

令和2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	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	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

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暴露が発生することがある。そこで今年度は、間接暴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をおこなった。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超過の暴露シナリオは7%と低かったが、今後より精緻な暴露評価が期待される。

一方、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（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、プロモクロロ酢酸及びプ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。

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。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。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。

A. 研究目的

水道水中の微量化学物質の混入は、水源に由来する場合のみならず、消毒副生物など浄水・給配水に至るまでに様々な理由が考えられる。本研究では、浄水中に混入し得る化学物質を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。

- 間接暴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
- 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
- 国内外で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. 間接暴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

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由の間接暴露が発生することがある^{1, 2, 3)}。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、昨年度の検討⁴⁾ではベンゼンについて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。

本年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物質は経皮暴露による毒性発現は確認されていないものの、吸入・経口暴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^{5, 6)}、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^{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。

本年度では、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. 潜在暴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. 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。

い。そこで、今年度は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。

3. 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強いことで、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に鑑み、昨年度は 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、種間および性別に対し数桁の違いがあると推定されている。こうした薬物動態の違いは、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、平均血清濃度および消失速度、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。今年度は、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うことにした。

B. 研究方法

1. 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

1-1. 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 [$\mu\text{g/L}$], I_w : 飲水量 [L/day], K'_d : 非定常分配係数 [$(\mu\text{g}/\text{m}^3)/(\mu\text{g}/\text{L})$]; Q_{alv} : 肺胞換気量 [L/hr]; 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]; 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 [m^3], C_a : 気相中濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$], K : 物質移動係数 [m/s], A : 気液接触面積 [m^2], C_w : 水中濃度 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$], R : 気体定数 [$\text{L} \cdot \text{Pa}/\text{mol} \cdot \text{K}$], T : 温度 [K], H : ヘンリー定数 [$\text{L} \cdot \text{Pa}/\text{mol} \cdot \text{K}$])⁷。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 [m^2/s], D_a : 気中拡散係数 [m^2/s];⁸⁾。 β は気液相の物理的状态によって変化する値であり、物理的条件によつて

み決定され、物質種によって変化しない値である⁸⁾。(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^{9, 10)}、WL法^{10, 11)}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。

昨年の検討における実測値と比較すると、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。

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¹²⁾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。

1-2-2. 潜在暴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暴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¹³⁾や体重との相関と体重分布¹⁴⁾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 $BMDL_{10}$ 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/1,000) 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: 1,000 [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。

3. 国内外で関心の高い物質の毒性情報整理

国内外の関心の高い物質として PFOA 及び PFOS を選定し、今年度は、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。

C. 研究結果及び考察

1. 間接暴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

1-1. 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、ジクロロメタンの吸入暴露と経皮暴露は経口暴露に対して共に 46%程度しか、四塩化炭素では吸入暴露と経皮暴露のそれぞれが経口暴露に対して 55, 56%程度しか肝臓に作用しないことが分かった。

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 3-A のようになった。分布の 50, 95%ile 値はそれぞれ 0.78, 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。水道水質基準の策定に用いられた TDI が 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 3-B のようになった。分布の 50, 95%ile は 0.20, 0.84 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。基準値策定時の TDI 0.71 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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暴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。

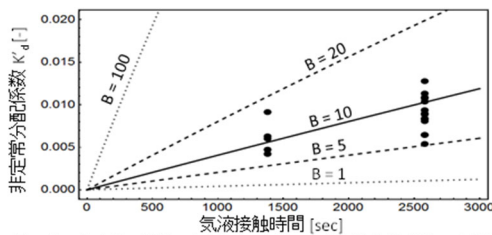


図1. 物理的条件の係数 B を変化した際の $K'd$ と気液接触時間 t の相関と実測値 (プロット: 松井, 2020) の関係. $B=10$ 程度が最も実測値に近い.

表1. 式(5)による揮発性物質の非正常分配係数 $K'd$, 予測計算値, ヘンリー定数および実測値をクロロホルムを1として比で表した比較結果. ヘンリー定数がクロロホルムに近い物質は予測式による再現性が高い.

物質	クロロホルムに対する比		
	予測 $K'd$ 値	ヘンリー定数	実測値 ^{2,3,4)}
ジブrom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	-

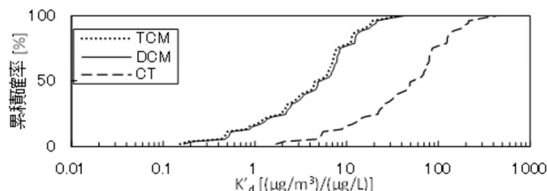


図2. クロロホルムの実家庭浴室での非正常分配係数分布¹⁾を1.09倍して得られたジクロロメタンと11.1倍して得られた四塩化炭素の非正常分配係数分布に対する作用量の割合.

表2. ジクロロメタンと四塩化炭素の経路別潜在暴露量に対する作用量の割合.

	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

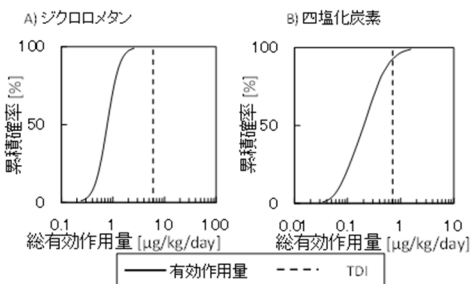


図3. ジクロロメタンと四塩化炭素の総有効作用量分布(実線)とTDI(破線:ジクロロメタン:6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$, 四塩化炭素:0.71 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$).

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、ブromクロロ酢酸、及びブrom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1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, 1,410 mg/m^3) 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LOEL6.25 ppm (14.1 mg/m^3)を曝露状況で補正し、経口曝露に換算するとLOELは4.2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ と算出されている。この値をPODとし、UF1,000(種差, 個人差, LOEL)を適用した結果、評価値は 4.2×10^{-3} $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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,

1,000 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UF1,000 (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チレンブタジエンゴム製造工場の労働者に白血病について過剰死亡が認められた疫学研究を基に評価値が定められている. カロリンスカ研究所は吸入経路の本コホートの白血病に基づくユニットリスクを 4.0×10^{-6} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹と算定している. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) と算出されている.

以上により, 最も低い評価値は発がん性をエンドポイントとした 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となっている. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ としている. なお, アクリル酸の飲水投与による慢性毒性試験では, 78 mg/kg/day までの用量で発がん性が認められなかった. US-EPA の RfD (TDI 相当); 530 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 μ g/kg/day となっている。本評価ではこの 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 0.005 mg/L となった。なお、ヒドラジンについては、現在、水道用ダクタイル鋳鉄管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, 1,000, 5,000 μ l/L (雄: 0, 10, 47, 202 mg/kg/day, 雌: 0, 16, 76, 302 mg/kg/day) を飲水に添加して 104 週間経口投与した結果、1,000 μ l/L 以上の群で用量に依存した摂水量の減少、5,000 μ l/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, 2,000, 10,000 μ l/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 1,0000 μ l/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 μ l/L 以上の群で口腔の扁平上皮がん、1,0000 μ l/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, 2,000, 1,0000 μ l/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、1,0000 μ l/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、2,000 μ l/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, 1,000, 5,000 μ l/L (雄: 0, 28, 139, 693 mg/kg/day, 雌: 0, 20, 152, 760 mg/kg/day) を交尾前 10 週から授乳期まで

飲水に添加して経口投与した結果、5,000 $\mu\text{l/L}$ 群の出生仔で有意な体重減少を認めた以外には、仔への影響を認めなかった。この結果から、NOAELは139 mg/kg/dayであった。吸入曝露については、ラット及びマウスに0, 176, 704, 2,113 mg/m³を104週間(6時間/日, 5日/週)吸入させた結果、2,113 mg/m³群で体重増加の抑制、嗅上皮の化生及び萎縮、鼻甲介上皮の変性、気管支上皮の細胞剥離及び線維状突起、肺のマクロファージ集簇の有意な発生を認めた。一方、704 mg/m³群では嗅上皮の化生及び萎縮が一部にみられた。マウスでは704 mg/m³以上の群で嗅上皮及び粘膜下腺の萎縮の有意な発生を認め、さらに2,113 mg/m³群では気管上皮の過形成、気管支上皮細胞の剥離、扁平化、体重増加の抑制、肝臓、心臓、腎臓の重量増加などの有意な発生を認めた。これらの結果から、NOAELは176 mg/m³(曝露状況での補正:31 mg/m³)であった。我が国の環境省はこの値を基にリスク評価を行っている。

一方、化学物質の初期リスク評価書(化学物質排出把握管理促進法政令番号: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, 1,000, 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1,000 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 $\mu\text{l/L}$ 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 $\mu\text{l/L}$ 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、UF1,000(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 1,000 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 1,000 mg/L で, 雄の腎重量が 1,000 mg/L で有意に増加した。雌雄 1,000 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 1,000 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 1,000 mg/L 群及び雌の全群で有意であった。雌雄の 500 又は 1,000 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 1,000 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, 1,000 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 500mg / L 以上及び雌の 1,000 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 1,000mg / L 群の雄に好酸球細胞の有意な増加が認められ, 雌の 1,000 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 1,000 mg / L 群で有意に増加した。

雌雄マウス各 50 匹に, 0, 250, 500, 1,000 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 1,000 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 1,000 mg / L 群において好酸球性病巣, 雄の 1,000 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 1,000 mg / L 群の雄で有意に増加し, 骨髓過形成が 1,000 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, 1,000 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。膝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1,000 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。雄の全暴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 $BMDL_{10}$ (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 (LOAEL=15 mg/kg/day) が最も感受性の高い影響であるが、UF1,000 (種差・個体差・LOAEL) 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 1,000 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 1,000 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 1,000 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 1,000 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 1,000 mg/L 群で有意に増加し、雄の腎臓の絶対重量が 1,000 mg/L 群で有意に減少した。雌の肝臓では 1,000 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 1,000 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 1,000 mg/L 群で試験期間中認められ、雌では 1 年目のみ 1,000 mg/L 群で認められた。雌の 500 および 1,000 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 1,000 mg / L 群で過形成が有意に増加した。雄の 1,000 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 匹のマウスにプロモジクロロ酢酸を 0, 250, 500 及び 1,000 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 1,000 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、1,000 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暴露群で認められ、1,000 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、1,000 mg / L 群で精液減少、500 および 1,000 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 1,000 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、1,000 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 1,000

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、1,000mg / 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、1,000 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 1,000 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 1,000 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 1,000 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 1,000 mg / L の雄、およびすべての暴露群の雌で有意に増加した。雄のハーダー腺では、500 および 1,000 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。1,000mg / 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。

ブ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 $BMDL_{10}$ (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 (LOAEL = 17 mg/kg/day) が最も感受性の高い影響であるが、UF1,000 (種差・個体差・LOAEL) 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。ブロモジクロロ酢酸及びブロモジクロロ酢酸は消毒副生

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。

3. 国内外で関心の高い物質の毒性情報整理

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、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の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 4)、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 5)。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

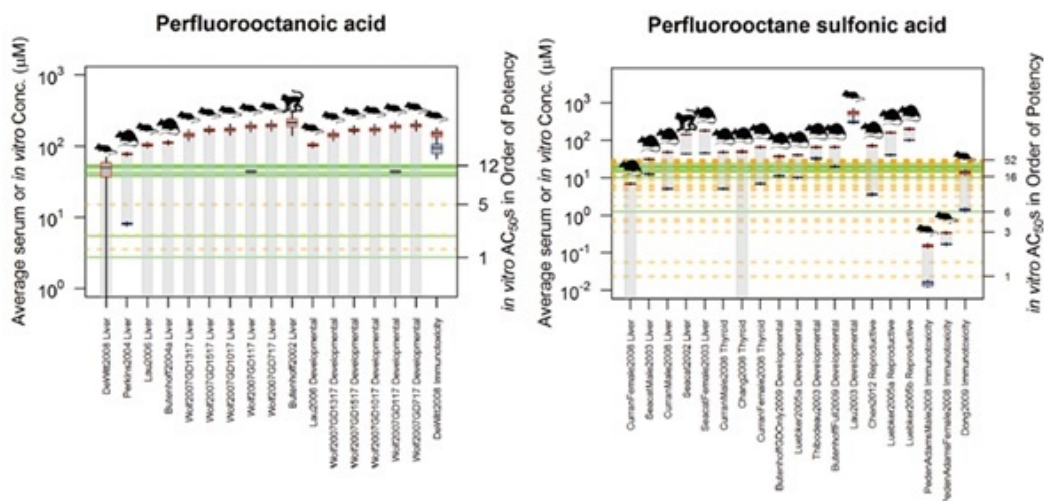


図 5 PFOA, PFOS それぞれについて、各先行研究結果から PK モデルによって推定された LOEL—NOEL のボックスプロットと、各物質で in vitro 試験から得られた AC₅₀ 値 (緑の実線は cellular 試験; オレンジの点線は cell-free 試験を示す) (Wambaugh et al. 2013. より)

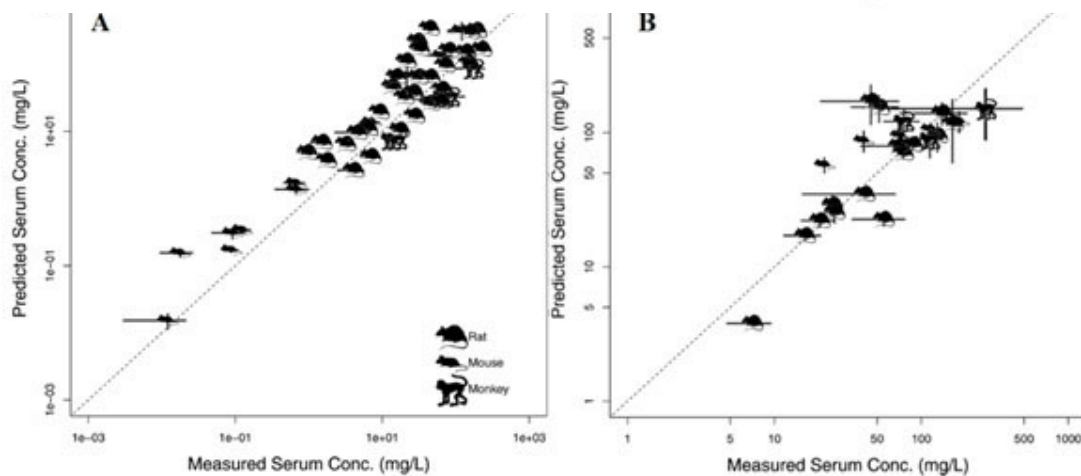


図 4 in vivo 毒性試験における実測血漿中濃度 (横軸) と PK モデルによる推定血漿中濃度の関係 A: PFOS; B: PFOA (Wambaugh et al. 2013. より)

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、今年度は、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:

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

V_d : 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, 職業暴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。

D. 引用文献

1. 間接暴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

(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) 松井, 2020. 水道水質の評価及び管理に関する総合研究報告書, (5)USEPA, 2010. Toxicological review of carbon tetrachloride; (6) USEPA, 2011. Toxicological review of dichloromethane; (7) McKone and Knezovich, 1991. *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 41, 832-837. (8) McKone, 1987. *Environ. Sci. Technol.*, 21(12), 1194-1201; (9) Hayduk and Laudie, 1974. *AIChE. J.*, 20(3), 611-615; (10) Tucker and Nelken, 1990. Diffusion coefficients in air and water; (11) Wilke and Lee, 1955. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 47(6), 1253-1257; (12) 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; (13) Ohno *et al.*, 2018. *J. Water and Health*, 16(4), 562-573; (14) 総務省, 2018. 日本の統計

3. 国内外で関心の高い物質の毒性情報整理

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.

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>.

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.

E. 結論

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 超過の暴露シナリオは 7% と低かったが、今後より精緻な暴露評価が期待される。

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。

国内外で関心の高い有害物質として、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

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)

- 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 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	1,000	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