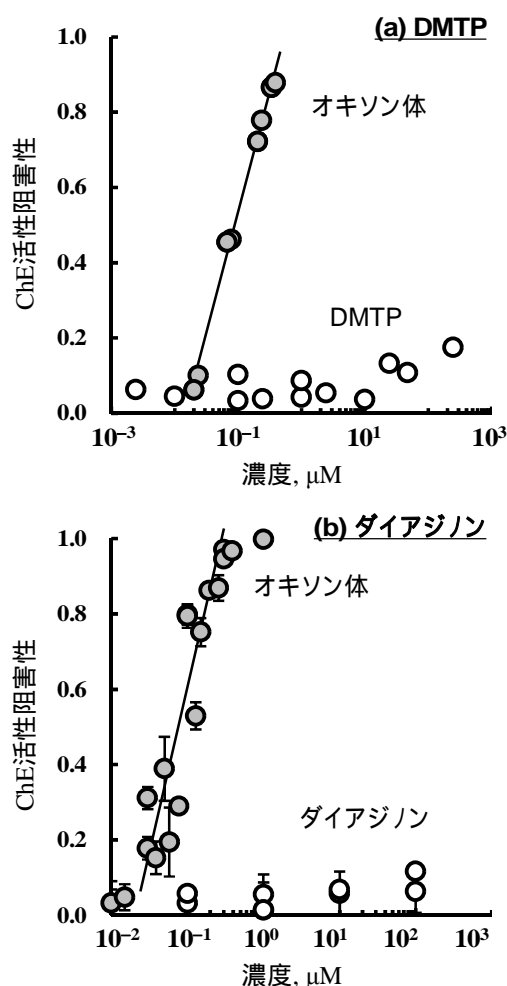


図3. 有機リン系農薬原体とそのオキソン体のChE活性阻害性

そこで、試料の誘発した 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調べるため、各塩素処理試料に含まれるオキソン体の濃度（図なし）と、図 3 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 2 灰棒）。いずれの農薬でも、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 活性阻害性が、それらのオキソン体のみでほぼ説明できることを意味する。

従って、現行の水質管理目標設定項目において、「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」と管理されているダイアジノンについては、この枠組みが妥当であると判断された。

一方で、オキソン体が測定対象に入っていない DMTP については、オキソン体も測定対象とし、原体濃度とオキソン体濃度（原体濃度に換算して）を合算して管理することが妥当であると提言された。

2. 間接摂取を考慮した水道水質基準値の評価

THMs, HAA5, TCE, PCE: 水道水中の THMs, HAA5, TCE や PCE の濃度を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。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, HAA5, TCE や PCE について算出した。

TCE については、現行の水道水質基準値である $10 \mu\text{g/L}$ よりも低い濃度の $6.55 \mu\text{g/L}$ のとき、総暴露量分布の 95% 値が TDI の $1.46 \mu\text{g}/(\text{kg d})$ であった。このとき、総暴露量分布の中央値は $0.64 \mu\text{g}/(\text{kg d})$ であり、TDI の約 $2/5$ であった。図 4 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% であり、飲水量 1.5 L/day に起因している。 2 L/day の飲水量は TDI の 18% を占める。また、現行の水道水質基準値である $10 \mu\text{g/L}$ のとき、図 5 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。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。PCE については、現行の水道水質基準値である $10 \mu\text{g/L}$ よりも高い濃度の $22 \mu\text{g/L}$ のとき、総暴露量分布の 95% 値が TDI の $14 \mu\text{g}/(\text{kg d})$ であった。このとき、総暴露量分布の中央値は $5.9 \mu\text{g}/(\text{kg d})$ であり、TDI の約 $1/3$ であった。中暴露群では、直接飲水からの暴露量は TDI の 4.3% であり、飲水量

1.35 L/day に起因している。2 L/day の飲水量は TDI の 6.4%であった。また、TCE と PCE の水道水由来の吸入と経皮暴露は、3.1 から 9.0 Leq/day の間接飲水量に相当している。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。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。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)の曝露となり、TDI の 43.3%に相当した。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。2 L/day の飲水量は TDI の 43.2%に相当した。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。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。2 L/day の飲水量は TDI の 29.9%に相当した。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。2 L/day の飲水量は TDI の 45.4%に相当した。

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。2 L/day の飲水量は TDI の 51.7%に相当した。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。2 L/day の飲水量は TDI の 44.8%に相当した。

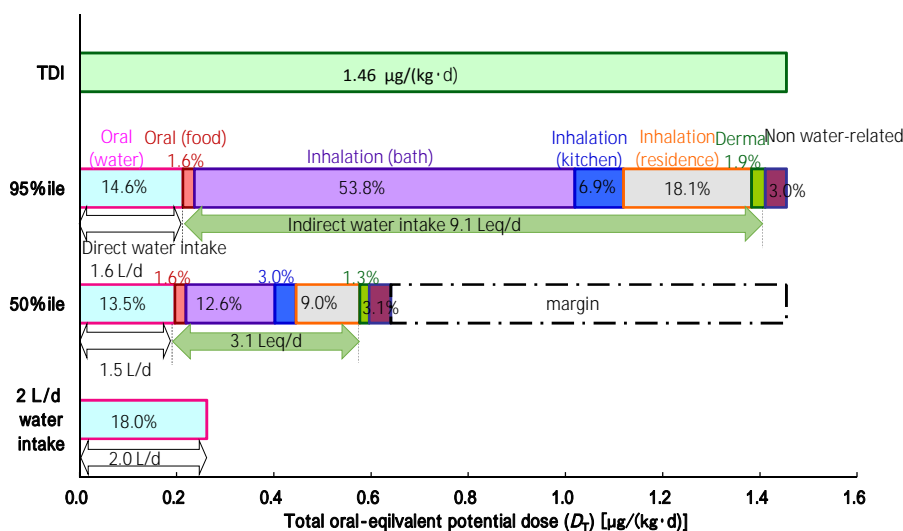


図 4. モンテカルロシミュレーションによって得られた TCE 曝露量分布の 95%値と中央値とその内訳 (水道水濃度 2.0 µg/L)。

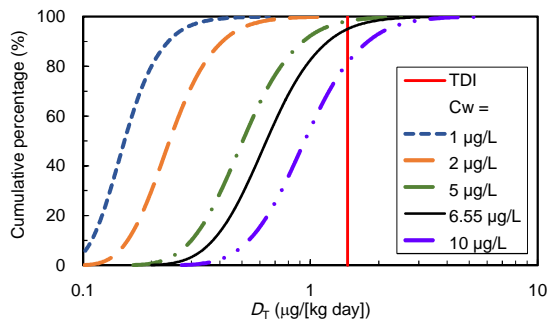


図 5. モンテカルロシミュレーションによって得られた TCE 暴露量分布比較

ホルムアルデヒドの非平衡時分配係数 K'_d 値は、クロロホルムの K'_d 値の約 1/500 であった。ホルムアルデヒドは高い拡散係数のため、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。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い、任意の水中濃度を乗じることで、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 6 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。95% 値は $3.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、空气中濃度ガイドライン値 ($100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) より十分に低い値であった。

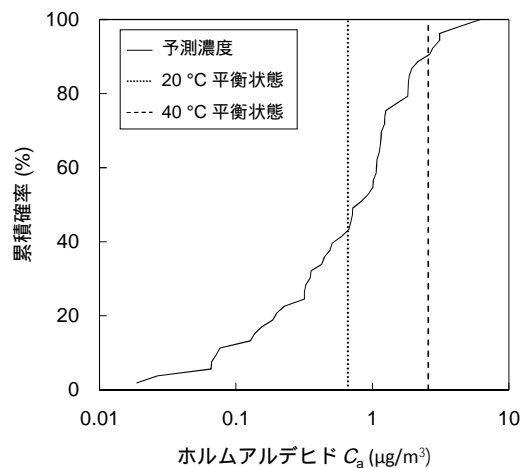


図 6. 浴室空気中ホルムアルデヒド濃度の予測。水道水のホルムアルデヒド濃度が 0.08 mg/L の際に生じる空气中濃度の確率分布

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。また、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、割り当て率が 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、割り当て率を 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ことが示唆された。

3.水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

算出した24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4に示した。各項目のsaRfD設定根拠を以下に示す。

(1) 1,2-ジクロロエタン

1,2-ジクロロエタンは遺伝毒性発がん物質であるため、 1×10^5 リスクの10倍をsaRfDとして算出した。VSDの設定根拠は以下の通りである。

Osborn-Mendel ラット(50匹/性/群)に、1,2-ジクロロエタンを、0、47、95 mg/kg/dayの用量で78週間(5日/週)強制経口投与し、その後32週間観察を続けた結果、前胃での扁平上皮がんと循環器系での血管肉腫、及び乳腺がんの発生率増加の発生頻度が増加した。この試験の発がんユニットリスクは、 $6.3 \times 10^{-2}/(\text{mg}/\text{kg}/\text{day})$ となり、 1×10^5 リスクは0.16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

従って、saRfDは 1×10^5 リスクの10倍の1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算出された。なお、この値は1,2-ジクロロエタンのラット90日間強制経口投与試験の非発がん影響を基に食品安全委員会が定めたTDI: 37.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ より低値であることを確認した。

(2) トルエン

F344 ラット又はB6C3F1 マウスの13週間(週5日)強制経口投与試験(0、312、625、1250、2500、5000 mg/kg/day)においてラットの625 mg/kg/dayでは神経病理組織学的変化は認められなかったが、1,250 mg/kg/day以上では海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響が見られた。NOAELは625 mg/kg(週7日換算: 446 mg/kg/dayと判断された。マウスにおいても肝臓の所見から同様の値をNOAELと判断している。本試験(ラット)のNOAELは我が国の食品安全委員会のTDI導出に用いられている。

CD-1 マウスにおけるトルエン(0、5、22、105 mg/kg/day)の28日間の飲水投与試験では、神経伝達物質への影響を根拠にLOAEL 5 mg/kg/dayという結果が得られている。

一方、SDラットを用いた発生毒性試験(520または650 mg/kg/day)では、両投与群において児の神経発達に影響が認められている。また、Nya:NYLAR マウスの妊娠から授乳期の飲水投与(2.88、14.4、72 mg/kg/day)においても児の行動に変化は見られたものの用量相関が認められなかった。

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 446 mg/kg/dayにUF 300(3:重篤性)を適用しsaRfDは1490 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

(3) メチル-t-ブチルエーテル (MTBE)

Sprague-Dawley ラットにおけるMTBE(0、100、300、900、1200 mg/kg/day)の90日間強制経口投与試験結果では、300 mg/kg/day

以上の雌、900 mg/kg/day 以上の雄で腎相対重量増加が、1200 mg/kg/day の雌雄で麻酔作用、雌で最終体重の減少が見られ、NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

SD ラットに 0、90、440、1750 mg/kg/day の用量で 28 日間(5 日/週)強制経口投与した結果、440 mg/kg/day 以上の雌雄に活動低下、運動失調、雄に腎臓重量増加、腎尿細管の硝子滴、1750 mg/kg/day の雌雄にコレステロール増加、肝重量増加、雄に副腎重量増加がみられ、NOAEL は 90 mg/kg/day (週 7 日補正值 64 mg/kg/day) であった。

上記の情報を基に、より低い NOAEL 64 mg/kg/day に UF100 を適用して saRfD は 640 µg/kg/day となった。

(4) 1,1,1-トリクロロエタン

B6C3F1 マウスの 13 週間混餌投与試験 (5000-80000 ppm; 雄:約 0.85-15 g/kg/day、雌:約 1.340-23 g/kg/day)において、雌雄の 20000 ppm 群以上で体重が有意に減少し NOAEL は 10000 ppm (雄 1.77 g/kg/day、雌 2.82 g/kg/day) であった。

F344 ラットの雌雄に 5000-80000 ppm(雄:約 0.3-4.8 g/kg/day、雌:約 0.3-5 g/kg/day)で 13 週間混餌投与した NTP 試験の結果では、20000 ppm 以上の雄で腎尿細管の硝子滴変性、再生性変化、円柱形成、間質の慢性炎症が、雌の 80000 ppm で肝臓絶対重量の増加が見られた。NOAEL は 10000 ppm (600 mg/kg/day) であった。

雄 SD ラットにおける 0、0.5、2.5、5.0 g/kg/day の 12 週間(週 5 回)の強制経口投与試験では、2.5 g/kg/day 以上の投与群に体重増加抑制及び中枢神経系への影響が見られ、NOAEL は 0.5 g/kg/day (週 7 日換算: 357

mg/kg/day) と判断された。

雄の SD ラットに 0、0.5、2.5、5.0 g/kg/day の用量で 50 日間(週 5 回、0 及び 0.5 g/kg/day 投与群は 13 週間)の強制経口投与試験を行った結果では、2.5 g/kg/day 以上で、持続的な中枢神経系抑制影響による死亡が多く認められた。NOAEL は 0.5 g/kg/day (週 7 日換算: 357 mg/kg/day) であった。

最も低い NOAEL は、357 mg/kg/day であるが、これは、瞬時大量投与による高血中濃度レベルでの試験であり、WHO 飲料水水質ガイドライン(第 2 版、第 3 版)においても引用されていないことから、食品安全委員会は TDI の設定根拠とするのは適当でないとしている。

本研究においても食品安全委員会と同様に、NOAEL: 600 mg/kg/day を POD として設定した。UF 100 を適用し saRfD は、6000 µg/kg/day と算出された。

(5) フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)(DEHP)

F344 ラットに 0、1600、3100、6300、12500、25000 ppm の用量で DEHP を 13 週間混餌投与した結果、25000 ppm で体重増加量減少、精巣委縮が認められ、NOAEL は 12500 ppm (625 mg/kg/day)とされた。

F344 ラットに DEHP を 0、1000、4000、12500、25000 ppm(雄; 0、63、261、850、1724 mg/kg/day、雌; 0、73、302、918、1858 mg/kg/day) の用量で 13 週間混餌投与した結果、1000 ppm の雌を除く全投与群で肝臓の実重量及び相対重量が有意に増加し、LOAEL は 1000 ppm (雄; 63 mg/kg/day、雌; 73 mg/kg/day) であった。

SD ラットに 0、5、50、500、5000 ppm の用

量で DEHP を混餌投与した試験では、500 ppm の雄 1 例で肝臓の腫大および雄 7 例でセルトリ細胞のごく軽度な空胞化が見られた。NOAEL は 50 ppm (3.7 mg/kg/day) であると判断された。

マーモセットに DEHP を 0、100、500、2500 mg/kg/day で 13 週間強制経口投与した結果、脾臓の用量相関的な減少が雄の全投与群で見られ、LOAEL は 100 mg/kg/day であった。Wistar ラットに 0、3、10、30、100、300、600、900 mg/kg/day の用量で、妊娠 7 日から 16 日まで強制経口投与した試験では、10 mg/kg/day 以上で AGD の短縮、乳頭遺残数の増加、副腎重量の低値が認められ、NOAEL は 3 mg/kg/day であった。

以上から最も低い NOAEL 3 mg/kg/day に UF100 を適用して saRfD は 30 µg/kg/day と算出された。なお、この値は食品安全委員会が同一試験から導出した TDI と同値である。

(6) ジクロロアセトニトリル

SD ラット雌雄に 0、8、33、65 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、8 mg/kg/day 以上の雌雄で肝相対重量増加が認められ、LOAEL は 8 mg/kg/day と判断された。

妊娠 Long-Evans ラットに 0、5、15、25、45 mg/kg/day の用量で妊娠 6-18 日に強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上で死亡、着床後胚損失、胚吸収の増加、軟組織の奇形頻度の増加、45 mg/kg/day で一腹当たりの生存児数減少、胎児体重減少、体長減少が認められ生殖発生毒性の NOAEL は 15 mg/kg/day であった。なお、この試験はハロゲン化アセトニトリルの発生毒性及び催奇形性を増強することが報告されているトリカプリリン

を媒体として用いており、試験結果の信頼性が低いとされている。

以上の毒性情報より、LOAEL 8 mg/kg/day に UF 300 (3 : LOAEL 使用) を用い saRfD は 27 µg/kg/day と算出された。

(7) 抱水クロラール

SD ラットにおける抱水クロラール(0、0.2、2、20、200 ppm) の 13 週間飲水投与試験では、200 ppm で ALDH レベルの低下及び視神経ミエリン鞘の軽度の空胞化が認められ NOAEL を 20 ppm (雄 : 1.89 mg/kg/day、雌 : 2.53 mg/kg/day) と判断した。

別の SD ラットにおける抱水クロラール (300、600、1200、2400 mg/L) の 90 日間飲水投与試験について、WHO は、肝毒性の影響と血清中酵素の変化に基づき、LOAEL を 1200 mg/L (96 mg/kg/day)、NOAEL を 600 mg/L (48 mg/kg/day) としている。

一方、CD-1 マウスにおける抱水クロラール (0、70、700 mg/L) の 90 日間飲水投与試験で、雄では両投与群とも肝腫大が認められ LOAEL は 70 mg/L (16 mg/kg/day) であった。また CD-1 の飲水投与による生殖発生毒性試験 (0、60、600 mg/L) において、高用量群の児に記憶力の低下が認められ、神経発達毒性影響を根拠に NOAEL は 60 mg/L (21.3 mg/kg/day) とされている。

以上より、最も低い NOAEL 1.89 mg/kg/day を POD として UF100 を用いて saRfD は 18.9 µg/kg/day となった。

(8) 1,1-ジクロロエチレン

B6C3F1 マウス (10 匹/性/群) に 0、5、15、40、100、250 mg/kg/day の用量で 5 回/週、13 週間強制経口投与した結果、100

mg/kg/day 以上の雌雄で死亡及び肝小葉中心性壊死が見られた。NOAEL は 40 mg/kg/day (週 7 日換算: 28.6 mg/kg/day) であった。

F344 ラット(10 匹/性/群)に 0、5、15、40、100、250 mg/kg/day で 5 回/週、13 週間強制経口投与した試験では、100 mg/kg/day 以上の雌雄で肝細胞肥大が見られ、NOAEL は 40 mg/kg/day (週 7 日換算: 28.6 mg/kg/day) であった。

この値を POD として UF100 で除した結果、saRfD は 286 µg/kg/day と算出された。

(9) アンチモン及びその化合物

Wistar 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 µg/kg/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 µg/kg/day となった。

(10) 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 µg/L となった。この目標値を VSD 10^{-5} に換算すると 0.02 µg/kg/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 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 UF100 (種差・個人差) を適用した値と VSD 10^{-5} の 10 倍の 0.2 μ g/kg/day を比較した結果、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 μ g/kg/day とした。

(11) 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 LOAEL 2 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

μ g/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 μ g/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 μ g/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 μ g/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 (NOAEL 1 mg/kg/day) を POD として UF100 を適用した 10 μ g/kg/day に定めることにした。

(12) 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $VSD10^{-5}$ の 10 倍を saRfD とすることとした。すなわち、0.0875 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の 10 倍の 0.875 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を saRfD と定めた。

(13) 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 NOAEL 7.7 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 LOAEL 100 mg/kg/day に UF1000 を適用し MRL を 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

(14) 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因るものではなく、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。

(15) 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 20mg/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。

(16) ジブロモアセトニトリル

ジブ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。ジブ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みられたが、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 UF1000(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 NOAEL11.3 mg/kg/day を POD とし UF100 を適用し saRfD は 113 µg/kg/day となった。

(17) 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 µg/kg/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、VSD 10^{-5} の 10 倍の 0.55 µg/kg/day と定めた。

(18) 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 µg/kg/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 µg/kg/day とした。

(19) 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 UF10 (個人差)を適用し 10 µg/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 µg/kg/day)を saRfD と定めることとした。

(20) 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 µg/kg/day としており、ユニットリスクとして $2.77 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 µg/kg/day) の 10 倍の 0.036 µg/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。

(21) 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 LOAEL10 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 µg/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、ハイツ小体、ヘモグロビン付加物の増加は観察されている。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 µg/kg/day と設

定した。

(22) 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 VSD10⁻⁵ は 0.0033 µg/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、VSD10⁻⁵ の 10 倍の 0.033 µg/kg/day と算出された。

(23) 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 NOAEL7.7 mg/kg/day を POD として UF1000 (種差・個

人差・期間)を適用し TDI を 7.7 µg/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 µg/kg/day を saRfD とした。

(24) 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 LOAEL 140 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 aRfD 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 5 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

(1) ニッケル

経口経路によるニッケル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。

WHO 飲料水質ガイドライン (2011)

ニッケル皮膚炎女性に対し空腹状態で飲水投与を行った試験において、手の湿疹の悪化及び斑点状丘疹の拡大を調べた結果を基に LOAEL を 12 µg/kg/day とし、UF は設定せず、ニッケルの TDI を 12 µg/kg/day とした。飲水による寄与率を 20% とし、ガイドライン値は 0.07 mg/L (70 µg/L) と定められた (2nd Addendum で改定予定)。

食品安全委員会 (2012)

ニッケル皮膚炎女性に対し空腹状態で飲水投与を行った試験において手の湿疹の悪化及び斑点状丘疹の拡大を調べた結果を基に LOAEL を 12 µg/kg/day とし、UF 3 (NOAEL に近い LOAEL を使用) で除し、ニッケルの TDI を 4 µg/kg/day とした。

EFSA (2015)

硫酸ニッケル六水和物のラットを用いた 2 世代生殖毒性試験において、F1 世代の着床後胚損失を伴う母動物の増加がみられたことを基に、BMDL₁₀ を 0.28 mg/kg/day とし、UF100 (種差: 10、個体差: 10) で除しニッケルの TDI を 2.8 µg Ni/kg/day とした。現時点でのヒトの長期的なニッケル摂取量を考慮すると、いずれの年齢層においても懸念があると結論している。更に、急性影響としては、ヒトの飲水における皮膚炎の BMDL₁₀ (1.1 µg/kg/day) を用い MOE 評価を行った結果、ニッケルに感受性の高いヒトについて懸念があると結論している。

なお、食品安全委員会、EFSA の定めた経口経路によるニッケルの TDI を用い、成人の体重を 50 kg、寄与率を 20% とした場合の水質目標値は以下の通りと算出された。

- ・食品安全委員会: 20 µg/L (TDI: 4 µg /kg/day)
- ・EFSA : 14 µg/L (TDI: 2.8 µg /kg/day)。

(2) 有機スズ

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 µg/kg/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。

5. 水道器材から溶出し得る化学物質の毒性調査

(1) 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、心筋の鉍質化、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 LOAEL 6.25 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、UF100(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 (µg/m³)⁻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 µg/kg/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 µg/kg/day となっている。

(2) 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 LOAEL 3.2 mg/kg/day を用いてリスク評価を実施している。

(3) 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の仔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 µg/kg/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。

(4) 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 µl/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 µl/L以上の群で用量に依存した摂水量の減少、5,000 µl/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 µl/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

µl/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/m³を104週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、2,113 mg/m³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/m³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/m³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/m³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/m³(曝露状況での補正:31 mg/m³)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。

(5) 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 mg/kg/day)において、腎盂上皮過形成のBMDL₁₀の0.114 mg/kg/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一水和物を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VSD_{10⁻⁵}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. 結論

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

- 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、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。すなわち、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オキソン体を測定対象に組み込み、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、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。

2. 間接摂取を考慮した水道水質基準値の評価

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、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 µg/L)よりやや低い6.5 µg/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 µg/Lより低い値の5 µg/Lであることから、今後の評価値の見直しのために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、HAA5についても現行基準値の妥当性が確認された。

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思われたが、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。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、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当て率を乗じて水道からの間接暴露量を評価した。仮にWHOの室内空気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当て率をすると、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。

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及び要検討項目の24項目について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(2-エチルヘキシル)、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。これは、フタル酸エステル類のエンドポイントが発生毒性であり、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。アニリンについても血液に対する毒性影響が長期曝露と短期曝露でほぼ同レベルで認められたことからアニリンのTDIをsaRfDとして採用した。また、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、MTBEと1,1,1-トリクロロエタンについては、亜急性参照値が目標値に対し数百倍高い値となった。この理由は、これらの物質が慢性毒性影響に基づく値より一桁程度低い臭気の閾値を元に目標値が設定されていることによるものであった。MTBEと1,1,1-トリクロロエタンほどの差はないものの、1,2,3-トリクロロベンゼンの水中の臭気閾値(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。これらの項目については、設定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。エピクロロヒドリンの亜急性参照値は暫定目標値の 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。

本評価で算出した亜急性参照値はいずれも目標値の 4 から 40 倍の値として設定することができた。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、給水停止までの措置は必要ないとの判断ができるだろう。

水道水は、飲用、炊事、洗濯、風呂、水洗便所のみならず、空調用水、冷却水、消防用水等の都市活動や医療活動に使用されており、都市機能や公衆衛生の維持に不可欠なものである。従って、事故等で汚染物質濃度が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。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. 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

ニッケルの経口経路の毒性評価について近年の評価状況を調査した結果、ヒトのニッケルアレルギー患者のアレルギー反応を

基に許容値等が設定される方向にあることが示された。

ヒト（患者）のアレルギー反応に基づいた目標値の算出について、経口投与によるアレルギー反応は、0.3～5.6 mg/day（6～110 µg/kg/day）の投与量で陽性反応が現れているため、ヒトの LOAEL は 6 µg/kg/day（NOAEL）であった。一方、用量反応評価の結果から、BMDL₁₀ は、1.1 µg/kg/day（NOAEL）と推定されている。成人が 1.1～6 µg/kg/day ニッケルを摂取する場合の水中濃度は 28～150 µg/L 相当と算出される。しかし、食品からのニッケルの平均的摂取量は、前述の TDI を越えていることに加え、食品から摂取したニッケルの吸収量は、飲料水からの吸収量より著しく低い。また、被験者（患者）は通常の食事から既に相当量のニッケルを摂取していると想定される。したがって、ニッケル摂取量の寄与率の考え方は単純に適用できないため、飲水投与による評価が重要となると考えられる。なお、感受性の高いヒトの知見による NOAEL は、殆どのヒトの有害影響を防げる用量であると推測される。

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 60 kg の成人の飲水量を 2 L/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だが、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。

5. 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の可能性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へ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。

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の可能性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へ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

- ・ 食品安全委員会評価書
- ・ 米国 EPA-IRIS
<https://www.epa.gov/iris>
- ・ ATSDR
<https://www.atsdr.cdc.gov/>
- ・ OECD-SIDS
<https://hpvchemicals.oecd.org/ui/Search.aspx>

- ・初期リスク評価書
http://www.nite.go.jp/chem/chrip/chrip_search/srhInput
- ・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. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirata-Koizumi M, Ise R, Kato H, Matsuyama T, Nishimaki-Mogami T, Takahashi M, Ono A, Ema M, Hirose A. Transcriptome analyses demonstrate that Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) activity of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole, as possible mechanism of their toxicity and the gender differences. *The Journal of Toxicological Sciences* 41 : 693-700 (2016)
2. 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.
3. 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

1. 大森圭, 藤田悠貴, 黄玉祥, 松下拓, 松井佳彦, 白崎伸隆 (2017) 有機リン系殺虫剤ダイアジノンの塩素処理に伴うコリンエステラーゼ活性阻害性の変動, 日本水道協会平成 29 年度全国会議 (水道研究発表会), 高松, 2017/10/25-27.
2. 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, 札幌, 2018/3/15-17.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

Japan, EUROTOX 2018 (2018年9月、ベルギー)

6. Yamada T, Hirata-Koizumi M, Ise R, Kato H, Matsuyama T, Nishimaki-Mogami T, Takahashi M, Kawamura T, Ema M, Hirose A, Ono A. Transcriptome analyses of an ultraviolet absorber, 2-(2'-hydroxy-3',5'-di-tert-butylphenyl)benzotriazole in rats. DIOXIN2016 (Florence, August, 2016)
7. 広瀬明彦、平田睦子、小野敦、山田隆志、山口治子、西村哲治．水道水汚染物質の亜急性評価値に関する研究 平成28年度全国会議（水道研究発表会）（京都市、平成28.11）
8. 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、プラスタラバ)
9. 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)
10. 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

H. 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3 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 4 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**	試験法 (エンドポイント)	POD (mg/kg/day)	UF	saRfD **	比率*		
1,2-ジクロロエタン	ラット慢性経口投与 (扁平上皮がん、血管肉腫及び乳腺がん)	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク		0.16	同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×10		1.6	10		
トルエン	ラット 13 週間経口投与 (神経影響)	NOAEL	446	3000	149	同左	NOAEL	446	300	1490	10
メチル-t-ブチルエーテル	ラット 2 年間経口投与 (白血病、リンパ腫など)	NOAEL	143	1000	143	ラット 28 日間経口投与 (活動低下、腎重量増加)	NOAEL	64	100	640	4.5
1,1,1-トリクロロエタン	ラット 13 週間混餌投与 (腎影響)	NOAEL	600	1000	600	同左	NOAEL	600	100	6000	10
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	ラット生殖・発生毒性試験 (出生児雄の AGD 短縮等)	NOAEL	3	100	30	同左	NOAEL	3	100	30	1
ジクロロアセトニトリル	ラット 90 日間経口投与 (肝臓重量増加)	LOAEL	8	3000	2.7	同左	LOAEL	8	300	27	10
抱水クロラール	ラット 2 年間飲水投与 (肝臓腫)	LOAEL	13.5	3000	4.5	ラット 90 日飲水投与 (肝臓重量増加)	NOAEL	1.89	100	18.9	4.2
1,1-ジクロロエチレン	ラット 2 年間飲水投与 (肝脂肪変性)	BMDL ₁₀	4.6	100	46	ラット 13 週間経口投与 (肝細胞肥大)	NOAEL	28.6	100	286	6.2
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)	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク	0.02		同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×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 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)	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク	0.0875		同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×10	0.875	10
スチレン	ラット2年間飲水投与 (体重減少)	NOAEL 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 2.5 500	5		同左	LOAEL 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

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	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク	0.055	同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×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	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク	0.0036	同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×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	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク	0.0033	同左	VSD10 ⁻⁵ 発がんリスク ×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 尿細管細胞の空包化、過形成	LOAEL	140	1000	140	14

* : saRfD を TDI 又は VSD で割った値

** : 単位は µg/kg/day

表 5 成人及び小児の参照値及び目標値との比較

項目	saRfD (µg/kg/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)
1,2-ジクロロエタン	1.6	0.004	0.04	10	0.02	5
トルエン	1490	0.4	40	100	10	25
メチル-t-ブチルエーテル (MTBE)	640	0.02*	20	1000	6	300
1,1,1-トリクロロエタン	6000	0.3*	200	667	60	200
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	30	0.08	0.8	10	0.3	3.75
ジクロロアセトニトリル	27	0.01	0.7	70	0.3	30
抱水クロラール	18.9	0.02	0.5	25	0.2	10
1,1-ジクロロエチレン	286	0.1	7	70	3	30
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
ジプロモアセトニトリル	113	0.06	3.0	50	1	17
キシレン	1500	0.4	40	100	150	38

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
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：この表に示した垂急性参照値は、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。

