

令和1～3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
ーリスク評価管理ー

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・客員研究員
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・客員研究員
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	磯 貴子	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	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	村田 康允	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	広瀬 望	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	馬野高昭	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	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
研究協力者	大畑 秀雄	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

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、以下の通り研究を行った。

1. 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曝露を想定しているが、入浴時などに揮発性物質の吸入や経皮経由の間接曝露が発生することがある。令和元年度には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結果、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。令和2年度には、間接曝露を考慮したジクロロメタンと四塩化炭素の水道水質基準値の評価もおこなった。ジクロロメタンについては現行の水道水質基準値濃度の水道水の利用でTDIの超過が生じる可能性は低く、基準値は十分に安全側にたった値であった。四塩化炭素についてもTDI超過の曝露シナリオは7%と低かったが、今後より精緻な曝露評価が期待される。
2. 令和元年度に、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。
3. 令和2年度には、水道水中の目標値が設定されていない要検討項目に対する毒性情

報を収集した。その結果、6項目（1、3-ブタジエン、アクリル酸、ヒドラジン、酢酸ビニル、ブロモクロロ酢酸、及びブロモジクロロ酢酸）について信頼性の高い毒性情報が得られた。これら6項目について水道水中目標値の試算を行うことが出来た。特に、1、3-ブタジエン、ヒドラジン、ブロモクロロ酢酸及びブロモジクロロ酢酸は、閾値のない発がん性物質と考えられ、水道水中目標値の試算結果が 0.025 mg/L、0.005 mg/L、0.01 mg/L 及び 0.01 mg/L と低い値となった。これらの項目については、浄水における存在について確認が必要であると考えられた。今回試算した水道水中目標値は、今後の水道水質基準等の逐次検討に貢献できるものと考えられた。

4. 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。令和元年度収集した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。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。令和2年度には、生理学的薬物動態 (PBPK) モデル適用方法に対する情報収集整理を行った。アメリカ合衆国環境保護庁 (US-EPA) の水道水評価値導出に用いた PBPK モデルの適用手法について情報整理を行った結果、評価値導出に対しては、動物実験の血中濃度の実測値とモデル推定値による乖離やヒト半減期の選択方針による不確実性があることが示唆された。令和3年度は、PFOS 及び PFOA の目標値の試算を行った。PFOS はラット2世代試験をキースタディとし、NOAEL : 0.1 mg/kg/day を参照用量導出の POD (Point of Departure) とした。PFOA は発生毒性試験をキースタディとし、LOAEL : 1 mg/kg/day を参照用量導出の POD とした。POD における平均内部曝露量を、PBPK モデルを用いて計算した結果、参照用量は、PFOS : 2.0×10^{-5} mg/kg/day ~ 6.3×10^{-5} mg/kg/day、PFOA : 2.8×10^{-6} mg/kg/day ~ 8.4×10^{-5} mg/kg/day となった。現状で得られるヒトの半減期の値を用いて水道水中の目標値を試算すると PFOS : 50~158 ng/L、PFOA : 7~210 ng/L となった。我々の研究結果により PFOS 及び PFOA の現在の暫定目標値 (PFOS と PFOA 合わせて 50 ng/L) を含む範囲の目標値となること示されたが、今後半減期や疫学情報などのヒトにおける知見が集積される事によって、より精度の高い目標値の算出が可能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、以下の項目について研究を行った。

1. 揮発性を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価
2. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究
3. 水道水質管理区分「要検討項目」の毒性情報集及び評価値・目標値の試算
4. 関心の高い物質(PFOA 及び PFOS)の毒性情報整理と目標値の導出

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、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価

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曝露を想定し、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由の間接曝露が発生することがある^{1, 2, 3)}。多くの場合、間接曝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、間接曝露を含めた曝露量の分布を評価する必要がある。Niizuma et al.⁴⁾、2013 はクロロホルムについて、Akiyama et al.⁵⁾、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.⁶⁾、2019 はホルムアルデヒドについてリスク評価を行っている。

令和元年度では、ベンゼンについて検討を行った。ベンゼンは経口、吸入、経皮のどの経路で曝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、経皮経路の曝露量も合算することが妥当と考えられる。本研究では、曝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。

令和2度は揮発性物質として、ジクロロメタンと四塩化炭素について検討を行った。こ

れら 2 物質は経皮曝露による毒性発現は確認されていないものの、吸入・経口曝露ともに肝臓での病理学的変化や腫瘍の発生が確認されており^{7, 8)}、吸収経路によらず、吸収ポイントとは離れた部位に共通の毒性を発現することから、全ての経路のエンドポイントが同一であると推測されている^{7, 8)}。

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、経皮経路の曝露量も合算することが妥当と考えられる。

① 揮発性を物性値から予測する手法についての検討および②潜在曝露量の確率分布を算出することで水道水由来のジクロロメタン、四塩化炭素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。平成 27 年度から平成 30 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。令和元年度は、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た。

3. 水道水質管理区分「要検討項目」の毒性情報集及び評価値の試算

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 (27 項目)、要検討項目 (45 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。

水道水質基準及び水道管理区分は、平成 15 年に大幅な改正が行われたが、それ以降は新たな知見が得られた時に逐次検討されている。要検討項目は、毒性評価が定まらない、又は浄水中の存在量が不明な項目であり、現在は、45 項目中 20 項目について目標値が設定されていない。そこで、目標値が設定されていない要検討項目に対する毒性情報を収集し、評価値導出に十分な毒性情報が得られた 6 項目程度について水道水中目標値の算出を試みることにした。

4. 国内外で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、令和元年度は PFOA 及び PFOS の毒性情報の整理を行った。

PFOA 及び PFOS の体内消失半減期については、種間及び性別に対し数桁の違いがあると推定されている。こうした体内動態の違いは、同じ生体内部曝露量に到達するために必要な外部曝露量の違いを生み出す。毒性学的エンドポイントの反応の強さが化学物質の内部曝露量に依存すると仮定すると、種差による外部曝露量の違いを評価する必要がある。動物試験結果と利用可能な薬物動態モデルを使用する事により投与期間、平均血清濃度及び消失速度、飽和腎再吸収に基づいて、ヒトの評価値について PBPK モデルを用いて計算することが可能となると考えられる。令和 2 年度は、次年度に目標値の算出を試みるため、PBPK モデル適用方法に対する情報整理を行った。令和 3 年度は PFOS 及び PFOA の毒性情報を整理し、PBPK モデルを用いた評価値の導出方法の適用について検討を行った。

B. 研究方法

1. 揮発性を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価

ベンゼン

水道水由来のベンゼンの総曝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) 経路別曝露量

水道水由来の経路別潜在曝露量は、

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

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

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

で表せる (D_{oral} : 潜在経口曝露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 $D_{\text{inhalation}}$: 潜在吸入曝露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 D_{dermal} : 潜在経皮曝露量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]、 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⁹⁾。ベンゼン曝露時の、曝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、すべて経口曝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¹⁰⁾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 µg/L)とクロロホルム(10 ~ 80 µg/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¹¹⁾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¹²⁾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

曝露したベンゼンの量に対する曝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、経皮曝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。ベンゼンの曝露条件は、水中濃度 1 ~ 50 µg/L、空气中濃度 5 ~ 200 µg/m³、曝露時間 0.1 ~ 1.0 hr、外気中バックグラウンド空气中濃度 0 ~ 3 µg/m³ 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¹³⁾や体重との相関と体重分布¹⁴⁾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。

ジクロロメタン及び四塩化炭素

1) 揮発性予測手法

水道水由来のジクロロメタン、四塩化炭素の総有効作用量は、経口経路による曝露量で換算した場合、

$$ED_{total} = C_w \times I_w + C_w \times K_d \times Q_{alv} \times t_{exp} \times \frac{R_{inhalation}}{R_{oral}} + \frac{C_w \times A_{sk} \times K_p \times t_{exp}}{1000} \times \frac{R_{dermal}}{R_{oral}} \quad (1)$$

で表される (C_w : 水中濃度 [µg/L]、 I_w : 飲水量 [L/day]、 K'_d : 非定常分配係数 [(µg/m³)/(µg/L)]; Q_{alv} : 肺胞換気量 [L/hr]; t_{exp} : 入浴時間 [hr]、 A_{sk} : 皮膚表面積 [cm²]、 K_p : 皮膚浸透係数 [cm/hr]; R_{oral} : 経口作用率 [hr/L]、 $R_{inhalation}$: 吸入作用率 [hr/L]、 R_{dermal} : 経皮作用率 [hr/L])^{1, 2, 3, 4)}。実家庭

浴室における気液中濃度比である非定常分配係数を計算によって算出する方法の検討を行った。

相間物質移動の様子を表すモデルである二重境膜モデルを用いると、任意の水道水中濃度における空气中濃度の単位時間変化量は、

$$V \cdot \frac{dC_a}{dt} = K A \left(C_w - \frac{RT}{H} C_a \right) \quad (2)$$

で表される (V : 気相体積 [m³]、 C_a : 気相中濃度 [µg/m³]、 K : 物質移動係数 [m/s]、 A : 気液接触面積 [m²]、 C_w : 水中濃度 [µg/m³]、 R : 気体定数 [L·Pa/mol·K]、 T : 温度 [K]、 H : ヘンリー定数 [L·Pa/mol·K])¹⁵⁾。この式を時間 t について積分し、 K'_d について整式することで、

$$K'_d = \frac{C_a}{C_w} = \frac{H}{RT} \left\{ 1 - \exp \left(-\frac{K \cdot A}{V} \cdot \frac{RT}{H} \cdot t \right) \right\} \quad (3)$$

が得られる。さらに、ここで物質移動係数 K は、

$$K = \beta \left(\frac{2.5}{D_1^{2/3}} + \frac{RT}{H \cdot D_a^{2/3}} \right)^{-1} \quad (4)$$

で表される (β : 物理的要因による係数 [-]、 D_1 : 水中拡散係数 [m²/s]、 D_a : 気中拡散係数 [m²/s];¹⁶⁾)。 β は気液相の物理的状态によって変化する値であり、物理的条件によってのみ決定され、物質種によって変化しない値である¹⁶⁾。(3)式において、水中拡散係数 D_1 と気中拡散係数 D_a はそれぞれ HL 法^{17, 18)}、WL 法^{18, 19)}によって、物性値から算出できる。

(3)式の右辺のうち、

$$k = \left(\frac{2.5}{D_1^{2/3}} + \frac{RT}{H \cdot D_a^{2/3}} \right)^{-1} \quad (5)$$

$$B = \frac{\beta \cdot A}{V} \quad (6)$$

とおくと

$$K'_d = \frac{C_a}{C_w} = \frac{H}{RT} \left\{ 1 - \exp \left(-B \cdot k \cdot \frac{RT}{H} \cdot t \right) \right\} \quad (7)$$

が得られた。

物理的条件によって決定される値 B は 10 程度で実験結果を再現することが分かったため(図 1)、 $B = 10$ 、 $t = 1800$ [s]の条件で K'_d を算出した(表 1)。トリクロロエチレンとテトラクロロエチレンのようなクロロホルムよりもヘンリー定数が非常に大きい物質は式 7 や移行係数、ヘンリー定数では、 K'_d 値の予測は難しいことが示唆された。そのような物質の正確な揮発性の予測は実測に基づく評価が必

要であると考えられた。一方で、ジクロロメタンについては、それらのヘンリー定数は、クロロホルムの値に近いので、 K'_d 値が予測可能と思われる。

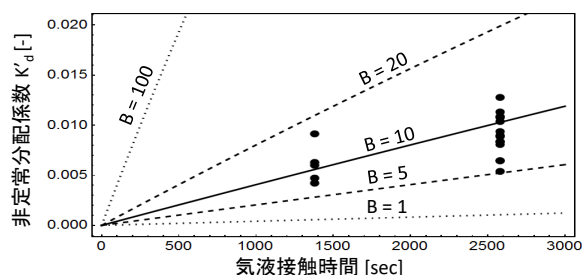


図1 物理的条件の係数 B を変化させた際の K'_d と気液接触時間 t の相関と実測値（プロット：松井，2020）の関係。 $B=10$ 程度が最も実測値に近い

表1 式(5)による揮発性物質の非定常分配係数 K'_d 予測値，実測値およびヘンリー定数のクロロホルムに対する比。ヘンリー定数がクロロホルムに近い物質は予測値が実測値に近い

物質	クロロホルムに対する比		
	予測 K'_d 値	ヘンリー定数	実測 K'_d 値
ジブロモクロロメタン	0.904	0.263	0.673 ~ 0.776
ベンゼン	0.940	1.43	0.891
テトラクロロエチレン	0.900	4.58	11.1
ジクロロメタン	1.09	0.731	-
四塩化炭素	0.946	7.31	-

1-2. 総有効作用量予測手法

1-2-1. 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²⁰⁾の揮発性に対してのジクロロメタンと四塩化炭素の揮発性を比較することにより、実家庭のジクロロメタンと四塩化炭素の非定常分配係数の値を推定した(図2)。ジクロロメタンの揮発性は計算式7を用いて算出し、ヘンリー定数が大きく式7で予測が出来ないと考えられた四塩化炭素の揮発性は、ヘンリー定数が同程度のテトラクロロエチレンと同等であると仮定して算出した。

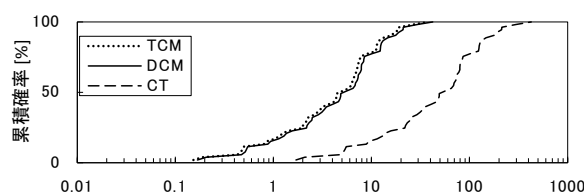


図2 実家庭浴室におけるジクロロメタン(DCM)と四塩化炭素(CT)非定常分配係数の分布。それぞれクロロホルムの分布を1.09, 11.1倍して推定

1-2-2. 潜在曝露量に対する有効作用量の割合である作用率を算出するために生理学的薬物動態モデルを作成して、水中および空气中濃度や曝露時間の条件を変化させながら作用率を算出した。両物質とも肝臓での代謝物が毒性に寄与していると考えられているため、肝臓での代謝速度の対時間面積値を有効作用量として計算した。

1-2-3. 式7のパラメータの分布を1-2-1、1-2-2. およびアンケート結果²¹⁾や体重との相関と体重分布²²⁾を用いて推定し、モンテカルロシミュレーションを行うことで水道水質基準値濃度の水道水を使用した場合の有効作用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(NOEL)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、NOEL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50kg、飲水量は2L/dayとし、小児の体重は10kg、飲水量は1L/dayとした。

3. 水道水質管理区分「要検討項目」の毒性情報集及び評価値・目標値の試算

水道水質管理区分の「要検討項目」について、化学物質総合情報提供システム (NITE-CHRIP)、化審法データベース (J-CHECK) より入手可能な国内外の評価書を収集し毒性情報を整理した。評価書で定めたキースタディ及び評価値を用い、水道目標値の試算を行った。国内外における既存の評価書がない項目については、毒性情報を整理し評価値導出の出発点となる POD (Point of Departure) の選定を行った。発がん性影響については BMSD (Benchmark Dose Software) を用い発がん発生率に対する BMD_{L10} の推定を行った。遺伝毒性情報は発がん性の閾値の有無の判定に用いた。閾値のない発がん性を POD として設定した場合は 10⁻⁵ リスクによる VSD (実質安全量、Virtually Safe Dose) (POD/10000) を評価値とした。一方、閾値のある発がん性に対しては POD に不確実係数 (UF: 1000 [種差 10、個人差 10、発がん性 10]) を適用して TDI (Tolerable Daily Intake: 耐容一日摂取量) を求めた。割当率は、水道水質基準導出の考え方に従って、デフォルトとして 10% を用いたが、閾値のない発がん性影響をエンドポイントとした時は、割当率は用いないものとした。成人の体重を 50 kg、飲水量を 2 L/day とし、目標値を試算した。

4. 国内外で関心の高い物質の毒性情報整理
令和元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。令和 2 年度は、目標値の算出を試みるため、PBPK モデル適用方法に対する情報整理を行った。まず US-EPA (2016a, b) の水道水評価値導出に用いた PBPK モデルの適用手法を調べた。次に US-EPA が用いた PBPK 手法についての原著論文を入手し、情報の精査を行った。令和 3 年度は、目標値の算出を試みるため、まず PFOS 及び PFOA の経口曝露による毒性情報についてキースタディ候補の選定を行った。動物試験の毒性情報は国内外の評価書を情報源とし、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性 (発達神経毒性を含む)、免疫毒性のエンドポイントで整理し各エンドポイントのキースタディとなりうる情報を抽出した。一方、疫学情報は EFSA (2018, 2020) の評価で用量

反応解析を行った情報を整理した。PFOS 及び PFOA について 1 コンパートメントモデルや 2 コンパートメントモデルのようなシンプルな動態モデルを用いてヒト等価量の算出を試みると、内部曝露量が外部曝露量よりも大きく予測されることから、腎臓による再吸収を考慮するモデルが検討されている。本研究では、腎臓の再吸収を考慮した Andersen ら (2006) 及び Wambaugh ら (2013) の PBPK モデルを用いて、動物を用いた反復投与毒性試験の投与期間中における平均血中濃度の予測を行った (図 3)。シミュレーション解析は Phoenix WinNonlin8.3 を用いた。

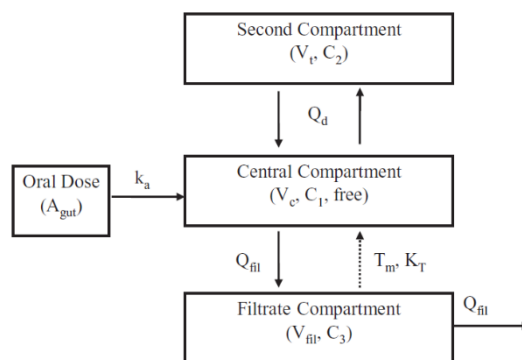


図 3 : 動物を用いた PBPK モデル
Wambaugh ら. (2013) Toxicol Sci 136(2), 308 より

- Q_{fil}: ろ液コンパートメントを通る流れ
- C₁: 中央コンパートメントの化学物質濃度
- C₂: セカンドコンパートメントの化学物質濃度
- C₃: ろ液コンパートメントの化学物質濃度
- V_c: 中央コンパートメントの分布容積
- V_t: セカンドコンパートメントの分布容積
- V_{fil}: ろ液コンパートメントの分布容積
- Free: 中央コンパートメント内の遊離画分
- Q_d: 中央コンパートメントとセカンドコンパートメントの間の流れ
- 再吸収プロセス (ミカエルメンテン動力学)
- T_m: 最大速度
- K_T: 最大速度 1/2 の時の濃度

後述キースタディの動物種 (ラット及びマウス) のパラメータの値は Wambaugh ら (2013) の値を用いた。

一方ヒトのモデルについては、Loccisano ら

(2011)を用いた(図4)。このモデルの基本的なコンセプトは Andersen ら (2006) 及び Wambaugh ら (2013) と同じで、腎臓による再吸収を考慮したモデルに Fat と Skin を追加したものである。

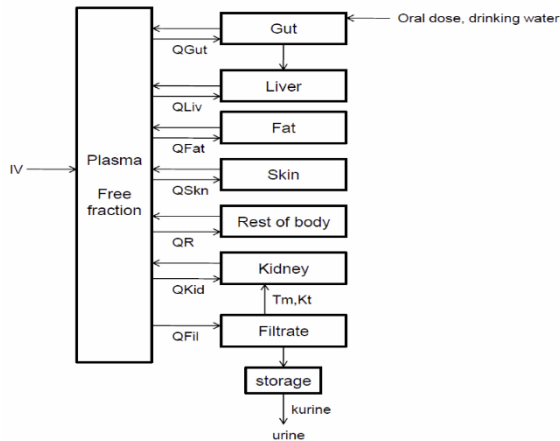


図4：ヒトのPBPKモデル
Loccisano ら(2011) RTP 59; 157-175 より

パラメータは Loccisano ら(2011)の文献値を用いたが、ヒトの体重は 70 kg ではなく 50 kg とした。

毒物学的エンドポイントが化学物質の内部濃度に依存すると仮定すると、薬物動態の種差を考慮したうえで毒性発現する外部曝露量を評価する必要がある。ヒト等価量は以下の方法で計算した。

PFOA 及び PFOS が一次反応に従って消失すると仮定すると、消失 (CL : Clearance) は以下の式で示される：

$$CL = Vd \times (\ln 2 \div t_{1/2})$$

Vd : Volume of distribution (分布容積)
t_{1/2}: Half life (半減期)

分布容積は[PFOA 又は PFOS の体内量]÷[PFOA 又は PFOS の血中濃度]で示される。分布容積は、Thompson ら (2010) の値(PFOA:0.17 L/kg bw ; PFOS : 0.23 L/kg bw) を用いた。PFOS 及び PFOA のヒトの半減期は文献値を用いた。

ヒト等価量は一次反応式による濃度変化を仮定し、次式で算出した：
ヒト等価量 = 平均血中濃度 (mg/L) x CL (L/kg bw/day)

不確実係数 (UF) は個体差 10、種差として 3 (動態については PBPK モデルを用いているため) を原則として用いた。LOAEL の使用、DB 不足、重篤な影響などについては、追加の UF を検討した。

C. 研究結果及び考察

1. 揮発性を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価

ベンゼン

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5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。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2)、非定常時の揮発性に関する水中・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²³⁾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6)。

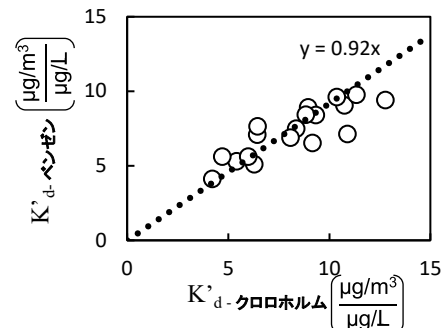


図5 ベンゼンとクロロホルムの K_d の比較

表2 ベンゼンとクロロホルムの物性値の比較

	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

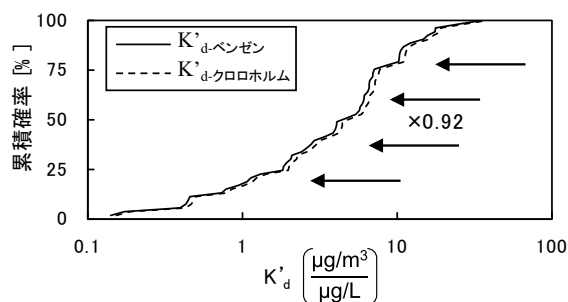


図6 クロロホルムとベンゼンの K_d の分布

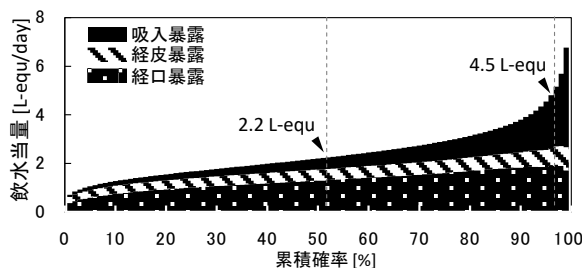


図7 飲水当量分布の計算結果

1-2. 作用率計算結果

経路ごとの作用率の算出結果を表3に示す。濃度や曝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、吸入曝露と経皮曝露はそれぞれ経口曝露の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。

表3 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}

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7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値を最大可能曝露量とすれば、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、飲水当量への曝露経路ごとの寄与を見ると、間接曝露分の寄与率は、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、高曝露側を想定し基準値を策定する際には、間接曝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 $\mu\text{g/L}$ は直接飲水量2 L/dayに基づいて算出しているため、揮発経由の吸入曝露や水との接触による経皮曝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。このような間接曝露が多い場合、飲水当量はおよそ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 $\mu\text{g/L}$ 程度が妥当であることが示唆された。

ジクロロメタンと四塩化炭素

1-1. 経路ごとの作用率の算出結果を表4に示す。濃度や曝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、ジクロロメタンの吸入曝露と経皮曝露は経口曝露に対して共に46%程度しか、四塩化炭素では吸入曝露と経皮曝露のそれぞれが経口曝露に対して55%、56%程度しか肝臓に作用しないことが分かった。

表4 ジクロロメタンと四塩化炭素の経路別潜在曝露量に対する作用量に割合

	R_{oral}	$R_{inhalation}$	R_{dermal}
ジクロロメタン	0.874	0.481	0.493
四塩化炭素	0.389	0.179	0.182

1-2. ジクロロメタンが基準値濃度(=0.02 mg/L)である水道水を使用した場合の有効作用量の分布は図8-Aのようになった。分布の50、95%ile値はそれぞれ0.78、1.7 $\mu\text{g/kg/day}$ であった。水道水質基準の策定に用いられたTDIが6 $\mu\text{g/kg/day}$ であることから、基準値濃度の水道水であれば十分に安全な値であり、基準値は妥当な値であると考えられる。

1-3. 四塩化炭素が基準値濃度(=0.002 mg/L)である水道水を使用した場合の有効作用量は図8-Bのようになった。分布の50、95%ileは0.20、0.84 $\mu\text{g/kg/day}$ であった。基準値策定時のTDI 0.71 $\mu\text{g/kg/day}$ であり、分布の93%ileに相当していることから、現行の基準値はほとんどの曝露シナリオをカバーしており、妥当な値であると考えられる。

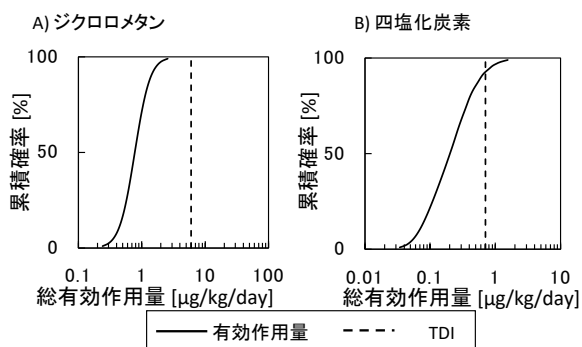


図 8 ジクロロメタンと四塩化炭素の総有効作用量分布（実線）と TDI（破線：ジクロロメタン 6 $\mu\text{g}/(\text{kg day})$ 、四塩化炭素 0.71 $\mu\text{g}/(\text{kg day})$ ）

2. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

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 5 に、亜急性参照値を表 6 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。

① 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細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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ 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細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 mg/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 mg/L、小児の亜急性参照値は 0.01 mg/L となり基準値 (0.003 mg/L) の約 3 倍の値と算出された。

② 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 mg/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 mg/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 mg/kg/day とし、UF (不確実係数): 1000 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 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/kg/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 mg/L、小児の亜急性参照値は 0.01 mg/L となり基準値 (0.0005 mg/L) の約 12 倍の値と算出された。

③ 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 mg/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 mg/L、小児の亜急性参照値は 0.04 mg/L となり基準値 (0.01 mg/L) の約 4 倍の値と算出された。

④ 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・曝露量は、世界的に見ても低いレベルにあることを考慮して、0.05mg/L 以下。なお、鉛毒性の蓄積性を考慮して長期目標値を 0.01mg/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 µg/kg/day (PTWI=25 µg/kg/week)を用いて、日本国内の水道水質基準値を $3.5 \mu\text{g/kg/day} \times 50\text{kg} \times 10\% \div 2\text{L} = 0.01\text{mg/L}$ (数値を丸めて)とした。しかし、2010年のJECFAの評価では、従来のPTWIである25 µg/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 µg/dL以下」、ハイリスクグループ(胎児、小児、妊婦など)「4 µg/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。

⑤ 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 µg/kg 体重/日及びBMDL05 4.0~4.2 µg/kg 体重/日、神経系(IQ低下)への影響でNOAEL 3.0~4.1 µg/kg 体重/日、生殖・発生への影響でNOAEL 8.8~11.1 µg/kg 体重/日、肺癌でNOAEL 4.1~4.9 µg/kg 体重/日並びに膀胱癌でNOAEL 5.0~12.1 µg/kg 体重/日及びBMDL01 9.7~13.5 µg/kg 体重/日であった。そして「日本人で、通常の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 µg/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 µg/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。

⑥ 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、0.7 g/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1000 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 mg Cr(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LOAEL1.7 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。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か月間強制経口投与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。

2. 水道水質管理区分「要検討項目」の毒性情報集及び評価値・目標値の試算

水道水質管理区分「要検討項目」のうち、目標値が定められていない20項目について毒性情報を収集した結果、1、3-ブタジエン、アクリル酸、ヒドラジン、酢酸ビニル、プロモクロロ酢酸、及びプロモジクロロ酢酸について長期反復投与毒性の知見が得られ、それらの情報を元に水道水質中の目標値の試算を行うことが出来た。

表7に、各項目のキースタディ、評価値及び目標値の概要を示す。調査した毒性情報及び目標値導出の手順を以下に示す。

① 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、毒性試験情報は1, 3-ブタジエンしか得られなかった。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Ⅱ・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、1410 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、心筋の鈣質化、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は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、UF1000(種差、個人差、LOAEL)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・LOAEL)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テ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と算定している。化審法の評価IIでは、1,3-ブタジエン曝露に基づく発がん性が遺伝毒性に基づくものであると判断し、このユニットリスクからVSD(10⁻⁵リスク)を、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。このVSD値を用い、体重50 kg、摂水量2Lで算出した水道の目標値は0.025 mg/Lとなった。なお、水道施設の資機材や給水装置からの溶出の観点から、1,2-ブタジエン及び1,3-ブタジエンの溶出に関して基準が設定されており、水道施設の技術的基準を定める省令において、資機材等の基準として、0.001 mg/L以下であることとされている。また、給水装置の構造及び材質の基準に関する省令において、0.001 mg/L以下であることとされている。

② 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%(0、53、240及び460 mg/kg/day)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、0.05%(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、アメリカ合衆国環境保護庁(US-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。US-EPAのRfD(TDI相当);530 μg/kg/dayを用い、体重50 kg、摂水量2L、寄与率10%で算出した水道の目標値は1.3 mg/Lとなった。なお、水道施設の資機材や給水装置からの溶出の観点からアクリル酸については、資機材等基準等として設定されていないが、塗料の品質として日本水道協会規格(水道用ダクタイル鋳鉄管内面エポキシ樹脂粉体塗装についての塗料の品質として、0.002 mg/L以下)が設定されている。

③ 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II・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。化審法の評価IIでは遺伝毒性が陽性であり閾値のない評価をすることにより、本BMDL₁₀を用いてVSD(10^{-5} に相当)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。本評価ではこのVSD値を用い、体重50kg、摂水量2Lで算出した水道の目標値は0.005 mg/Lとなった。なお、ヒドラジンについては、現在、水道用ダクト用キャスト管の内面エポキシ樹脂粉体塗装についての日本水道協会規格の塗料の品質として、0.005 mg/L以下であることとされている。

④ 酢酸ビニル

環境省のリスク評価書(2003年)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、1000、5000 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、1000 µl/L以上の群で用量に依存した摂水量の減少、5000 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。発がん性の情報としては、日本バイオアッセイ研究センターが実施したラット及びマウスのラットの104週間飲水投与試験として以下の情報が得られた。雌雄ラット各50匹を1群とし、0、400、2000、10000 µl/L(雄:0、21、98、442 mg/kg/day;雌:0、31、124、575 mg/kg/day;換算値は論文より)を飲水に添加して104週間経口投与した結果、雄では10000 µl/L群で口腔の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、雌では400 µl/L以上の群で口腔の扁平上皮がん、10000 µl/L群で食道の扁

平上皮がんの発生を認めた。また、マウス雌雄50匹を1群とし、0、400、2000、10000 µl/L(雄:0、42、202、989 mg/kg/day;雌:0、63、301、1418 mg/kg/day)を飲水に添加して104週間経口投与した結果、10000 µl/L群の雌雄で口腔及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、食道及び喉頭の扁平上皮がん、2000 µl/L群の雌で食道の扁平上皮乳頭腫及び喉頭の扁平上皮がんの発生を認めた。なお、本試験の論文が2004年に出版されるまで統計学的に発がん性を評価した試験情報は得られなかった。

ラットに0、200、1000、5000 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、5000 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、2113 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2113 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10・個人差10・期間5)を用いて、リスク評価を行っている。なお、日本バイオアッセイの104週間飲水投与試験については、統計処理がなされていないことに言及し13週間飲水投与

試験を評価値導出に用いている。

EU-RAR は、経口投与で最も信頼性の高い試験は前述のラット及びマウスの 104 週間飲水投与試験（日本バイオアッセイ）とし、雌ラットの 400 μ l/L 以上の群で口腔の扁平上皮がんが認められたことから発がん性の LOALE を 400 μ l/L としている。

本研究では日本バイオアッセイ研究センターのマウス及びラットの 104 週間飲水投与試験の発がん性影響について解析を行って、POD を定めることとした。上述国内の 2 評価では本試験からの評価値導出を実施していないが、本評価では論文の原著を精査した結果、OECD のガイドライン試験（TG453）で実施され、口腔及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がん、食道及び喉頭の扁平上皮がんに有意な増加が認められていることから本試験をキースタディとして選定した。厚生労働省（安衛法）が実施した復帰突然変異試験において、酢酸ビニルは陰性の結果が得られている。また、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番号：1-102）によると、酢酸ビニルは復帰突然変異試験で、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。しかし、マウスリンフォーマ試験等で陽性の結果が存在することから、発がん性評価における閾値の有無の判断が困難であった。したがって、閾値のある発がん性として TDI を求める評価と、閾値のない発がん性として VSD を求める評価の両方を実施し、評価値を比較した。発がん性影響として最も低い BMDL₁₀ が得られた毒性エンドポイントは、雄ラットの口腔扁平上皮癌による 231 mg/kg/day であった。閾値のある評価として、UF1000（種差 10・個人差 10・発がん性 10）を適用し TDI は 0.23 mg/kg/day と算出された。体重 50 kg、摂水量 2L、寄与率 10% で算出した水道の目標値は 0.6mg/L となった。一方閾値のない評価として、VSD_{10⁻⁵} は、0.023 mg/kg/day と算出された。体重 50 kg、摂水量 2L、寄与率 100% で算出した水道の目標値は 0.6 mg/L となり、結果的に目標値は同値となった。なお、酢酸ビニルについては溶出に関して基準が設定されており、水道施設の技術的基準を定める省令において、資機材等の基準として、0.01 mg/L 以下であることとされている。また、給水装置の構造及び材質の基準に関する省令において、0.01 mg/L 以下であることとされている。

⑤ プロモクロロ酢酸

プロモクロロ酢酸（CAS：5589-96-8）については、国内外の評価書を調査したが、評価値を導出している評価情報は得られなかった。毒性情報としては以下の米国 NTP 試験の情報が得られたため、本研究で評価値導出を試みた。

非発がん性影響

雌雄ラット各 10 匹に 0、62.5、125、250、500 又は 1000 mg/L（雄：5、10、20、40 又は 75 mg/kg 雌：5、10、20、40 又は 85 mg/kg）のプロモクロロ酢酸を 3 か月間飲水投与した試験において、雌雄の肝重量が 500 及び 1000 mg/L で、雄の腎重量が 1000 mg/L で有意に増加した。雌雄 1000 mg/L 群の肝臓における細胞質の空胞化の増加が有意に認められた。

雌雄マウス各 10 匹に 0、62.5、125、250、500 又は 1000 mg/L（雄：8、16、32、65 又は 125 mg/kg 雌：8、17、35、70 又は 140 mg/kg）のプロモクロロ酢酸を 3 か月間飲水投与した試験において、体重増加減少が雌の 250 mg/L 群以上で有意に認められた。肝重量の増加が雄の 1000 mg/L 群及び雌の全群で有意であった。雌雄の 500 又は 1000 mg/L 群において、門脈周辺の細胞質の空胞化の増加が有意に認められた。雄の 62.5、125、and 250 mg/L 群及び雌の 125 and 1000 mg/L 群において、脾臓の造血細胞増殖が認められた。

雌雄ラット各 50 匹に、0、250、500、1000 mg / L（雄：10、20、40 mg / kg；雌：13、25、50 mg / kg）のプロモクロロ酢酸を 2 年間飲水投与した試験において、雄の 500 mg / L 以上及び雌の 1000 mg / L 群で体重減少が認められた。肝臓では、500 mg / L 群以上の雌と 1000 mg / L 群の雄に好酸球細胞の有意な増加が認められ、雌の 1000 mg / L 群で混合細胞病巣が有意に増加した。また、肺胞上皮過形成が雌の 1000 mg / L 群で有意に増加した。

雌雄マウス各 50 匹に、0、250、500、1000 mg / L（雄：25、50、90 mg / kg；雌：15、30、60 mg / kg）のプロモクロロ酢酸を 2 年間飲水投与した試験において、雌雄の 1000 mg / L 群で体重減少が認められた。肝臓に対する影響として、全投与群において肝細胞の細胞質空胞化、雌の 500 および 1000 mg / L 群において好酸

球性病巣、雄の 1000 mg / L 群において、小葉中心性壊死が有意に増加した。また、脾臓の造血細胞が、500 および 1000 mg / L 群の雄で有意に増加し、骨髄過形成が 1000 mg / L 群の雄で有意に増加した。

発がん影響

上記ラット飲水投与試験における悪性中皮腫の発生が雄の 500 mg / L 群で有意に増加した。大腸（結腸または直腸）の腺腫は雌雄ラットで増加し、1000 mg / L の雌で有意であった。乳腺の複数の線維腺腫は 500 および 1,000 mg / L 群の雌で増加傾向を示した。腓ランゲルハンス島における腺腫の発生率は、500 mg / L 群の雄で有意に増加した。肝細胞腺腫の発生率は、雌で用量依存に増加を示し、雄の 500 mg / L 及び雌雄の 1000 mg / L 群では背景データと比較して増加が認められた。

上記マウス飲水投与試験において、雄の 250 および 500 mg / L 群および全投与群における肝細胞腺腫、雄の 500 mg / L 群以上および雌の 500 mg / L 群における肝細胞癌が有意に増加した。肝細胞の腺腫及び癌（複合）で解析した結果、全投与群で有意な増加が認められた。雄の全曝露群で肝芽腫が有意に増加した。

遺伝毒性試験

2 つの異なる細菌変異原性試験で代謝酵素存在下において陽性（サルモネラ菌 TA100）の結果が得られている。マウスを用いた *in vivo* 小核試験は陰性であった。

ブロモクロロ酢酸は細菌変異原性試験で陽性結果が得られていることから、変異原性物質であると判断された。従って本評価では、閾値のない発がん性物質として評価値導出を行うこととした。マウス及びラットの飲水投与試験で認められた発がん性影響に対し、BMD 解析を行った結果、雌の肝細胞癌の BMDL₁₀ (3.27 mg/kg/day) が最も適切な POD と判断された。VSD (10⁻⁵ リスク) は 3.27 × 10⁻⁴ mg/kg/day と算出された。なお、非発がん影響については雌マウスの肝細胞空胞化 (LOEL = 15 mg/kg/day) が最も感受性の高い影響であるが、UF1000 (種差・個体差・LOEL) を適用した値 (1.5 × 10⁻² mg/kg/day) は 3.27 × 10⁻⁴ mg/kg/day より十分に高い値になることから、VSD は非発がん影響も担保する値であることが確認できた。体重

50 kg、摂水量 2L、寄与率 100% で算出した水道の目標値は 0.01 mg/L と算出された。

⑥ ブロモジクロロ酢酸

ブロモジクロロ酢酸 (CAS: 71133-14-7) については、国内外の評価書を調査したが、未評価であった。毒性情報としては以下の米国 NTP 試験の情報が得られたため、本研究で評価値導出を試みた。

非発がん性影響

雌雄ラット各 10 匹に 0、62.5、125、250、500 又は 1000 mg/L (雄: 5.9、19、37 又は 72 mg/kg 雌: 5、10、20、43 又は 69 mg/kg) のブロモジクロロ酢酸を 3 か月間飲水投与した試験において、雌の 1000 mg/L 群において体重が有意に減少し、腎重量は有意に増加した。雄の 1000 mg/L 群において左精巣重量及び精子の運動に減少が認められた。

雌雄マウス各 10 匹に 0、62.5、125、250、500 又は 1000 mg/L (雄: 7、15、30、59 又は 123 mg/kg 雌: 9、17、36、70 又は 129 mg/kg) のブロモジクロロ酢酸を 3 か月間飲水投与した試験において、雄の肝臓の絶対及び相対重量が 500 及び 1000 mg/L 群で有意に増加し、雄の腎臓の絶対重量が 1000 mg/L 群で有意に減少した。雌の肝臓では 1000 mg/L 投与で、グリコーゲンの枯渇が認められた。

雌雄 1 群 66 匹のラットにブロモジクロロ酢酸を 0、250、500 及び 1000 mg/L (雄 0、11、21、43 mg/kg/day: 雌 0、13、28、57 mg/kg/day) 飲水投与した試験において、6 か月 (雌雄各 8 匹/群)、1 年 (雌雄各 8 匹/群) 及び 2 年 (雌雄各 50 匹/群) に剖検した。最高投与群において体重の減少が認められた。摂水量の低下が雄の 1000 mg/L 群で試験期間中認められ、雌では 1 年目のみ 1000 mg/L 群で認められた。雌の 500 および 1000 mg / L 群の相対肝臓重量は 6 か月時点で有意に増加していた。骨髄では、全投与群での血管拡張と雌の全群と雄の 1000 mg / L 群で過形成が有意に増加した。雄の 1000 mg / L 群と雌の 500 mg / L 群以上で肝臓における好酸球細胞が有意に増加した。また、雌の 500 mg / L 群以上で肝及び脾臓の造血細胞が有意に増加した。

雌雄 1 群 66 匹のマウスにブロモジクロロ酢酸を 0、250、500 及び 1000 mg/L (雄: 23、52、108 mg/kg; 雌: 17、34、68 mg/kg) 飲水投

与した試験において、6 か月（雌雄各 7-8 匹/群）、14 か月（雌雄各 7-8 匹/群）及び 2 年（雌雄各 50 匹/群）に剖検した。500 および 1000 mg / L 群の雄の生存率は有意に減少した。体重は雌雄の 500 mg / L 群以上で減少した。摂水量は雄全投与群および雌の 250 および 500mg / L 群で対照群よりも増加していた。6 か月の中間評価では、1000 mg / L 群の雄の腎重量は有意に低かった。14 か月の評価で、肝臓の非定型細胞変化の発生率の増加が雄と雌のマウスのすべての曝露群で認められ、1000 mg / L の雄と雌の発生率が有意に増加した。用量に依存し精巣萎縮が増加し、500 mg / L 以上の群で有意であった。精巣上体は、全投与群で萎縮し、1000 mg / L 群で精液減少、500 および 1000 mg / L 群で上皮変性が有意に増加した。

発がん性影響

上記ラット飲水投与試験で、雌の全投与群における乳腺線維腺腫、乳腺線がん、線維腺腫及び癌（複合）の発生率は 1000 mg / L 群で有意に高かった。250 mg / L 群の雄 2 例、500 mg / L 群の雄 3 例、1000 mg / L 群の雄 1 例に、乳腺線維腺腫が認められた。対照の雄では線維腺腫は観察されなかった。13 か月で 1000 mg / L 群の精巣の悪性中皮腫が有意に増加し、2 年後には様々な臓器で悪性中皮腫が有意に増加した。雄ラットの皮膚のケラトアカントーマおよび基底細胞腺腫または癌腫（複合）の発生率は増加し、1000mg / L 群で有意に高かった。雄の同群で扁平上皮乳頭腫、ケラトアカントーマ、皮脂腺腺腫、基底細胞腺腫、基底細胞癌、または扁平上皮癌の合計発生率が有意に増加した。皮下線維腫の発生率は、1000 mg / L の雄で有意に増加した。大腸（盲腸、結腸、直腸）の腺腫の発生率は、500 および 1000 mg / L の雄でわずかに増加した。

上記マウス飲水投与試験で全投与群の雌において肝細胞腺腫、全投与群の雄および 500 および 1000 mg / L 群の雌において肝細胞癌、および全投与群の雄および 1000 mg / L 群の雌において肝芽腫が対照群と比較して有意に増加した。雌雄のマウスにおいて、多発性肝細胞癌と多発性肝芽腫が、雌マウスの多発性肝細胞腺腫が用量依存に増加した。組み合わせると、肝細胞腺腫、肝細胞癌、または肝芽腫の発生率は、250 および 1000 mg / L の雄、およびすべ

ての曝露群の雌で有意に増加した。雄のハーダ一腺では、500 および 1000 mg / L 群の腺腫、腺腫及び癌（複合）の発生率は対照群よりも有意に高かった。1000mg / L の雄に肝芽腫の 1 例が認められた。

遺伝毒性試験

細菌遺伝子突然変異試験で代謝活性酵素の存在下で弱い陽性（サルモネラ菌 TA97）の結果が得られている。2 年間のバイオアッセイで使用されたロットのプロモジクロロ酢酸で実施された試験では代謝活性酵素の存在下で陽性（TA97、TA98、TA100 および大腸菌 WP2uvrA）の結果が得られている。大腸菌では代謝活性酵素の非存在下においても陽性であった。マウスを用いた *in vivo* 小核試験は陰性であった。

プロモジクロロ酢酸は細菌変異原性試験で陽性結果が得られていることから、変異原性物質であると判断された。従って本評価では、閾値のない発がん性物質として評価値導出を行うこととした。マウス及びラットの飲水投与試験で認められた発がん性影響に対し、BMD 解析を行った結果、雄の悪性中皮腫の BMDL₁₀ (2.83 mg/kg/day) が最も適切な POD と判断された。VSD (10⁻⁵ リスク) は 2.83×10⁻⁴ mg/kg/day と算出された。なお、非発がん影響については雌マウスの肝臓非定型細胞変化 (LOEL = 17 mg/kg/day) が最も感受性の高い影響であるが、UF1000 (種差・個体差・LOEL) を適用した値 (1.7×10⁻² mg/kg/day) は 2.83×10⁻⁴ mg/kg/day より十分に高い値になることから、VSD 非発がん影響も担保する値であることが確認できた。体重 50 kg、摂水量 2L、寄与率 100%で算出した水道の目標値は 0.01 mg/L と算出された。

水道水中の目標値が設定されていない要検討項目に対する毒性情報を収集した結果、6 項目について信頼性の高い毒性情報が得られ、水道水中目標値の算出を行うことが出来た。1、3-ブタジエンは、常温で気体であるが、水に対する溶解度は 735 mg/L (20 °C) と高く、水道水中目標値設定の必要性のある物質と判断された。我々が H30 年に実施した調査結果より、1、3-ブタジエン、アクリル酸、ヒドラジン及び酢酸ビニルは、水道水と接触する材料、製品及び部品に用いられていることから、浄水中の

存在について調査が必要と考えられた。ブロモクロロ酢酸及びブロモジクロロ酢酸は消毒副生成成分であり、動物実験において発がん性が認められたことから、既に水道水質基準項目である、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸と同様に今後管理していく必要があるか検討が必要であると考えられた。まずは、これらの項目についての浄水中の存在について確認が必要と考えられる。

4. 関心の高い物質の毒性情報整理

令和元年度は、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8及び表9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。

① 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ら、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

Cr1: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ら、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ら、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。

②ATSDR(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ら、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ら、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UF300(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ら、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。

③FSANZの評価

PFOAのキースタディ

マウス発生毒性試験(Lauら、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ら、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。

④EFSA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ら、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ら、2013)。

EFSAはSteenlandら(2009)及びEriksenら(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BMSDといっ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 ら、2010)。本試験及び PFOA のキースタディ (Steenland ら、2009; Eriksen ら、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 ら、2009)、22 ng/mL (Eriksen ら、2013) 及び 21 ng/mL (Nelson ら、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 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結果、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 ら、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 ら、2011; Koskela ら、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 よりさらに一桁低い値となった。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 ら、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。

令和元年度収集した 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。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。PFOA 及び PFOS の体内消失半減期については、種間 (PFOA については加えて性別) に対し数桁の違いがあると推定されている。こうした薬物動態の違いは、同じ生体内内部曝露量に到達するために必要な外部曝露用量に違いがあることを示唆する。毒物学的エンドポイントの反応の強さが化学物質の生体内濃度に依存すると仮定すると、薬物動態の種差を考慮したうえで毒性発現する外部曝露量を評価する必要がある。

Wambaugh ら (2013) は、ラット、マウス、サルという異なる種を用いた複数の PFOA および PFOS の *in vivo* 毒性試験の先行研究から、Andersen ら (2006) のモデルを参考にした PK モデルを用いた LOEL・NOEL 値の推定を行い、

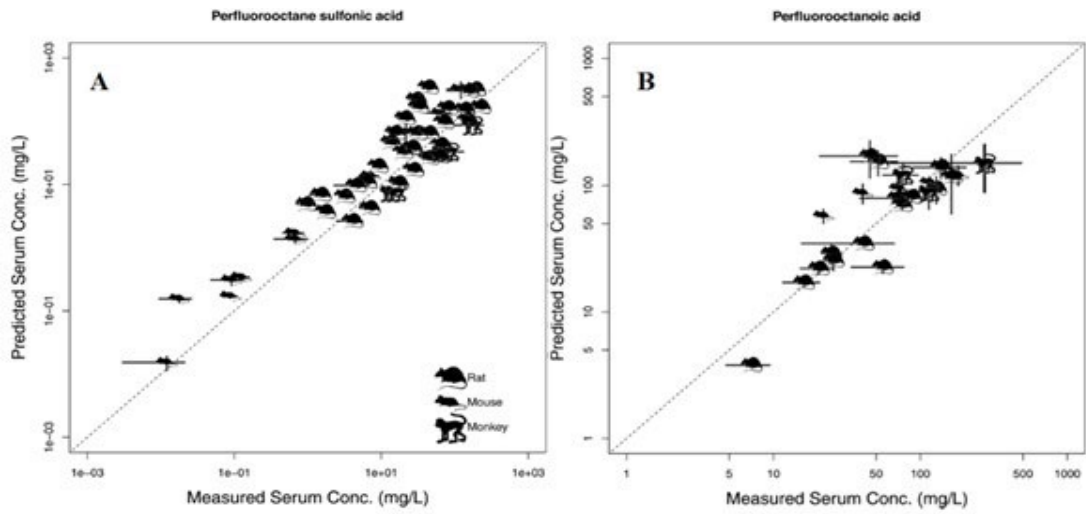


図9 in vivo 毒性試験における実測血漿中濃度（横軸）と PK モデルによる推定血漿中濃度の関係 A:PFOS ; B:PFOA(wambaugh et al., 2013 より)

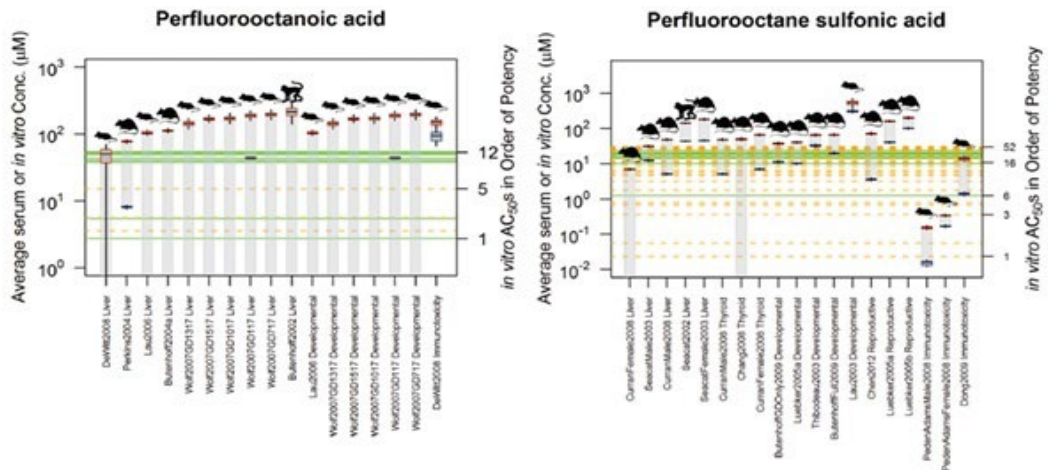


図10 PFOA、PFOS それぞれについて、各先行研究結果から PK モデルによって推定された LOEL-NOEL のボックスプロットと、各物質で in vitro 試験から得られた AC50 値（緑の実線は cellular 試験；オレンジの点線は cell-free 試験を示す）(wambaugh et al., 2013 より)

各試験間における比較を行なった。その結果、データセットは異なっているにも関わらず、種・性別・系統などによって推定精度に違いは見られないことが明らかとなった。それぞれの先行研究において、得られた実測値に対し、PK モデルで得られた推定値をプロットすると、(1 : 1) の直線の周辺にプロットが現れる結果となり (図9)、推定値は、ほぼすべての研究例において実測値におよそ近いもの

であった。しかし、完全に一致することはなかったことから、この PK モデルには、まだ特定できていない未知の要因が示唆されている。また PFOS・PFOA それぞれについて、試験生物種、性別、試験設定およびエンドポイントなどが異なっても PK モデルから推定された LOELs の値は大体似たような値にまとまっていた (図10)。このことから PFOS や PFOA の作用は一種類のシンプルなものではなく、複数の

様々な作用を生態に及ぼしていることが示唆されている。

これらの結果を受けて、ある程度大雑把な見解にはなるが、エンドポイントによらない大きな枠組みでの毒性評価について、in vitro 試験によって得られた活性の値と十分な PK データがあれば予測可能であるのかもしれないと考察されている。

このように Wambaugh ら (2013) は、複数の PFOS・PFOA に関する動物試験結果を比較したが、ヒトについては動物試験結果と利用可能な薬物動態モデルを使用する事により、飽和腎再吸収、投与期間、平均血清濃度及び消失に基づいて、ヒト等価量 (動物毒性試験の LOAEL 又は NOAEL が得られた血中濃度に到達するために必要な予測ヒト経口曝露量の LOAEL 又は NOAEL) を計算することが可能となると考えられる。PFOA 等の水道水中目標値の試算を次年度に試みるため、PBPK モデル適用方法に対する情報整理として、US-EPA (2016a, b) の水道水評価値導出に用いた PBPK モデルの適用手法を調べた。PFOA 及び PFOS について 1 コンパートメントモデルや 2 コンパートメントモデルのようなシンプルな動態モデルを用いてヒト等価量の算出を試みると、内部曝露量が $\log P_{ow}$ などの疎水性の物性にに基づき予測される曝露量よりも大きく予測されることから、腎臓による再吸収を考慮するモデルが検討されている。US-EPA は腎臓の再吸収を考慮した Andersen ら (2006) のモデルを用いて、マウス、ラット、サルを用いた反復投与毒性試験の最終血中濃度の予測を行った。実測値と予測値の間には数倍の違いがあり、予測の不確実性が確認された。PFOA のヒトの半減期については、Olsen ら (2007) による職業曝露による米国コホートにおいて、PFOA は 3.8 年と推定されている。一方、Bartell ら (2010) によるウェストバージニア州ワシントンのデュポン工場近くの地域の飲料水を介して曝露された一般集団において、PFOA のヒト半減期は 2.3 年と報告されている。US-EPA は一般集団による飲料水摂取による曝露がより適当なシナリオであると判断し、Bartell ら (2010) の半減期の値 (2.3 年: $2.3 \times 365 = 839.5$ 日) を用いてヒト等価量を算出した。

一方、PFOS のヒト半減期については、一般集団に対する情報はなく、職業曝露による Olsen ら (2007) の 5.4 年 ($5.4 \times 365 = 1971$ 日) を用い

てヒト等価量を算出した。

PFOA 及び PFOS が一次反応 (濃度が高い時は早く、濃度が低い時はゆっくり) に従って消失すると仮定すると、消失 (CL: Clearance) は以下の式で示される:

$$CL = Vd \times (\ln 2 \div t_{1/2})$$

Vd: Volume of distribution (分布容積)

$t_{1/2}$: Half life (半減期)

分布容積は [PFOA 又は PFOS の体内量] ÷ [PFOA 又は PFOS の血中濃度] で示される。US-EPA は Thompson ら (2010) が算出した分布容積 (PFOA: 0.17 L/kg bw; PFOS: 0.23 L/kg bw) を CL 算出に用いた。

すなわち、PFOA の消失は $0.17 \text{ L/kg bw} \times (0.693 \div 839.5 \text{ day}) = 1.4 \times 10^{-4} \text{ L/kg bw/day}$ 、PFOS の消失は $0.23 \text{ L/kg bw} \times (0.693 \div 1971 \text{ day}) = 8.1 \times 10^{-5} \text{ L/kg bw/day}$ と定義された。

これらの情報を用いるとヒト等価量は、動物試験の平均血中濃度から算出が可能となる。平均血中濃度 (mg/L) は、PK モデルから得られた AUC (mg/L*h) と投与期間 (h) の積として得られる。ヒト等価量は一時反応速度による反応を仮定した時、次式で示される:

$$\text{ヒト等価量} = \text{平均血中濃度 (mg/L)} \times \text{CL (L/kg bw/day)}$$

US-EPA は前述の Wambaugh ら (2013) の PK モデルによる動物実験の AUC をヒト等価量の算出に用いた。

US-EPA のヒト等価量の算出には、PK モデルの推定による不確実性やヒト半減期推定値による不確実性を含むものとなっている。すなわち、PK モデルの妥当性という点において、Andersen ら (2006) のモデルを用いて、マウス、ラット、サルを用いた反復投与毒性試験の最終血中濃度は、実測値と予測値の間には数倍の違いがあり、Wambaugh (2013) のモデルによる AUC の推定においても不確実性があると考えられる。一方、ヒト等価量算出にはヒトの半減期の値を用いることから、どの半減期を採用するかによって、評価値が異なり得る。PFOA に関しては、職業曝露者と一般集団の半減期に 1.7 倍の差がある。PFOA の半減期の推定が可能となる情報として、発がん臨床試験の第 1 相試験の情報があるが (Elcombe ら、2013)、本試験の結果から、半減期は 2.3 年よりも更に短く推定さ

れるとの情報もある (Mikkonen ら、2020)。PFOA 及び PFOS のヒトの動態に関する情報は日々更新されており、最新情報に注視して評価値導出方針を定める必要があると考えられた。

令和3年度は目標値導出に向けて、まずキースタディの選定を行った。

PFOS

動物実験によるキースタディ候補を表10に、ヒトの疫学によるキースタディ候補を表11に示した。

動物試験の毒性情報は、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性（発達神経毒性を含む）、及び28日間経口投与による免疫毒性試験のエンドポイントから候補を選定した。

ラット及びサルを用いた経口、混餌、飲水投与による複数の亜慢性毒性試験では、投与による影響は主に肝臓で認められた。肝絶対及び比重量増加、血液尿素窒素増加、血清コレステロール値低下、血清T4値低下等が所見として認められ、亜慢性毒性試験で得られた最小NOAELはラットを用いた90日間飲水投与試験における0.09 mg/kg/day (EFSA, 2018による換算値)であった (Yu ら、2009)。

ラットの2年間混餌投与試験においては、血液尿素窒素増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、NOAELは0.024 mg/kg/dayであった。最高投与量の雌雄では肝細胞腺腫の有意な増加、雌では肝細胞腺腫/癌の有意な増加が認められたが、休薬期間終了時には対照群に比較して有意な差は検出されなかった (Butenhoff ら、2012)。ラット肝臓における増殖性病変増加は、核内受容体 (PPAR α 、CAR) の活性化によるメカニズムと考えられている (Elcombe ら、2012) ため、ヒトへの外挿性の観点でキースタディとして採用しないこととした。

ラットを用いた2世代繁殖試験では、親動物及び児動物のNOAELは0.1 mg/kg/dayと設定され、投与の影響として親では体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物では低体重が認められた。母動物で妊娠期間の延長が認められたことから繁殖毒性のNOAELは0.4 mg/kg/dayと設定された (Luebker ら、2012)。マウスを用いた複数の発生毒性試験 (発達神経毒性試験を含む) では、母動物では肝臓重量増加が認められ、母動物の最小NOAELは1 mg/kg/dayと設定された (Yahia ら、2008)。胎児では低体重及び生

存率低下のほか、口蓋裂、胸骨欠損、二分脊椎、矮小児、波状肋骨、指骨の骨化遅延が認められ、最低投与量で胸骨欠損が認められたため、NOAELは得られずLOAELが1 mg/kg/dayであった (Yahia ら、2008)。また、発達神経毒性で認められた投与による影響は、新生児の自発運動量増加及び馴化低下でNOAELは0.3 mg/kg/dayが得られた (Butenhoff ら、2009)。

マウスを用いた28日間経口投与試験 (0、0.166、1.66、3.31、16.6、33.1、166 μ g/kg/day) においては、体重変化や臓器重量変化等の明らかな毒性変化は認められなかったが、雌雄でSRBC抗原刺激によるIgM抗体産生の抑制等の免疫反応の低下が認められ、NOAELは、0.000166 mg/kg/dayであった (Peden-Adams ら、2008)。

ヒトの疫学調査は多数実施されているが、EFSAではヒトへの重大な影響として、心血管系への将来的なリスクとなりうる血清コレステロール値増加、肝細胞への影響の指標となるALT値増加、免疫系への影響の指標としてワクチン接種後の抗体反応の低下及び新生児体重の減少をキースタディ候補とした (EFSA, 2018)。

血清コレステロール値増加と血清中PFOS及びPFOA濃度には相関があることが示された (Steenland ら、2009、Nelson ら、2010、Eikson ら、2013)。動物ではPFOS曝露後にコレステロール値の増加ではなく、減少が認められ、核内受容体 (PPAR α 、CAR) の活性化がメカニズムとして考えられている。一般的には血清コレステロール値増加と心血管系疾患との因果関係は知られているが、PFOS/PFOA曝露と心血管系疾患の疫学研究は非常に少ない上に血清中PFOS濃度と心血管系疾患に関連性が認められていない。ALTへの影響については、血清PFOA濃度とALT値増加に正の相関は認められた一方、PFOS濃度とALT値増加については一定の傾向は認められなかった (Gallo ら、2012)。免疫系への影響に関する疫学調査は少ないが、妊娠期間の母親の血清PFOS濃度あるいは5歳児の血清PFOS濃度と抗体濃度との間には負の相関が認められ、大人よりも小児における影響の方が大きいという結果であった (Grandjean ら、2012) が、曝露状況については不明な点が多い。新生児体重に関しては、血清PFOS濃度との間には負の相関が認められた (Whitworth ら、2012) が、新生児体重の減少の程度は臨床的に意味のある差とは考えら

れなかった。具体的には、喫煙女性から生まれた新生児と非喫煙女性から生まれた新生児体重の差ほど大きいものではなかった。したがって、現時点において疫学調査の結果から適切なキースタディを選定することは困難と考えられた。

PFOS 曝露による免疫反応の低下は、動物実験及びヒトの疫学研究において認められ、Peden-Adams らの実験結果から得られた NOAEL は、動物実験から得られた NOAEL の中でも最も低値であった。しかし、動物実験においては低用量領域での投与による影響についての知見がほとんどないため、キースタディとしては選択せず、Luebker ら (2012) の 2 世代混餌投与試験における NOAEL (0.1 mg/kg/day) を POD (Point of Departure) とし、母動物の平均血清中 PFOS 濃度を PBPK モデルで解析した。なお、90 日間飲水投与試験における NOAEL : 0.09 mg/kg/day (Yu ら, 2009) については、原著に摂水量の情報がなく飲水投与からの PFOS 摂取量 (mg/kg/day) の換算が煩雑であり、NOAEL (0.1 mg/kg/day) とほとんど変わらない数値であることから、試験デザインがより明確に示されている Luebker ら (2012) をキースタディとして選定した。

PFOA

動物実験によるキースタディ候補を表 12 に、人の疫学によるキースタディ候補を表 13 に示した。動物試験の毒性情報は、亜慢性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性 (発達神経毒性を含む)、免疫毒性のエンドポイントから候補を選定した。

まず、亜急性毒性としてはラットの 90 日間混餌投与試験において、肝臓パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加、肝臓の相対重量の増加、肝細胞肥大と壊死が認められ、NOAEL : 0.06 mg/kg b/day が得られている (Perkins ら, 2004)。

慢性毒性影響としては、ラットの 2 年間混餌投与試験において、肝臓重量の増加及び肝臓組織の病変が認められ、NOAEL : 1.3 mg/kg bw/day が得られている (Sibinski, 1987; Mann 及び Frame, 2004)。

生殖発生毒性試験としては、3 つの候補試験があった。

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 ら, 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 ら, 2016)。

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、胎児の生存率も有意に低下した。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 ら, 2006)。

免疫に関するキースタディとしては、マウスに 29 日間強制経口投与した試験で免疫パラメータの低下が認められ、NOAEL : 1 mg/kg bw/day が得られている (Loveless ら, 2008)

ヒトの疫学のキースタディ候補は、EFSA (2018) で BMD 法による用量-反応関係の評価を実施した (i) 血清総コレステロールの増加、(ii) ALT 値の増加、(iii) 出生体重の減少とした。

総コレステロールへの影響については、米国の C8 health project での 18 歳以上の住民 46,294 人を対象とした横断的研究において、高コレステロールのオッズ比は、PFOA の四分位値の増加に伴って、1.00、1.21 (95% 信頼区間 (CI) : 1.12~、1.31)、1.33 (95% CI : 1.23~、1.43) 及び 1.40 (95% CI : 1.29~、1.51) と増加を示した (Steenland ら, 2009)。デンマークでの一般中年層 753 人 (男性 663 人、女性 90 人) を対象とした横断研究においても総コレステロールは、PFOA と有意な正の相関を示し、四分位範囲あたり 4.4 mg/dL (95% CI : 1.1~7.8) 高い値を示した (Eriksen ら, 2013)。

ALT への影響については、米国の C8 health project のうち成人 47,092 人を対象とした横断研究において ALT 値に PFOA 濃度との間に正の相関がみられた (Gallo ら, 2012)。

出生時体重への影響については、デンマークの妊娠女性 1,400 人における PFOA 濃度と出生時体重が逆相関を示し（調整 $\beta = -10.63 \text{ g}$; 95%CI 信頼区間: $-20.79 \sim -0.47 \text{ g}$ ）。ノルウェーの 901 人の母子コホート研究では、調整後の出生時体重 z スコアは PFOA 濃度と逆相関を示した ($\beta = -0.21$ (95%CI: $-0.45 \sim 0.04$)) (Whitworth ら., (2012a))。

EFSA (2020) では上記について再評価を行い、総コレステロール及び ALT については因果関係が明らかでないとした。出生時体重の減少については、最近の研究で因果関係が強化されているが、潜在的な長期的影響は不明であるとしている。なお、EFSA (2020) では、ワクチンに対する抗体反応の低下によって示される免疫系への影響について、因果関係が強固であると考えられるとし、PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS の血清レベルの合計値と、母乳で育てられた 1 歳児の血清中のジフテリアに対する抗体価との間の逆相関に基づいて 4 種の PFAS の合計について、TWI を設定している。

ヒトの疫学の情報は日々更新されており現時点においてヒトの知見をキースタディに選定することは困難と考えられた。従って本研究では動物実験による試験結果からキースタディを選定した。PFOA の肝臓に対する影響は 90 日試験で NOAEL : 0.06 mg/kg/day、2 年間の試験で NOAEL : 1.3 mg/kg/day が得られている。水道水の汚染による生涯曝露の影響を検討するにあたって、2 年間の長期曝露試験がよりふさわしい試験と考えられたため、肝臓に対する長期曝露の NOAEL は 1.3 mg/kg/day とした。一方、生殖発生毒性試験としては、妊娠期間の投与で最低用量の 1 mg/kg/day で児に対する影響が認められていることから、LOAEL として 1 mg/kg/day が得られている (Lau ら, 2006)。最も低い POD が得られた本試験を PFOA のキースタディとした。

②PBPK モデルの構築

PFOS

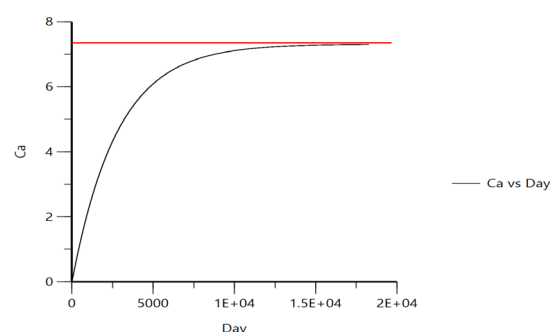
PFOS のキースタディ (Luebker ら 2005) の投与日数である 84 日間の投与に対する PFOS の血中濃度を前述の PBPK モデルで解析した結果、最終日のラット血中濃度は表 14 の通り計算された。

表 14 ラット血中濃度予測結果 (84 日投与)

投与量	解析結果(mg/L)
0.1 mg/kg/day	13.88951
0.4 mg/kg/day	55.5571
1.6 mg/kg/day	222.2133
3.2 mg/kg/day	444.3864

POD である NOAEL : 0.1 mg/kg/day 投与の 84 日間の平均血中濃度は 7.3 mg/L と推定された。

ヒトの PBPK モデルを用い、定常状態の血中濃度が 7.3 mg/L となる外部曝露量を推定した結果 (図 11) は、約 0.0325 mg/day であり、体重 (50 kg) あたりでは 0.00065 (6.5×10^{-4}) mg/kg/day であった。



50年のシミュレーション結果

図 11 :Loccisano ら (2011) のヒト PBPK モデルを用いた PFOS の解析結果

PFOA

PFOA のキースタディ (Lau ら, 2006) の投与日数である 17 日間の投与に対する PFOA の血中濃度を解析した結果、最終日のマウス血中濃度は表 15 の通り計算された。

表 15 マウス血中濃度予測結果 (17 日投与)

投与量	解析結果(mg/L)
1 mg/kg/day	63.144232
3 mg/kg/day	147.14598
5 mg/kg/day	178.29629
10 mg/kg/day	202.76985
20 mg/kg/day	220.49693
40 mg/kg/day	238.41527

POD である LOAEL : 1 mg/kg/day 投与の 17 日間の平均血中濃度は 38.9 mg/L と推定された。

ヒトの PBPK モデルを用い、定常状態の血中濃度が 38.9 mg/L となる外部曝露量を推定した結果 (図 12) は、約 0.193 mg/day であり、体重

(50 kg) あたりでは 0.00385 (3.9×10^{-3}) mg/kg/day であった。

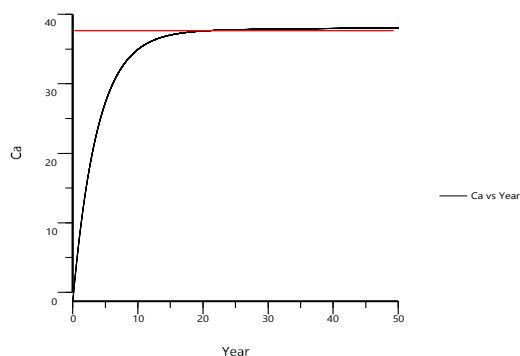


図 12 :Loccisano ら(2011)のヒト PBPK モデルを用いた PFOA の解析結果

① 水道水中の目標値試算

PFOS

ヒト等価量 は以下の式で算出するため、使用する半減期 ($t_{1/2}$) の値によって値が異なる：

平均血中濃度 \times 分布容積 $\times (\ln 2 \div t_{1/2})$ 。

PFOS のヒト半減期については、職業曝露による Olsen ら (2007) の 5.4 年という情報がある。Loccisano ら (2011) はヒトの PBPK モデルを構築する際に半減期 5.4 年を用いて解析し、実データとのフィッティングは良好であるとしている。しかし、近年、一般集団の飲水曝露を対象とした半減期の情報としては、1.7 年～3.4 年というより短い推定結果が得られている。特に Xu ら (2020) の推定では、職域の飲料水を通して PFAS を高曝露した集団に対し、飲料水曝露を停止した後の血中濃度追跡調査から半減期を推定し、さらに背景曝露を考慮した上で、直鎖 PFOS の半減期を 1.7 年としている。背景曝露量を考慮した推定結果であることから、この値が PFOS のヒト半減期を示すより適切な値である可能性がある。それぞれの半減期に対しヒト等価量及び参照用量を算出した結果は表 16 の通りであった。

表 16 ヒト等価量及び参照容量算出結果 (PFOS)

情報源	半減期 (年)	ヒト等価量 (mg/kg/day)	参照用量 (mg/kg/day)
Olsen ら (2007) 職業曝露	5.4	5.9×10^{-4}	2.0×10^{-5}
Li ら (2018) 一般集団	3.4	9.4×10^{-4}	3.1×10^{-5}
Worley ら (2017) 一般集団	3.3	9.7×10^{-4}	3.2×10^{-5}
Xu ら (2020) 職域曝露	1.7	1.9×10^{-3}	6.3×10^{-5}

Olsen ら (2007) 職業曝露	5.4	5.9×10^{-4}	2.0×10^{-5}
Li ら (2018) 一般集団	3.4	9.4×10^{-4}	3.1×10^{-5}
Worley ら (2017) 一般集団	3.3	9.7×10^{-4}	3.2×10^{-5}
Xu ら (2020) 職域曝露	1.7	1.9×10^{-3}	6.3×10^{-5}

これらのヒト等価量 (5.9×10^{-4} mg/kg/day から 1.9×10^{-3} mg/kg/day) は、ヒト PBPK モデルで得られた 6.5×10^{-4} mg/kg/day とほぼ同等程度から若干高い値となった。UF : 30 (個体差 : 10、種差 : 3) を適用した時の参照用量は 2.0×10^{-5} mg/kg/day ~ 6.3×10^{-5} mg/kg/day と算出された。これらの値の下限は PFOS の暫定目標値案を検討した際に用いた TDI (20 ng/kg/day) と同値であり、現在の暫定目標値 [TDI (ng/kg/day) \times 体重 \times 水道水の割当率 / 一日当たり摂水量 (L/day) = $20 \times 50 \times 0.1/2 = 50$ (ng/L)] を支持する結果となった。なお、Xu ら (2020) の半減期を用いた場合の目標値は、 $[63 \times 50 \times 0.1/2 = 157.5$ (ng/L)] となる。しかしながら、近年ヒトの疫学調査から、より低い濃度による毒性影響の報告もあることから、ヒトの疫学情報を加味して目標値の妥当性を今後検討していく必要があると考えられた。また、用いる半減期に応じて計算結果が異なる事から、ヒトの半減期についてより正確な情報が得られることにより、より精度の高い目標値の導出が可能となることが示唆された。

PFOA

PFOA のヒトの半減期については多くの推定値が報告されており、0.5 年～14.9 年という結果が得られている。Olsen ら (2007) による職業曝露による米国コホートにおいて、PFOA は 3.8 年と推定されている。一方、Bartell ら (2010) によるウェストバージニア州ワシントンのデュポン工場近くの地域の飲料水を介して曝露された一般集団において、PFOA のヒト半減期は 2.3 年と報告されている。Loccisano ら (2011) は、ヒトの PBPK モデルを構築する際に上述 2 つの半減期で比較検討を行っており、3.8 年で推定すると血中濃度が過大評価になるとしている。最も高い半減期を推定している Yeung ら (2013ab) は、調査対象者に PFOA や PFOA の前駆物質の曝露が別にあったのではないかと論じている。一方、PFOA の半減期の

推定が可能となる情報として、発がん臨床試験の第 1 相試験の情報があるが(Elcombe ら、2013)、本試験の結果から、半減期は 0.5 年と推定されている (Mikkonen ら., 2020)。Xu ら (2020)によれば、職域の飲料水を通して PFAS を高曝露した集団に対し、背景曝露量を考慮して推定すると PFOA の半減期は 1.5 年になるとの報告もある。背景曝露量を考慮していることから、1.5 年が PFOA のヒト半減期を示すより適切な値である可能性がある。代表的な半減期に対し、それぞれのヒト等価量及び参照用量を算出した結果は表 17 の通りであった。

表 17 ヒト等価量及び参照容量算出結果 (PFOA)

情報源	半減期 (年)	ヒト等価量 (mg/kg/day)	参照用量 (mg/kg/day)
Yeung ら (2013ab) 一般集団	14.9	8.4×10^{-4}	2.8×10^{-6}
Olsen ら (2007) 職業曝露	3.8	3.3×10^{-3}	1.1×10^{-5}
Bartell ら (2010) 一般集団	2.3	5.5×10^{-3}	1.8×10^{-5}
Xu ら (2020) 職域曝露	1.5	8.4×10^{-3}	2.8×10^{-5}
Dourson(2021) 臨床データ Elcombe ら (2013)	0.5	2.5×10^{-2}	8.4×10^{-5}

ヒト等価量は使用する半減期のデータによって $8.4 \times 10^{-4} \sim 2.5 \times 10^{-2} \text{ mg/kg/day}$ と算出され、約 30 倍の差があった。UF : 300 (個体差 : 10、種差 : 3、LOAEL の使用 : 10) を適用した時の参照用量は $2.8 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day} \sim 8.4 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ と算出された。PFOA の暫定目標値案を検討した際に用いた TDI (20 ng/kg/day) は、Bartell ら (2010) の半減期を用いて算出しており、我々の計算結果もほぼ同値 (18 ng/kg/day) となった。一般集団による飲料水摂取による曝露からの推定という点において Bartell ら (2010) の半減期を採用することは適切であると考えられた (我々の解析結果を用いた時、目標値は $18 \times 50 \times 0.1/2 = 45 \text{ (ng/L)}$)。一方、背景曝露を考慮した Xu ら (2020) の半減期を採用すると、若干高い参照用量が得られることになり、目標値は、 $[28 \times 50 \times 0.1/2 = 70 \text{ (ng/L)}]$ となる。いずれにしても現行の暫定目標値を概ね支持する結果となった。しかしながら、PFOA と同様に

ヒトの疫学情報を加味して目標値の妥当性を今後検討していく必要があると考えられ、またヒトの半減期についてより正確な情報が得られることにより、より精度の高い目標値の導出が可能となることが示唆された。

D. 引用文献

揮発性を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価

- (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) USEPA、 2010. *Toxicological review of carbon tetrachloride*;
- (8) USEPA、 2011. *Toxicological review of dichloromethane*;
- (9) McHale et al., 2012. *Carcinogenesis*, 33(2), 240-252
- (10) 伊藤ら, 2010. 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究
- (11) 厚労省, 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
- (12) 環境省, 2018. 大気汚染物質測定方法マニュアル
- (13) Ohno et al., 2018. *J. Water and Health*, 16(4), 562-573
- (14) 総務省, 2018. 日本の統計
- (15) McKone and Knezovich、 1991. *J. Air Waste Manage. Assoc.*、 41、 832-837.
- (16) McKone、 1987. *Environ. Sci. Technol.*、 21(12)、 1194-1201;
- (17) Hayduk and Laudie、 1974. *AIChE. J.*、 20(3)、 611-615;
- (18) Tucker and Nelken、 1990. *Diffusion coefficients in air and water*;
- (19) Wilke and Lee、 1955. *Ind. Eng. Chem. Res.*、

47(6)、1253-1257;

(20) 伊藤、浅見、2010. 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究、53-57;

(21) Ohno *et al.*、2018. *J. Water and Health*、16(4)、562-573;

(22) 総務省、2018. 日本の統計

(23) McKone, 1987. *Environ. Sci. Technol.* 21, 1194-1201

関心の高い物質(PFOA 及び PFOS)の毒性情報整理と目標値の導出

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

Andersen、M.E.、H.J. Clewell、Y.-M. Tan、J.L. Butenhoff、and G.W. Olsen. 2006. Pharmacokinetic modeling of saturable、renal absorption of perfluoroalkylacids in monkeys-probing the determinants of long plasma half-lives. *Toxicology* 227:156–164.

Bartell、S.M.、A.M. Calafat、C. Lyu、K. Kato、P.B. Ryan、and K. Steenland. 2010. Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environmental Health Perspectives* 118:222–228.

Dourson M, Gadagbui B. The Dilemma of perfluorooctanoate (PFOA) human half-life. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021 Nov;126:105025.

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>)

Elcombe C, Wolf C, Westwood A. 2013. US Patent Application Publication. Pub. No.: US 2013/0029928.

<https://patentimages.storage.googleapis.com/24/ee/73/f58267c7d70dde/WO2011101643A1.pdf>.

FSANZ : Hazard assessment report – Perfluorooctane Sulfonate (PFOS)、Perfluorooctanoic Acid (PFOA)、Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS)
<https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900>

817CDC/\$File/6.sd1-Hazard-assessment-report.pdf

Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med.* 2018 Jan;75(1):46-51.

Loccisano AE, Campbell JL Jr, Andersen ME, Clewell HJ 3rd. Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011 Feb;59(1):157-75.

Mikkonen、A. T.、J. Martin、M. L. Dourson、A. Hinwood and M. S. Johnson. 2021. Suggestions for Improving the Characterization of Risk from Exposures to Per and Polyfluorinated Alkyl Substances. *Environmental Toxicology and Chemistry* 40(3): 871-886.

Olsen、G.W.、J.M. Burris、D.J. Ehresman、J.W. Froehlich、A.M. Seacat、J.L. Butenhoff、and L.R. Zobel. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate、perfluorohexanesulfonate and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environmental Health Perspectives* 115:1298–1305.

Thompson、J.、M. Lorber、L.-M.L. Toms、K. Kato、A.M. Calafat、and J.F. Mueller. 2010. Use of pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Environment International* 36:392–397.

US-EPA 2016a. Health Effects Support Document for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS)、EPA Document Number: 822-R-16-002 May 2016

US-EPA 2016b. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA)、EPA Document Number: 822-R-16-003 May 2016

Wambaugh、J.F.、R.W. Setzer、A.M. Pitruzzello、J. Liu、D.M. Reif、N.C. Kleinstreuer、N. Ching、Y. Wang、N. Sipes、M. Martin、K. Das、J.C. DeWitt、M. Strynar、R. Judson、K.A. Houck、and C. Lau. 2013. Dosimetric anchoring of in vivo and in vitro studies for perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicological Sciences* 136:308–327.

Worley RR, Moore SM, Tierney BC, Ye X, Calafat AM, Campbell S, Woudneh MB, Fisher J. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and

urine samples from a residentially exposed community. Environ Int. 2017 Sep;106:135-143.

Xu Y, Fletcher T, Pineda D, Lindh CH, Nilsson C, Glynn A, Vogs C, Norström K, Lilja K, Jakobsson K, Li Y. 2020. Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. Environ Health Perspect. 28:7
Yeung LWY, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA, 2013b. Part II. A Temporal Study of PFOS and Its Precursors in Human Plasma from Two German Cities in 1982– 2009. Environmental science & technology 47, 3875–3882.

Yeung LWY., Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA, 2013a. Part I. A 8.. Environ. Sci. Technol. 47, 3865–3874.

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>)

F. 結論

1. 揮発性を考慮したベンゼン、ジクロロメタン、四塩化炭素の水道水質基準値の評価

間接曝露を考慮した化学物質の水質基準の評価としてベンゼンのリスク評価を行った。ベンゼンの揮発経路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。

ジクロロメタンについては現行の水道水質基準値濃度の水道水の利用で TDI の超過が生じる可能性は低く、基準値は十分に安全側にたった値である。四塩化炭素についても TDI 超過の曝露シナリオは7%と低かったが、今後より精緻な曝露評価が期待される。

2. 水道汚染物質の亜急性評価値に関する研究

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。

3. 水道水質管理区分「要検討項目」の毒性情報集及び評価値・目標値の試算

水道水中の目標値が設定されていない要検討項目に対する毒性情報を収集した結果、6 項目について信頼性の高い毒性情報が得られ、水道水中目標値の算出を行うことが出来た。1,3-ブタジエン、ヒドラジン、ブロモクロロ酢酸及びブロモジクロロ酢酸は、閾値のない発がん性物質と考えられ、水道水中目標値の試算結果が 0.025 mg/L、0.005 mg/L、0.01 mg/L 及び 0.01 mg/L となった。これらの値に基づき今後 6 項目についての検出実態の確認が必要になるものと考えられた。今回試算したそれぞれの項目の水道水中目標値は、今後の水道水質基準等の逐次検討にも貢献できるものと考えられた。

4. 関心の高い物質(PFOA 及び PFOS)の毒性情報整理と目標値の導出

令和元年度には、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。収集した毒性情報は評価値導出のために有用な情報となると考えられた。

令和2年度には、PFOA 及び PFOS の目標値試算に向け、PBPK モデル適用方法に対する情報収集整理を行った。US-EPA の水道水評価値導出に用いた PBPK モデルの適用手法について情報整理を行った結果、評価値導出に対しては、動物実験の血中濃度の実測値とモデル推定値による乖離やヒト半減期の選択方針による不確実性があることが示唆された。ヒトの動態に関する情報は日々更新されており、今後は最新情報に注視して評価値の試算を検討する必要があると考えられた。

令和3年度には水道水中の目標値試算を行った。PFOS 及び PFOA の POD (PFOS : 0.1 mg/kg/day 及び PFOA : 1 mg/kg/day) に対する内部曝露量をヒト等価量に換算した結果、使用するヒトの半減期の値に応じて、PFOS : 5.9×10^{-4} mg/kg/day $\sim 1.9 \times 10^{-3}$ mg/kg/day 及び PFOA : 8.4×10^{-4} mg/kg/day $\sim 2.5 \times 10^{-2}$ mg/kg/day となっ

た。これらの値を用いて参照用量を計算すると PFOS: 2.0×10^{-5} mg/kg/day ~ 6.3×10^{-5} mg/kg/day、PFOA: 2.8×10^{-6} mg/kg/day ~ 8.4×10^{-5} mg/kg/day となった。現状で得られるヒトの半減期の値を用いて水道水中の目標値を試算すると PFOS: 50~158 ng/L、PFOA: 7~210 ng/L となり、我々の研究結果により PFOS 及び PFOA の現在の暫定目標値を含む範囲の目標値となることが示された。しかしながら、今後半減期や疫学情報などのヒトにおける知見が集積される事によって、より精度の高い目標値の算出が可能となると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

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）

松本 真理子、重田善之、川村 智子、井上 薫、山田 隆志、広瀬 明彦：短期的緊急時における人の健康を守るための水道水中汚染物質濃度

の提案、日本毒性学会（2020年6月、web開催）

Mariko Matsumoto, Yoshiyuki Shigeta, Yasumasa Murata, Nozomu Hirose, Takako Iso, Akihiko Hirose: Derivation of Subacute Guidance Values of Inorganic Metal Contaminants Controlled by the Drinking Water Quality Standards in Japan, SOT 2021（2021年3月、web開催）

松本真理子、村田康允、広瀬望、重田善之、磯貴子、広瀬明彦：水道水要検討項目「酢酸ビニル」の有害性評価 第48回日本毒性学会学術年会（2021年、7月）

村田康允、重田善之、磯貴子、広瀬望、松本真理子、広瀬明彦：水道水要検討項目「ブロモジクロロ酢酸」の有害性評価 第48回日本毒性学会学術年会（2021年、7月）

Mariko Matsumoto, Yasumasa Murata, Nozomu Hirose, Yoshiyuki Shigeta, Takako Iso, Akihiko Hirose: Hazard assessment of disinfection by-products, bromo chloroacetic acid and bromo dichloroacetic acid, in drinking water 56th EUROTOX（2021年、9月）

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 5 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 近位尿細管機能障害	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変化	LOAEL 1.7	1000	0.0017	1.5

表6 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 (μ g/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当率：60%

表7 評価値導出に係るキースタディ・エンドポイント及び水道水目標値試算結果

項目名	キースタディ・エンドポイント	POD	UF	評価値 (mg/kg/day)		目標値(mg/L)	
1、3-ブタジエン	ヒト疫学 白血病の過剰死亡	-	-	VSD 10^{-5}	0.001	0.025	
アクリル酸	ラット2世代飲水投与試験 F1及びF2の仔世代での体重増加の抑制	NOAEL	53	100	TDI	0.53	1.3
ヒドラジン	ラット2年間飲水投与試験 肝細胞腺腫又は癌	BMDL ₁₀	2.13	-	VSD 10^{-5}	2.13×10^{-4}	0.005
酢酸ビニル	マウス104週間飲水投与試験 口腔扁平上皮癌	BMDL ₁₀	230	1000	TDI	0.23	0.6
				-	VSD 10^{-5}	0.023	0.6
ブロモクロロ酢酸	マウス2年間飲水投与試験 肝細胞癌種	BMDL ₁₀	3.27	-	VSD 10^{-5}	3.27×10^{-4}	0.01
ブロモジクロロ酢酸	ラット2年間飲水投与試験 悪性中皮腫	BMDL ₁₀	2.83	-	VSD 10^{-5}	2.83×10^{-4}	0.01

表 8 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 9 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
			NOAEL					
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)

表 10 PFOS 動物試験のキースタディ候補

試験デザイン	動物種	NOAEL・LOAEL (mg/kg/day)		毒性所見 (LOAEL)	文献
28 日間混餌投与	ラット	NOAEL	0.37	肝比重量増加	Seacat et al.,2003
28 日間経口投与	ラット	NOAEL	0.14	肝絶対及び比重量増加、血清 T4 値減少	Cuuran et al.,2008
14 週間混餌投与	ラット	NOAEL	0.34	肝絶対及び比重量増加、血清コレステロール値減少 (雄)、血液尿素窒素増加	Seacat et al.,2003
90 日間飲水投与	ラット	NOAEL	0.09	肝絶対及び比重量増加、血清 T4 値減少	Yu et al.,2009
182 日間カプセル経口投与試験	サル	NOAEL	0.15	体重増加抑制 (雄) 肝絶対及び比重量増加、斑状肝 (mottled livers?) 血清 T3 値減少、血清コレステロール値減少	Seacat et al.,2002
2 年間混餌投与	ラット	NOAEL	0.024	血液尿素窒素増加、小葉中心性肝細胞肥大	Butenhoff et al.,2012
2 世代混餌投与	ラット	NOAEL	親 : 0.1 繁殖 0.4 児 : 0.1	親 : 脱毛、体重増加抑制及び摂餌量減少 繁殖 : 妊娠期間延長 児 : 低体重	Luebker et al.,2005
妊娠 1-17/18 日経口投与	マウス	NOAEL LOAEL	母 : 1 胎児 : 1	母 : 肝絶対重量増加 胎児 : 胸骨欠損	Yahia et al.,2008
妊娠 1-14/18 日経口投与	マウス	NOAEL	母 : 13 胎児 : 13	母 : 肝臓重量増加 胎児 : 口蓋裂	Era et al., 2009
妊娠期間～哺乳期経口投与	ラット	NOAEL	児 : 0.1-0.3	自発運動増加及び馴化低下	Butenhoff et al.,2009
28 日間経口投与	マウス	NOAEL	0.000166	抗体反応低下	Peden-Adams et al., 2008

表 11 PFOS 疫学研究のキースタディ候補
BMD 法による用量-反応関係の評価結果 (EFSA (2018) の引用)

ヒト影響 (エンドポイント)	BMD ₅ (ng/mL)	BMDL ₅ (ng/mL)	集団のサイズ (コホート)	文献
総コレステロール	27	25	46,294 (C8 health project)	Steenland et al. (2009)
	31	22	753 (Danish cohort, 1996–2002)	Eriksen et al. (2013)
	31	21	860 (NHANES)	Nelson et al. (2010)
小児におけるワクチン接種後の抗体反応	11.6	10.5	431 (Faroese birth cohort 1997–2002)	Grandjean et al.(2012)
出生時体重	36	21	901 (Norwegian mother and child cohort)	Whitworth et al. (2012)

表 12 PFOA 動物試験のキースタディ候補

試験デザイン	動物種	NOAEL・LOAEL (mg/kg/day)		毒性所見	文献
90 日間混餌投与	ラット	NOAEL	0.06	肝臓パルミトイル CoA オキシダーゼ活性の増加、肝臓の相対重量の増加、肝細胞肥大と壊死	Perkins et al., 2004
2 年間混餌投与	ラット	NOAEL	1.3	肝臓重量の増加及び肝臓組織の病変	Sibinski, 1987; Mann and Frame, 2004
妊娠 1 日-17 日 強制経口投与	マウス	LOAEL	1	発育障害(骨化)	Lau et al., 2006
妊娠期間 混餌投与 (一用量試験)	マウス	LOAEL	0.3	仔(雄)で自発運動の増加	Onishchenko et al., 2011
妊娠期間 混餌投与 (一用量試験)	マウス	LOAEL	0.3	大腿骨及び脛骨の形態学的な変化、骨ミネラル密度低下	Koskela et al., 2016
29 日強制経口投与	マウス	NOAEL	1	免疫パラメータの低下	Loveless et al., 2008

表 13 PFOA 疫学研究のキースタディ候補
BMD 法による用量-反応関係の評価結果 (EFSA (2018) の引用)

ヒト影響 (エンドポイント)	BMD ₅ (ng/mL)	BMDL ₅ (ng/mL)	集団のサイズ (コホート)	文献
総コレステロール	12 (b)	9.4 (b)	46,294 (C8 health project)	Steenland et al. (2009)
	12.4	9.2	753 (Danish cohort, 1996–2002)	Eriksen et al. (2013)
アラニントランス フェラーゼ(a)	80	21	47,092 (C8 health project)	Gallo et al. (2012)
出生時体重	14.5	10.6	1,400 (Danish national birth cohort 1996–2002)	Fei et al. (2007)
	4.4	4.0	901 (Norwegian mother and child cohort)	Whitworth et al. (2012a)

(a): BMD₃、BMDL₃を適用