

令和元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

化学物質等の検出状況を踏まえた水道水質管理のための総合研究
リスク評価に関する研究

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	広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部長
研究分担者	松本 真理子	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3室 主任研究員
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	井上 薫	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第1室長
研究協力者	山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第4室長
研究協力者	小野 敦	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・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・安全性予測評価部・協力研究員
研究協力者	江馬 眞	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・協力研究員
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・協力研究員
研究協力者	重田 善之	国立医薬品食品衛生研究所・安全性予測評価部・第3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

経口経路以外の間接曝露を考慮したベンゼンの水道水質基準のリスク評価を行った。ベンゼンは経口、吸入、経皮のいずれの経路で曝露しても全身に行き渡り、造血系に作用することが知られているが、ベンゼンの揮発経由の吸入曝露や経皮曝露を想定すると、保守的な評価では水質基準値は現行の値の半分程度が妥当であると示唆された。一方、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)]の算出として、水道水質基準として管理されている無機化学物質6項目について評価を行った。短期間曝露を対象としたsaRfDを用いて亜急性参照値を算出した結果、3項目（カドミウム、セレン、水銀）については生涯曝露を対象とした基準値に対し3~10倍以上高い値として設定できた。しかしながら、ヒ素、鉛及び六価クロムについては、亜急性参照値は基準値と同値とすることが妥当であった。これらの項目については、一時的な水質汚染時の迅速な対応に有用であると考えられた。また、国内外で関心の高い有害物質として、パーフルオロオクタン酸（PFOA）及びパーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）の毒性情報の整理を行った結果、今年度収集した4機関の評価状況では、PFOA及びPFOSのキーエンドポイントは動物試験の発生毒性とする一定の傾向がみられる一方、人疫学による肝臓影響をキーエンドポイントとして評価している評価機関があった。今年度収集した情報は次年度以降の評価値導出のために有用な情報となると考えられた。

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3項目について研究を行った。

- 揮発性を考慮したベンゼンの水道水質基準値の妥当性の評価
- 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究
- 関心の高い物質の毒性情報整理

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. 揮発性を考慮したベンゼンの水道水質基準値の妥当性の評価

化学物質の水道水質基準値の多くは、水道水からの直接飲水による経口暴露を想定し、飲水量を2 L/dayのデフォルト値としている。しかし、揮発性をもつ物質においては、入浴時に大量に高温の水を使用することによる揮発を経由した吸入や、同じく入浴時に皮膚と水の接触による経皮経路の間接暴露が発生することがある^{1, 2)}。多くの場合、間接暴露量や飲水量の個人差は考慮されていない。一方で、水道水中に含まれる揮発性物質のリスクを正確に評価するためには、間接暴露を含めた暴露量の分布を評価する必要がある。Niizuma *et al.*, 2013はクロロホルムについて、Akiyama *et al.*, 2018はテトラクロロエチレンとトリクロロエチレンについて、Nishikawa *et al.*, 2019はホルムアルデヒドについて3経路暴露の有効作用量を基準としたリスク評価を行っている。しかし、物質によって毒性のエンドポイントや揮発性、作用機序などが異なるため、他の揮発性物質の間接暴露の影響や個人差は明らかになっていない。本報告書では、ベンゼンについて検討を行った。ベンゼンは経口、吸入、経皮のどの経路で暴露しても全身に行き渡ること⁴⁾、骨髄の造血系に作用し白血病を引き起こすことが分かっている^{5, 6)}。このような物質のリスク評価については、水道水を由来とする吸入、経皮経路の暴露量も合算することが妥当と考えられる。本研究では、暴露量を飲水当量によって表し、その

確率分布を算出することで水道水由来のベンゼンのリスクを明らかにし、現行の水道水質基準値の妥当性を評価することを目的とした。

2. 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)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、米国環境保護庁(Environmental Protection Agency: EPA)によって設定された健康に関する勧告値(Health advisory: HA)及びHuman Health Benchmarks for Pesticides (HHBP)の設定方法や根拠について調査を行ってきた。昨年度までには、日本の水質基準項目から19項目及び水質管理目標設定項目から9項目、要検討項目から15項目について、亜急性評価値[Subacute Reference Dose; saRfD (mg/kg/day)]を算出した。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)]の算出も行ってきた。今年度は、水道水質基準項目のうち、無機化学物質の6項目についてsaRfDの算出及び参照値の算出を試みる。

3. 関心の高い物質の毒性情報整理

国内外の一部の水源において高濃度で検出されかつ毒性が高いことで、パーフルオロオクタン酸(PFOA)及びパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)の国内での関心が高まっている。このような国内の状況を鑑み、今年度はPFOA及びPFOS

の毒性情報の整理を行うこととした。

B. 研究方法

1. 揮発性を考慮したベンゼンの水道水質基準値の妥当性の評価

水道水由来のベンゼンの総暴露量を飲水当量で表し、その分布を作成した。飲水当量は以下の手法で算出される。

1) 経路別暴露量

水道水由来の経路別潜在暴露量は、

$$D_{\text{oral}} = C_w \times I_w \quad (1)$$

$$D_{\text{inhalation}} = C_a \times Q_{\text{alv}} \times t_{\text{exp}} \quad (2)$$

$$D_{\text{dermal}} = \frac{C_w \times A_{\text{sk}} \times K_p \times t_{\text{exp}}}{1000} \quad (3)$$

で表せる (D_{oral} : 潜在経口暴露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 $D_{\text{inhalation}}$: 潜在吸入暴露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 D_{dermal} : 潜在経皮暴露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 C_w : 水中濃度 [$\mu\text{g}/\text{L}$]、 I_w : 飲水量 [L/day]、 C_a : 空气中濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]、 t_{exp} : 入浴時間 [hr]、 A_{sk} : 皮膚表面積 [cm^2]、 K_p : 皮膚浸透係数 [cm/hr])。このうち、 C_a は水中からのベンゼンの揮発によって生じる空气中濃度であるため、水中濃度の関数として、分配係数を用いて

$$C_a = C_w \times K'_d \quad (4)$$

で表した。ここで、分配係数は通常、気液平衡時の気液濃度比で定義されるが、ここでは入浴時の浴室などの非定常時の比として K'_d [$(\mu\text{g}/\text{m}^3)/(\mu\text{g}/\text{L})$] を定義し、実験的にその値を推定することとした。

2) 体内有効作用量

ベンゼンの毒性について文献調査を行った結果、体内に取り込んだベンゼンのうち、毒性に寄与するのは肝臓での代謝を経てヒドロキノンとして骨髄に到達した分だと考えられた⁷⁾。ベンゼン暴露時の、暴露量に対する骨髄内のヒドロキノン濃

度の面積値を作用率として定義した。このとき、作用率は各経路によって異なる。作用率を用いると、総作用量 ED_{total} [$\mu\text{g}/\text{day}$] は、

$$ED_{\text{total}} = D_{\text{oral}} \times R_{\text{oral}} + D_{\text{inhalation}} \times R_{\text{inhalation}} + D_{\text{dermal}} \times R_{\text{dermal}} \quad (5)$$

で表せた。ここで、(R_{oral} : 経口作用率 [hr/L]、 $R_{\text{inhalation}}$: 吸入作用率 [hr/L]、 R_{dermal} : 経皮作用率 [hr/L])。

3) 飲水当量

総作用量が、すべて経口暴露のみによって生じたと見なした時の仮想的な飲水量を飲水当量とすると、総作用量は飲水当量 I_w^{equ} [$\text{L-equ}/\text{day}$] を用いて、

$$ED_{\text{total}} = C_w \times I_w^{\text{equ}} \times R_{\text{oral}} \quad (6)$$

で表される。

ここで、式 1-6 を連立させ、辺々から C_w を消去し、

$$I_w^{\text{equ}} = I_w + K'_d \times Q_{\text{alv}} \times t_{\text{exp}} \times \frac{R_{\text{inhalation}}}{R_{\text{oral}}} + \frac{A_{\text{sk}} \times K_p \times t_{\text{exp}}}{1000} \times \frac{R_{\text{dermal}}}{R_{\text{oral}}} \quad (7)$$

を得た。本研究では、式 7 の中の非定常分配係数 K'_d と作用率 R を以下の手順で算出した。

1-1. 気液相濃度比 K'_d

実家庭における K'_d の分布が報告されているクロロホルム⁸⁾の揮発性とベンゼンの揮発性を実験的に比較することにより、実家庭のベンゼンの非定常分配係数の値を推定した。実験は以下のとおり行った。密閉された 10 L の袋の内部にベンゼン (10 ~ 60 $\mu\text{g}/\text{L}$) とクロロホルム (10 ~ 80 $\mu\text{g}/\text{L}$) の混合水溶液を注入し、浴室環境を再現するために 40 °C の温浴槽にて加温を行った。また一部のサンプルには、シャワーの使用を再現するための振とうを行った。その後、水中濃度は公定法⁹⁾に従い P&T-GC/MS 法によって測定した。空气中濃度は公定法¹⁰⁾に従い、活性炭が充填された捕集管を用いた固体吸着-溶媒抽出-GC/MS 法によって測定した。全てのサンプルで、総気液接触

時間は 23 ~ 43 分であった。この時、各サンプルにおいて、ベンゼンとクロロホルムは全く同じ物理的条件下で気液接触していたため、 K'_{d} 値を直接比較することができた。

1-2. 作用率 R

暴露したベンゼンの量に対する暴露時の骨髄内ヒドロキノン量の割合を算出するために、経口、吸入、経皮暴露を入力値として使用し、肝臓等での代謝と骨髄での作用を組み込んだ生理学的薬物動態モデルを新たに作成した。ベンゼンの暴露条件は、水中濃度 $1 \sim 50 \mu\text{g/L}$ 、空气中濃度 $5 \sim 200 \mu\text{g/m}^3$ 、暴露時間 $0.1 \sim 1.0 \text{ hr}$ 、外気中バックグラウンド空气中濃度 $0 \sim 3 \mu\text{g/m}^3$ についてそれぞれ組み合わせ、様々な条件下の作用率を調べた。

1-3. モンテカルロシミュレーション

式 7 のパラメータの分布を、2-1、2-2 およびアンケート結果¹¹⁾や体重との相関と体重分布¹²⁾によって得た。これらの分布を基に、モンテカルロシミュレーションを行い飲水当量の分布を計算した。

2. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

日本の水道水質基準項目の 6 項目について、食品安全委員会の評価書を参考にして、亜急性評価値 (Subacute RfD: saRfD) を求めた。なお、食品安全委員会の評価書がない項目については、国内外の評価書を参考にした。

saRfD は、ヒトがおよそ 1 か月間曝露した場合を想定し、ガイドライン試験相当の亜急性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。次に 6 項目に関する saRfD を用いて、短期的な水道水質汚染が生じた際に参考とすべき参

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

3. 関心の高い物質の毒性情報整理

今年度は関心の高い物質として PFOA 及び PFOS を選定し、国際的な評価 (米国環境保護庁: US-EPA、有害物質疾病登録局: ATSDR、オーストラリア・ニュージーランド食品安全局: FSANZ、欧州食品安全機関: EFSA) について情報を収集し毒性評価の整理を行った。

C. 研究結果及び考察

1. 揮発性を考慮したベンゼンの水道水質基準値の妥当性の評価

1-1. 非定常分配係数 K'_{d} 値の測定結果

ベンゼンとクロロホルムの K'_{d} の実験結果を図 1 にプロットした。2 物質の K'_{d} はそれぞれ実験条件によって変化したが、ベンゼンの K'_{d} はクロロホルムの K'_{d} の 0.92 倍であることが分かった。ベンゼンとクロロホルムの物性値を比較すると (表 1)、非定常時の揮発性に関与する水中・気中拡散係数や、非定常時の液相から気相への移動割合を示す移行係数¹³⁾は同程度であり、非定常環境における揮発量に大差がなかったことが妥当であることが分かった。この結果より、実家庭でのクロロホルムの K'_{d} 分布を 0.92 倍することで、実家庭におけるベンゼンの K'_{d} 分布を推定

した(図2)。

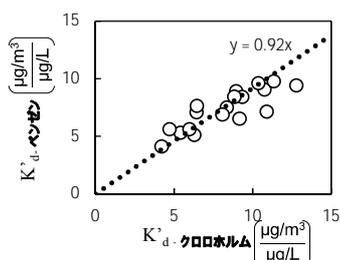


図1. ベンゼンとクロロホルムの K_d 比較

表1. ベンゼンとクロロホルムの物性値比較

	Unit	ベンゼン	クロロホルム
ヘンリー定数	L·Pa/mol	5.62×10^5	3.65×10^5
水中拡散係数	m^2/s	1.02×10^{-9}	1.05×10^{-9}
気中拡散係数	m^2/s	8.71×10^{-6}	8.87×10^{-6}
移行係数	-	0.568	0.576

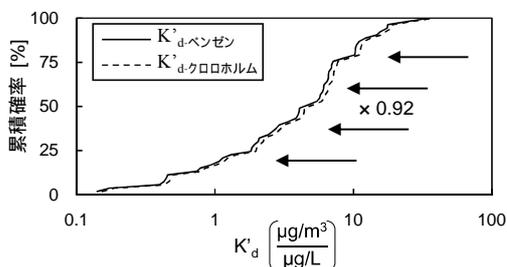


図2. クロロホルムの K_d 分布⁹⁾とベンゼンの K_d 分布

表2. 3経路の作用率算出結果

	R_{oral}	$R_{inhalation}$	R_{dermal}
作用率 [hr/L]	2.06×10^{-4}	1.13×10^{-4}	1.06×10^{-4}

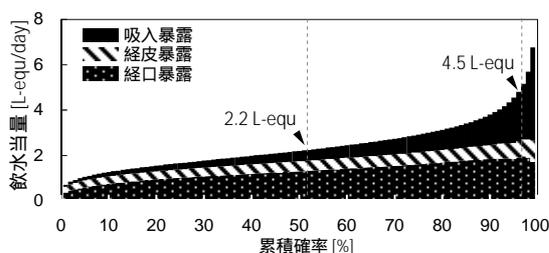


図3. 飲水当量分布計算結果

1-2. 作用率計算結果

経路ごとの作用率の算出結果を表2に示す。濃度や暴露時間などの条件は、作用率に影響を及ぼさなかった。同一潜在用量で比較すると、吸入暴露と経皮暴露はそれぞれ経口暴露の55%、50%程度しか骨髄内のヒドロキノン濃度を上昇させないことが分かった。

1-3. モンテカルロシミュレーション

飲水当量の分布は図3のようになった。分布の50、95%ile値はそれぞれ2.2、4.5 L-equ/dayであった。95%以上を極端なケースとし、95%ile値を最大可能暴露量とすれば、その値は、現行の水道水質基準を算出する際に用いられた2 L/dayの直接飲水量の2倍程度であった。また、飲水当量への暴露経路ごとの寄与を見ると、間接暴露分の寄与率は、50%ile値では40%程度であるのに対し95%ile値では60%に増加していることが分かった。これらのことから、高暴露側を想定し基準値を策定する際には、間接暴露の影響を考慮する必要があることが分かった。また、現行のベンゼンの水道水質基準値10 µg/Lは直接飲水量2 L/dayに基づいて算出しているため、揮発経由の吸入暴露や水との接触による経皮暴露が多い場合のリスクを過小評価していると考えられた。このような間接暴露が多い場合、飲水当量はおおよそ4 L-equ/dayであることから、安全側を考えれば、水質基準値は現行の値の半分の5 µg/L程度が妥当であることが示唆された。

2. 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6項目のsaRfDと、それらの値をTDI (Tolerable Daily Intake: 耐容一日摂取量)等と比較した結果を表3に、亜急性参照値を表4に示した。各項目のsaRfD設定根拠及び亜急性参照値導出方法を以下に示す。

カドミウム及びその化合物

カドミウムの長期曝露による健康影響として近位尿管機能障害の因果関係が報告されている。我が国の食品安全委員会によると、疫学調査結果から、7 µg/kg/week程度のカドミウム曝露を受けた住民に非汚染地域の住民と比較して過剰な近位尿管機能障害が認められなかった知

見が得られている。この $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ を耐容週間摂取量 (PTWI) としたとき、体重 50kg の人が 1 日当たり 2L の飲料水を飲むと仮定して、割当率を 10% で算出した結果、日本の水道水の基準値は $0.003 \text{ mg}/\text{L}$ と設定された。本基準値は人の疫学データを用いた値であり、かつ耐容週間摂取量であるため亜急性参照値を求める候補としても最も適している毒性試験情報であると考えられた。従って、PTWI を 1 日当たり摂取量に換算した $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を saRfD とし、割当率を 100% 、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。大人の亜急性参照値は $0.03 \text{ mg}/\text{L}$ 、小児の亜急性参照値は $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ となり基準値 ($0.003 \text{ mg}/\text{L}$) の約 3 倍の値と算出された。

水銀及びその化合物

水銀の水道水質基準値は平成 4 年に検出限界値である $0.0005 \text{ mg}/\text{L}$ と定められており、その後の見直しの際にも我が国における基準の継続性を考慮して $0.0005 \text{ mg}/\text{L}$ が維持されている。

一方我が国の食品安全委員会の水銀の評価では、NTP (1993) で行われた F344 ラットの 2 年間慢性毒性試験 (発がん性試験) における雄での前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺癌から発がん性に対する NOAEL を $1.9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし、UF (不確実係数): $1,000$ を適用し TDI を $1.9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算定している。更に、非発がん影響としては NTP (1993) で行われた F344 ラットの亜急性毒性試験 (6 か月間強制経口投与試験) における腎重量の増加の LOAEL: $0.23 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ を POD (Point of Departure) とし TDI を $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (UF = 300 : LOAEL と期間で 3) としている。一方、JECFA は本試験の腎重量の増加に対し BMD 方を適用し BMDL10 を 0.11 mg (塩化水銀) / kg/day としている。この値を水銀に換算すると $0.06 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ となる。JECFA はこの値を POD と

し UF100 を適用し PTWI を $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ としている。本評価では JECFA が推定した BMDL10 が亜急性影響を評価するために最も適切な POD であると判断した。従って $0.06 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ に UF100 を適用した結果、 saRfD は $0.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と算出された。割当率を 100% 、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結果、大人の亜急性参照値は $0.02 \text{ mg}/\text{L}$ 、小児の亜急性参照値は $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ となり基準値 ($0.0005 \text{ mg}/\text{L}$) の約 12 倍の値と算出された。

セレン及びその化合物

セレンの水道水質基準は、一日平均 $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ のセレンを摂取した 142 名のグループにおいて、セレンの毒性による臨床的または生化学的な徴候が認められなかったとの NOAEL データを TDI とし、体重 50 kg 、節水量 2L 、割当率 10% を適用して $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ と定められている。なお、食品安全委員会によると本評価に UF の適用はないが、セレンはヒトにとっての必須元素であり、NOAEL の約 3 倍の摂取量 (最大摂取量) でも影響がみられないためとされている。本評価では、不確実性の少ない人の疫学情報である NOAEL: $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を saRfD とし割当率を 100% 、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。大人の亜急性参照値は $0.01 \text{ mg}/\text{L}$ 、小児の亜急性参照値は $0.04 \text{ mg}/\text{L}$ となり基準値 ($0.01 \text{ mg}/\text{L}$) の約 4 倍の値と算出された。

鉛及びその化合物

鉛の水道水質基準値は、平成 4 年の評価では「日本人の血液中の鉛濃度・暴露量は、世界的に見ても低いレベルにあることを考慮して、 $0.05\text{mg}/\text{L}$ 以下。なお、鉛毒性の蓄積性を考慮して長期目標値を $0.01\text{mg}/\text{L}$ と設定し、おおむね 10 年間に鉛管の布設替えを行い、鉛濃度の段階的な低

減化を図ることとする。」とした。平成 15 年の評価では、ヒト血中鉛レベルから定めた 1986 年の JECFA の暫定的な TDI = 3.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (PTWI = 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) を用いて、日本国内の水道水質基準値を $3.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50\text{kg} \times 10\% \div 2\text{L} = 0.01\text{mg}/\text{L}$ (数値を丸めて) とした。しかし、2010 年の JECFA の評価では、従来 PTWI である 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週 の鉛摂取量は、小児では IQ で 3 ポイントの低下、成人では収縮期血圧の 3 mmHg の上昇をもたらす可能性があるとして推定しており、その結果、用量反応解析で鉛による有害反応の閾値が得られなかったため、PTWI を設定することは適切でないと結論している。一方、食品安全委員会では、2010 年まで審議された「鉛ワーキンググループ」において、一次報告を取り纏めているが、有害影響を及ぼさない血中鉛濃度として、一般成人「10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下」、ハイリスクグループ(胎児、小児、妊婦など)「4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以下」を設定したが、血中鉛濃度と鉛摂取量との関係を示すデータが不足していたため、耐容摂取量を算出することができなかつたとされている。2019 年に再びワーキンググループが設置されているが、現時点では審議中である。仮に 1986 年の JECFA の暫定的な TDI を用い割当率 100% で亜急性参照値を算出すると水道水質基準値の 3 倍程度の値として算出できるが、現状における国際的な健康影響評価値の評価が流動的で、基準値そのものの値も変動する可能性があることより現時点で亜急性参照値を定めることは適切でないと考えられる。従って、亜急性参照値は基準値と同値 (0.01 mg/L) とすることが妥当であると考えられた。

ヒ素及びその化合物

ヒ素の水道水質基準値は平成 4 年に検出限界値である 0.001 mg/L と定められており、その後の見直しの際にも「発がん性に基づくヒ素の TDI

または実質安全量 (VSD) はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点ではできない。」として、「ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかなりの不確実さと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さからみて、従来からの基準値が維持されている。

我が国の食品安全委員会の評価によると無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査では、皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が、飲料水中無機ヒ素濃度依存的に認められている。また、人で発がん影響(肺癌、膀胱癌等)も認められている。しかし、発がん曝露量における閾値の有無について判断できる状況にないと結論している。さらに、有害性の定量的評価において、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素の NOAEL (又は LOAEL) 又は BMDL の値は、皮膚病変で LOAEL 4.3~5.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び BMDL05 4.0~4.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、神経系 (IQ 低下) への影響で NOAEL 3.0~4.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、生殖・発生への影響で NOAEL 8.8~11.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、肺癌で NOAEL 4.1~4.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日並びに膀胱癌で NOAEL 5.0~12.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日及び BMDL01 9.7~13.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。そして「日本人で、通常的生活を送っている場合の推定無機ヒ素摂取量は、数種の陰膳調査による平均値で 0.130~0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、食品安全委員会(2013)の行った調査では平均値 0.315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日」とし、「本評価で算定した NOAEL 又は BMDL の値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない。そのため、日本人における一部の高曝露者では今回算定した

NOAEL 又は BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある。」と評価している。つまり、食品安全委員会では許容摂取量もユニットリスクも設定されていないことや、曝露と POD とのマージンがほとんどない状況では、健康影響に基づいた基準値の設定はもとより、亜急性参照値を定めることも現時点では適切ではないと考えられる。従って、亜急性参照値は基準値と同値 (0.001 mg/L) とすることが妥当であると考えられた。

六価クロム化合物

我が国の食品安全委員会の評価では、2年間飲水投与試験においてみられた雄マウスの十二指腸びまん性上皮過形成に基づき算出した BMDL10 値 0.11 mg/kg/day を POD とし、UF100 を適用して、六価クロムの TDI を 1.1 µg/kg/day としている。水道水質基準は本 TDI に対し、1日2L摂取、体重 50 kg、寄与率 60%として 0.02 mg/L と定められている。一方亜急性毒性試験は以下の5試験の報告があった。

Wistar ラット(雄、各群5匹)にクロム酸ナトリウム(VI)を0、0.07又は0.7 g/L(0、4.8又は48 mg Cr(VI)/kg/day)で28日間飲水投与した試験において、0.7g/Lで尿量減少、運動能の低下が認められた。本試験の NOAEL は 4.8 mg/kg/day と判断された。

Wistar ラット(雄、各群15匹)に重クロム酸カリウム(VI)を0又は500 ppm(0又は73 mg Cr(VI)/kg/day)で30日間飲水投与した結果、500 ppm 投与群で血清プロラクチン減少が認められた。本試験の LOAEL は 73 mg/kg/day と判断された。

SD ラットの雄、各群24匹及び雌、各群48匹に重クロム酸カリウム(VI)を0、15、50、100又は400 ppm(雄100 ppm=2.1、400 ppm=8.4 mg Cr(VI)/kg/day、雌100 ppm=2.5、400 ppm=9.8 mg

Cr(VI)/kg/day)を9週間混餌投与した試験で、400 ppm群で MCV 及び MCH の減少が認められたことから NOAEL は 2.1 mg/kg/day と判断された。

Wistar ラット(雄、投与群19匹、対照群9匹)にクロムを0又は20 ppm(0又は3.7 mg Cr(VI)/kg/day)の用量で10週間飲水投与した試験において、20 ppm群で ALT 増加及び血清グルコース増加が認められたことから、LOAEL は 3.7 mg/kg/day と判断された。

F344/N ラット(雌雄、各群10匹)に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を0、62.5、125、250、500又は1,000 mg/L(雄0、1.7、3.1、5.9、11.1又は20.9 mg Cr(VI)/ kg/day、雌0、1.7、3.5、6.3、11.5又は21.3 mgCr(VI)/kg/day)で14週間飲水投与した試験において、62.5 mg/L以上で、雄ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少、血小板増加、雌 MCH 減少が最低用量で認められた。本試験の LOAEL は 1.7 mg/kg/day となった。

上記5試験の中で最も低い用量で毒性が認められた試験は F344/N ラットの14週間飲水投与試験であった。本試験の LOAEL 1.7 mg/kg/day を POD として UF1000(LOAEL 使用で追加の UF10)を適用し、saRfD は 0.0017 mg/kg/day と算出された。この値は TDI の約 1.5 倍に相当する。saRfD に対し割当率を 100%、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結果、大人の亜急性参照値は 0.04 mg/L、小児の亜急性参照値は 0.02 mg/L となり基準値(0.02 mg/L)と同値と算出された。六価クロム化合物基準値導出に用いられた割当率が 60%と高かったため、TDI の 1.5 倍の saRfD が得られたにも関わらず、最終的な亜急性参照値は基準値と同値として算出された。

水道水は都市機能や公衆衛生の維持に不可欠

であり、給水停止については、自然災害等で汚染物質濃度が一時的に基準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、日本の水質基準項目のうち無機化学物質の6項目について亜急性参照値の算出を試みた。カドミウム及びその化合物、セレン及びその化合物の2項目については、基準値の約3 - 4倍の亜急性参照値が得られた。更に、基準値が検出限界値に設定されている水銀については、ラット6か月間強制経口投試験で認められた腎重量増加をもとに亜急性参照値を算出した結果、基準値の12倍となった。これらの項目については、一時的に飲料水中濃度が基準値を超えた場合でも、本研究で提案する参照値を超えない濃度であれば健康影響の懸念は低いと考えられるため、給水停止の措置は必要ないと判断することが可能となる。一方、ヒ素及びその化合物、鉛及びその化合物、六価クロム化合物については、基準値と亜急性参照値が同値となった。これらの項目については、迅速な対応が必要であると考えられる。

3. 関心の高い物質の毒性情報整理

国内で関心の高い物質であるPFOA及びPFOSに関する国外の評価機関(米国環境保護庁:US-EPA、有害物質疾病登録局:ATSDR、オーストラリア・ニュージーランド食品安全局:FSANZ、欧州食品安全機関:EFSA)における評価手法について調査した。表5及び表6にPFOA及びPFOSの各評価機関の評価値導出方法についての概要を示した。

US-EPAの評価

PFOA キースタディ

CD-1 マウスに、PFOA アンモニウム塩(直鎖:98.9%、

分岐異性体:1.1%)を0、1、3、5、10、20、40 mg/kg/dayの用量でGD1-GD17まで強制経口投与しGD18で剖検又はGD1-GD19まで強制経口投与し出産させた結果、1 mg/kg/day以上の群の母動物で肝臓の肥大がみられた。40 mg/kg/day群の全母体で胚吸収、20 mg/kg/day群で母体の体重増加が有意に低下し、胎児の生存率も優位に低下した。また、5、10、20 mg/kg/day群の出生児生存率の有意な低下が認められた。児の体重は3 mg/kg/day以上で有意に低値であった。最低用量の1 mg/kg/dayの群に児の骨化数減少(雌雄)と性成熟促進(雄)が認められた。(Lau et al, 2006)。

EPAは本試験の児の骨化遅延(雌雄)と性成熟促進(雄)が認められた1 mg/kg/dayをLOAELと判断した。PFOAの推定AUC及び投与期間(17日)から計算した結果、LOAEL:1 mg/kg/dayの平均血清濃度は38.0 mg/Lと推定された。ヒト等価用量(HED)は本血清濃度(38.0 mg/L)にCL:0.00014 L/kg bw/dayを乗じ、0.0053 mg/kg/dayと算出された。RfDはHEDをUF300(個人差:10、種差:3、LOAEL使用:10)で除し0.00002 mg/kg/day (20 ng/kg/day)と算出された。

PFOS キースタディ

CrI:CD(SD)ラットに、PFOS カリウム塩(純度86.9%、C4-7のPFAS:8.4%)を0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg/dayで強制経口投与した2世代試験で、1.6 mg/kg/day以上で児の死亡が認められ、F2の成績は0-0.4 mg/kg/day群からしか得られなかった。親動物の一般毒性のNOAELはF0で0.1 mg/kg/day、F1で0.4 mg/kg/dayであり、生殖能に対するNOAELは一般毒性のNOAELよりも高い値であった。一方、F1の1.6 mg/kg/day群に児の成長遅延(耳介開展、開眼、立ち直り反応)

が認められ、開眼の遅れは0.4 mg/kg/day 群でも有意に認められた。F2 の授乳期には 0.4 mg/kg/day 群で児に有意な体重減少が認められた(Luebker et al., 2005a)。なお、PFOS の生殖発生毒性に対する用量反応を確認するために本試験の後に0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg/day の用量で生殖発生毒性試験が実施されたが、児の体重は全投与群で有意に低く児の体重減少について用量依存性・再現性が確認されている(Luebker et al., 2005b)。

EPA は Luebker ら (2005a) の 2 世代試験をキースタディとし、F2 児の体重減少が 0.4 mg/kg/day で認められたことから NOAEL を 0.1 mg/kg/day として評価した。PFOS の推定 AUC 及び投与期間(84 日)から計算した結果、NOAEL : 0.1 mg/kg/day の平均血清濃度は 6.26 mg/L と推定された。ヒト等価用量 (HED) は本血清濃度 (6.26 mg/L) に CL:0.000081 L/kg bw/day を乗じ、0.00051 mg/kg/day と算出された。RfD は HED を UF30(個人差:10、種差:3)で除し 0.00002 mg/kg/day (20 ng/kg/day) と算出された。

PFOA 及び PFOS の生涯 HA の値は RfD:0.00002 mg/kg/day を授乳期女性の体重あたり摂水量 (90th パーセンタイル推定値)である 0.054L/kg で除し 20%の割り当て率を用い 0.000074 mg/L (0.07 µg/L) と算出された。PFOA と PFOS の毒性は類似しており、RfD はいずれも発生毒性のエンドポイントをキーとしており、更に数値も同じであった。複合曝露に対する懸念から保守的に考え、HA : 0.07 µg/L を PFOA と PFOS の和に対する値とした。

ATSDR(Draft)の評価
PFOA のキースタディ

妊娠 C57BL/6/Bk1 マウスの妊娠初日から妊娠期間中に渡って PFOA カリウム塩(96%)を 0 又は 0.3 mg/kg/day で混餌投与し、児が 5 - 8 週齢時の発達神経毒性影響を調べた結果、0.3 mg/kg/day 投与群の雄の運動量が有意に増加した (Onishchenko et al., 2011)。また、同様の試験方法で投与した妊娠マウスの児(雌)について 13 又は 17 月齢で骨を調べた結果、大腿骨及び脛骨の形態学的な変化が認められ、骨のミネラル密度は低下していた (Koskela et al., 2016)。

ATSDR は上記 2 試験の投与量 0.3 mg/kg/day を LOAEL として評価した。マウスの PFOA 平均血清濃度は推定 AUC と投与期間(21 日)を用いて 8.29 µg/mL と推定された。HED は 1 - コンパートメントモデルを用い、0.000821 mg/kg/day と算出された。この値を POD とし UF30(個人差:10、種差:3、LOAEL 使用:10)を適用し 3×10^{-6} mg/kg/day (3 ng/kg/day) を暫定 MRL とした。

PFOS のキースタディ

ラット 2 世代試験(Luebker et al., 2005a)

EPA のキースタディ参照

ATSDR は Luebker ら (2005a) のラットの 2 世代試験で 0.4 mg/kg/day で認められた児の開眼の遅れ及び体重減少を根拠とし NOAEL を 0.1 mg/kg/day として評価した。ラットの PFOS 平均血清濃度は推定 AUC と投与期間(84 日)を用いて 7.43 µg/mL と推定された。HED は 1 - コンパートメントモデルを用い、0.000515 mg/kg/day と算出された。この値を POD とし UF30(個人差:10、種差:3)及び MF10(免疫に対する影響)を適用し 2×10^{-6} mg/kg/day (2 ng/kg/day) を暫定 MRL とした。

FSANZ の評価

PFOA のキースタディ

マウス発生毒性試験 (Lau et al, 2006) EPA のキースタディ参照

FSANZ は Lau ら (2006) の発生毒性試験で児の体重低値が 3 mg/kg/day 以上で認められたことから NOAEL を 1 mg/kg/day と判断した。なお、EPA が有害所見とした児の骨化遅延(雌雄)と性成熟促進(雄)については、それぞれ用量反応関係に一貫性がない、むしろ用量に対し負の相関がみられるとし毒性所見としなかった。PFOA の推定 AUC 及び投与期間 (17 日) から計算した結果、NOAEL : 1 mg/kg/day の平均血清濃度は 35.1 mg/L と推定された。US-EPA と同じ手法により HED を算出し 0.0049 mg/kg/day を POD とした。TDI は POD に UF30(個人差 : 10、種差 : 3)を適用し、0.00016 mg/kg/day (160 ng/kg/day)と算出された。水道の基準値は体重 70 kg、節水量 2L/day、割当率 10%を用いて 560 ng/L とされた。

PFOS のキースタディ

ラット 2 世代試験(Luebker et al., 2005a) EPA のキースタディ参照

FSANZ は Luebker ら (2005a) のラットの 2 世代試験で 0.4 mg/kg/day で母体及び児の体重増加減少がみとめられたことを根拠とし、本試験の NOAEL を 0.1 mg/kg/day と判断して評価した。PFOS の推定 AUC 及び投与期間 (84 日) から計算した結果、NOAEL : 0.1 mg/kg/day の平均血清濃度は 7.14 mg/L と推定された。US-EPA と同じ CL:0.000081 L/kg bw/day を用いて HED(0.0006 mg/kg/day)を算出し POD とした。TDI は POD に UF30(個人差 : 10、種差 : 3)を適用し、0.00002

mg/kg/day (20 ng/kg/day)と算出された。水道の基準値は体重 70 kg、節水量 2L/day、割当率 10%を用いて 70 ng/L とされた。

EFSA の評価

PFOA のキースタディ

PFOA 及び PFOS の肝脂質代謝に関する影響を調べるため、ウエストバージニアの化学工場からの汚染した水道水を摂取していた 18 歳以上の男女 46294 人を横断研究調査した。2005-2006 年調査での平均血清濃度は PFOA:80 ng/mL、PFOS:22 ng/mL であった。総コレステロール値は PFOA 及び PFOS の血清濃度に比例して増加し、傾向分析で有意であった (Steenland et al., 2009)。同様にデンマークで行われた横断研究でも 50 - 65 歳の男女 753 人の血清 PFOA 及び PFOS 濃度と総コレステロールのレベルに有意な正の相関が認められた (Eriksen et al., 2013)。

EFSA は Steenland et al (2009) 及び Eriksen et al (2013) の疫学研究から、血清コレステロール値増加に対する BMD 解析を行った。動物実験結果の BMD 解析に通常用いられる PROAST や BMD5 としたソフトでの解析ができなかったため、TableCurve2D というカーブフィッティングのソフトを用い、反応 5 % 増加に対する血清濃度の BMDL を推定した結果、2 試験の BMDL5 はそれぞれ 9.4 ng/mL 及び 9.2 ng/mL と算出された。ヒトの PBPK モデルを用いて本血中濃度(9.2-9.4 ng/mL)からの PFOA の慢性推定摂取量を算出した結果 0.8 ng/kg/day となった。ヒトの大規模疫学調査の結果であることから、UF の適用は行わず、PFOA の体内での長い半減期を考慮し 0.8 ng/kg/day から 6 ng/kg/week の TWI を設定した。

PFOS のキースタディ

PFOA 及び PFOS 等の有機フッ素化合物とコレステロールや体重の関係等を、米国で横断研究調査し、20-80 歳の男女 860 名について解析した結果、総コレステロールの増加と PFOS の血中濃度との関係に正の相関が認められ、傾向分析で有意 ($P=0.01$) であった。PFOA とは正の相関は認められたものの傾向分析は有意ではなかった ($P=0.07$) (Nelson et al., 2010)。本試験及び PFOA のキースタディ (Steenland et al., 2009; Eriksen et al., 2013) の 3 試験がキースタディ。

EFSA は PFOA と同じ手法で BMDL 解析を行い、3 試験の BMDL5 を 26 ng/mL (Steenland et al., 2009)、22 ng/mL (Eriksen et al., 2013) 及び 21 ng/mL (Nelson et al., 2010) と推定した。これらの値から PBPK モデルを用いて PFOS の慢性推定摂取量を算出した結果、それぞれ 2.1、1.8 及び 1.7 ng/kg/day となった。EFSA は 1.8 ng/kg/day が適切な参照値であるとし、TWI を 13 ng/kg/week と設定した。

上述の通り今年度は PFOA 及び PFOS の国際評価として US-EPA、FSANZ、ATSDR、EFSA の 4 機関の評価状況について調査した。PFOA については動物試験の発生毒性影響をキースタディとした評価と人疫学調査による総コレステロール値増加に対する影響をキースタディとした評価があった。US-EPA と FSANZ は同じ発生毒性試験 (Lau et al., 2006) をキースタディとしたが、US-EPA は最低用量 (1 mg/kg/day) で認められた骨化遅延や思春期早発影響を毒性影響と判断 (LOAEL) したのに対し、FSANZ は用量相関がないことから毒性影響として採用せず NOAEL を (1 mg/kg/day) としたことから、LOAEL 使用の UF10 の適用の有無により両者の評価値は約 10 倍の差があった。

一方、ATSDR は US-EPA 及び FSANZ とは異なる発生毒性試験 (2 試験: Onishchenko et al., 2011; Koskela et al., 2016) をキースタディとした。これらの試験は対照群に対し 1 投与群 (0.3 mg/kg/day) しか設定されていないため用量反応評価のためには、情報が限定的である。投与群で児の発達神経毒性、又は骨形態学的変化とミネラル密度低下が認められたため LOAEL 使用の UF10 も適用され、評価値相当の値は US-EPA よりさらに桁低い値となった。上記 3 機関が動物の発生毒性影響をキースタディとしたのに対し、EFSA はヒトの疫学研究による総コレステロール値の増加をエンドポイントとして BMDL5 の PFOA 血中濃度を元に評価値の導出を起こった。

PFOS の評価についても PFOA と同様に動物試験の生殖発生毒性影響をキースタディとした評価と人疫学調査によるコレステロール値増加に対する影響をキースタディとした評価があった。US-EPA、FSANZ、ATSDR は同じ 2 世代試験 (Luebker et al., 2005) をキースタディとした。いずれの評価機関も NOAEL を最低用量の 0.1 mg/kg/day としているが、US-EPA 及び FSANZ が UF:30 (種差 3・個体差 10) を適用しているのに対し、ATSDR が免疫の影響に対する懸念から追加の係数として 10 を適用したことから、ATSDR 評価値相当は US-EPA 及び FSANZ の 10 分の 1 となっている。一方、EFSA は PFOS と同様にヒトの疫学研究による総コレステロール値の増加をエンドポイントとして BMDL5 の PFOA 血中濃度を基に評価値の導出を起こった。

最後に、今年度収集した 4 機関の評価状況から、PFOA 及び PFOS のキーエンドポイントは動物試験の発生毒性とする一定の傾向がみられる一方、人疫学による肝臓影響について懸念を抱いている

評価機関がある事も分かった。また、不確実性を保守的に評価することによって、同じ試験結果をキーとしていながら、評価値に幅がある事が示された。今年度収集した情報は次年度以降の評価値導出のために有用な情報となると考えられた。

D. 引用文献

- (1) Niizuma, *et al.*, 2013. *Regulatory, Pharmacology and Toxicology (RPT)*, 67, 98-107
- (2) Akiyama *et al.*, 2018. *RTP*, 95, 161-174
- (3) Nishikawa *et al.*, 2019. *RTP*, 106, 43-49
- (4) USEPA, 2002. Toxicological review of benzene
- (5) Rinsky, 1989. *Environ. Health perspectives*, 82, 189-192
- (6) WHO, 2003. Benzene in drinking water
- (7) McHale *et al.*, 2012. *Carcinogenesis*, 33(2), 240-252
- (8) 伊藤ら, 2010. 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究
- (9) 厚生労働省, 2003. 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
- (10) 環境省, 2018. 大気汚染物質測定方法マニュアル
- (11) Ohno *et al.*, 2018. *J. Water and Health*, 16(4), 562-573
- (12) 総務省, 2018. 日本の統計
- (13) McKone, 1987. *Environ. Sci. Technol.* 21, 1194-1201

- ・ 食品安全委員会 : リスク評価書 (<https://www.fsc.go.jp/hyouka/>)
- ・ 米国 EPA : Drinking Water Health Advisories for PFOA and PFOS (<https://www.epa.gov/ground-water-and->

[drinking-water/drinking-water-health-advisories-pfoa-and-pfos](https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/drinking-water-health-advisories-pfoa-and-pfos))

- ・ ATSDR : Toxicological Profile for Perfluoroalkyls Draft for Public Comment June 2018 (<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>)

- ・ FSANZ : Hazard assessment report - Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA), Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) ([https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/\\$File/6.sd1-Hazard-assessment-report.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/$File/6.sd1-Hazard-assessment-report.pdf))

- ・ EFSA : Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5194>)

F. 結論

間接曝露を考慮した化学物質の水質基準の評価として今年度はベンゼンのリスク評価を行った。ベンゼンの揮発経由の吸入曝露や経皮曝露を想定すると、水質基準値は現行の値の半分程度が妥当であると示唆された。

亜急性評価値に関する研究では、水道水質基準項目のうち無機化合物 6 項目短期間曝露を対象とした saRfD を用いて亜急性参照値を算出した結果、3 項目(カドミウム、セレン、水銀)については生涯曝露を対象とした基準値に対し 3~10 倍以上高い値として設定できた。一方、ヒ素、

鉛及び六価クロムについては、亜急性参照値は基準値と同値とし、最終的に6項目について、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)を提案することができた。これらの値は汚染物質濃度が一時的に基準値を超えた際の、緊急的な判断材料として非常に有用であると考えられる。

一方、国内外で関心の高い有害物質として、PFOA及びPFOSのついて最近の国際評価について情報を収集した。今年度収集した情報は次年度以降の評価値導出のために有用な情報となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

松本 真理子、川村 智子、井上 薫、山田 隆志、広瀬 明彦：水道水中の汚染化学物質に対する亜急性参照値の導出、日本毒性学会(2019年6月、大阪)

Mariko Matsumoto, Toshime Igarashi, Kaoru Inoue, Takashi Yamada, Akihiko Hirose: Hazard assessment of hydrazine, a possible migration contaminant from drinking water apparatus, EUROTOX 2019 (2019年9月、ヘルシンキ)

Matsui, Y., Akiyama, M., Niizuma, S., Narita, K., Nishikawa, S., Matsushita, T. and Shirasaki, N., Pesticides and volatile compounds in drinking water quality standard: chemical mixtures and indirect exposure assessment. Keynote Lecture. 11th Micropol & Ecohazard Conference 2019, Seoul, Korea, 20-23 October 2019.

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3 Subacute Reference Dose(SaRfD)設定値及び TDI との比較* : saRfD を TDI 又は VSD で割った値

項目名	設定根拠	POD (mg/kg/day)	UF	TDI/VSD (mg/kg/day)	亜急性候補試験 候補	POD (mg/kg/day)	UF	saRfD (mg/kg/day)	比率
カドミウム	疫学 近位尿管機能障害	NOAEL 0.001	1	0.001	同左	NOAEL 0.001	1	0.001	1
水銀	我が国における基準の継続性(検出限界)	-	-	-	ラット 6 か月間強制経口投与 腎重量増加	BMDL10 0.06	100	0.0006	-
セレン	疫学 臨床症状・生化学指標(爪の疾患等)	NOAEL 0.004	1	0.004	同左	NOAEL 0.004	1	0.004	1
鉛	乳幼児蓄積性を考慮した評価(暫定評価)	-	-	0.0035	設定できない	-	-	-	-
ヒ素	発がん性に関するリスクアセスメントの不確かさと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さより基準の維持(検出限界)	-	-	-	設定できない	-	-	-	-
六価クロム	マウス 2 年間飲水投与試験十二指腸びまん性上皮過形成	BMDL10 0.11	100	0.0011	ラット 14 週間飲水投与 貧血を示唆する血液生化学的变化	LOAEL 1.7	1000	0.0017	1.5

表4 成人及び小児の亜急性参照値及び目標値との比較

項目名	saRfD (µg/kg/day)	基準値 (mg/L)	成人(mg/L)	比率	小児 (mg/L)	比率
カドミウム	1	0.003	0.03	10	0.01	3
水銀	0.6	0.0005	0.02	40	0.006	12
セレン	4	0.01	0.1	10	0.04	4
鉛	設定できない	0.01	0.01	1	0.01	1
ヒ素	設定できない	0.001	0.001	1	0.001	1
六価クロム	1.7	0.02*	0.04	2	0.02	1

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。

*基準値導出に用いられた割合率：60%

表 5 PFOA の国際評価概要

国・機関	キースタディ	毒性所見	POD (投与量及び/又は血中濃度)			ヒト等価 用量	不確実係 数	評価値相当
U.S. EPA	マウス 発生毒性 Lau et al. (2006)	前後肢基節骨 の骨化減少及 び雄児の思春 期促進	LOAEL	1 mg/kg/day	38.0 mg/L	5.3 µg/kg/day	300 種差：3 個体差： 10 LOAEL：10	20 ng/kg/day
FSANZ	マウス 発生毒性 Lau et al. (2006)	児の体重低値	NOAEL	1 mg/kg/day	35.1 mg/L	4.9 µg/kg/day	30 種差：3 個体差： 10	160 ng/kg/day
ATSDR (Draft)	マウス 発生毒性 Onishchenko et al. (2011); Koskela et al. (2016)	児の発達神経 毒性、骨形態 学的変化とミ ネラル密度低 下	LOAEL	0.3 mg/kg/day	8.29 µg/mL	0.821 µg/kg/day	300 種差：3 個体差： 10 LOAEL：10	3 ng/kg/day
EFSA	ヒト 疫学的研究 Steenland et al., (2009); Eriksen et al., (2013)	血清総コレス テロールの増 加	BMDL5	-	9.2-9.4 ng/mL	0.8 ng/kg/day	不要	6 ng/kg/week (0.8 ng/kg/day)

表 6 PFOS の国際評価概要

国・機関	キースタディ	毒性所見	POD (投与量及び/又は血中濃度)			ヒト等価 用量	不確実係 数	評価値相当
U.S. EPA	ラット 2世代試験 Luebker et al (2005)	児体重減少	NOAEL	0.1 mg/kg/day	6.26 mg/L	0.51 µg/kg/day	30 種差：3 個体差： 10	20 ng/kg/day
FSANZ	ラット 2世代試験 Luebker et al (2005)	親及び児の体 重減少	NOAEL	0.1 mg/kg/day	7.14 mg/L	0.6 µg/kg/day	30 種差：3 個体差： 10	20 ng/kg/day
ATSDR (Draft)	ラット 2世代試験 Luebker et al (2005)	児の開眼遅延 及び体重減少	NOAEL	0.1 mg/kg/day	7.43 µg/mL	0.515 µg/kg/day	300 種差：3 個体差： 10 免疫影 響：10	2 ng/kg/day
EFSA	ヒト 疫学的研究 Steenland et al., (2009); Nelson et al., (2010); Eriksen et al., (2013)	血清総コレス テロール値の 増加	BMDL ₅	-	21-25 ng/mL	1.8 ng/kg/day	不要	13 ng/kg/week (1.8 ng/kg/day)