

## 亜急性参照値について

国立医薬品食品衛生研究所

### はじめに

突発的な水質事故等により水質異常が生じた場合の対応については、「水質基準に関する省令の制定及び水道法施行規則の一部改正等並びに水道水質管理における留意事項について」（平成 15 年 10 月 10 日健水発第 1010001 号）により通知されているところであるが、近年の水質事故等の経験を踏まえ、水道事業者等が摂取制限等の管理を行いつつ給水を継続する対応を選択肢として判断できるような考え方として「水質異常時における摂取制限を伴う給水継続の考え方」が示されている。

その中の基本的な考え方として、水質事故等により浄水中の有害物質の濃度が一時的に基準値を一定程度超過する水質異常が生じた場合においても、水道事業者等の判断により、利用者に対して水道水の摂取を控えるよう広報しつつ、給水を継続（摂取制限を伴う給水継続）することが可能であるとされており、実施に当たっては、汚染状況や復旧状況、給水区域内の様々な社会的影響、代替手段の確保、広報体制等を踏まえて、より社会的影響の小さい対応となるようにすることが求められている。さらに、摂取制限を伴う給水継続を行う対象となる物質等としては、健康影響評価上の観点から、長期的な健康影響をもとに基準値が設定されている物質（25 物質）について、一時的に基準値超過が見込まれる場合に行うことが可能とされている。しかし、これらの物質についても様々な状況を元に判断することが原則なので、一律の基準を設定するのは困難であると考えられているところである。一方では、亜急性参照値は、判断の際に有用な資料となりうることも考えられることから、平成 25-27 年度の厚生労働科学研究費補助金の研究課題である「水道における水質リスク評価および管理に関する総合研究」において、短期的に基準値を少し上回った場合の参考となる指標値案として、亜急性曝露による健康影響評価値に相当する亜急性参照値の導出を試みた。

亜急性参照値を提案する物質としては、長期的な健康影響をもとに基準値が設定されている物質（25 物質）すべてについて設定できることが理想的ではあるが、食品等からの曝露量が高いこと、短期曝露による疫学データが不十分であることや酸化価数による毒性の違い等を考慮して、6 つの元素（Cd, Se, Pb, As, Cr(VI), F）およびその化合物は当面の評価対象外とした。また、健康影響評価値が設定されていない総トリハロメタンも対象外とし、残りの 18 物質について、亜急性参照値を導出した。

水質異常が生じた際の対策については、予めその意思決定や実施体制、行政や他水道事業者等関係者との連携体制を検討、整備しておくことが必要であるとされ、意思決定の参考とするための専門家の意見を聴取できる体制の整備が推奨されている。導出された亜急性参照値が、意思決定や実施体制などの整備の際の基礎資料となることが期待される。

## 亜急性参照値の導出

水道水の安全性を担保するための水質基準値は、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、まず、亜急性曝露の健康影響評価値を求めるために、米国環境保護庁によって設定された健康に関する勧告値 (Health advisory: HA) の設定方法を基本として水質基準項目 18 項目について亜急性参照用量 [Subacute Reference Dose; saRfD (mg/kg/day)] を算出した (表1)。

### ● 亜急性参照用量の算出方法

- ヒトがおよそ 1 か月間曝露した場合を想定し、非発がん影響に関しては、基本的に動物実験における 90 日間曝露試験及び生殖発生毒性試験から無毒性量 (NOAEL) を求め、不確実係数 (UF) を適用して亜急性参照用量を求めた。信頼性の高い 90 日間曝露試験がない場合は、慢性毒性試験の結果を採用した。
- UF は、種差 10、個人差 10 の他、NOAEL が求められない場合などは適宜追加の UF を適用した。
- 遺伝毒性発がん物質については  $1 \times 10^{-5}$  発がんリスクに相当する曝露レベルの 10 倍量と、非発がん影響に関する参照用量と比較してより低い値を亜急性参照用量とした。

\* ICH の「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドライン」(M7) によれば、一生涯にわたって連続的に低用量で投与される場合の発がんリスクは、同一の累積曝露量をより短期間に平均して投与した場合と同等と考えられる。このガイドラインでは、投与期間が 1 ヶ月から 12 ヶ月までの場合の許容摂取量として、生涯曝露の許容摂取量の 13 倍高い値 ( $(20 \mu\text{g}/\text{day}) \div (1.5 \mu\text{g}/\text{day})$ ) が提案されている。このことを考慮すると、遺伝毒性発がん物質の亜急性参照用量としては、 $1 \times 10^{-5}$  リスクに相当する用量の 10 倍量が亜急性曝露の参照値として適切であると考えられた。

### ● 亜急性参照値の算出

亜急性参照値は、米国環境保護庁の HA 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 (表 2, 有効数字は 1 桁)。

水質基準値は、小児期を含む生涯曝露に基づくリスクに基づいて算定されているが、亜急性曝露に基づく参照値の算定には、小児期だけの曝露を対象を絞ったリスクも評価する必要があるために、成人の場合と小児の場合それぞれの参照値を求めることが適切であると考えられた。

なお、ここで算出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。また、この参照値は研究班の科学的見解に基づき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る。そのため、この値は将来、リスク評価研究の進展や新たな毒性学的知見により変更する可能性があると共に、実際の運用等に当たっては、毒性以外の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。

表1. 亜急性参照用量とその設定根拠

項目	saRfD	試験法 (動物種)	エンドポイント	Point of Departure	UF
ホウ素及びその化合物	96 µg/kg/day	発生毒性試験 (ラット)	胎児重量低下、骨格変異増加	NOAEL 9.6 mg/kg/day	100
四塩化炭素	7.1 µg/kg/day	12週間強制経口投与試験 (ラット)	肝臓: 小葉中心性空胞変性等	NOAEL 0.71 mg/kg/day	100
1,4-ジオキサン	22 µg/kg/day*	2年間飲水投与試験 (ラット)	肝細胞腫瘍	-	-
シス-1,2-ジクロロエチレン及びトランス-1,2-ジクロロエチレン	170 µg/kg/day	90日間飲水投与試験 (マウス)	血清中 ALP 上昇	NOAEL 17 mg/kg/day	100
ジクロロメタン	60 µg/kg/day	104週間飲水投与試験 (ラット)	変異肝細胞巣	NOAEL 6 mg/kg/day	100
テトラクロロエチレン**	4 µg/kg/day*	78週間強制経口投与試験 (マウス)	肝細胞癌	-	-
トリクロロエチレン	12 µg/kg/day	生殖発生毒性試験 (ラット)	胎児の心臓異常	BMDL <sub>10</sub> 0.146 mg/kg/day	100
ベンゼン	4 µg/kg/day*	職業暴露における疫学研究	白血病	-	-
塩素酸	300 µg/kg/day	90日間飲水投与試験 (ラット)	甲状腺のコロイド枯渇	NOAEL 30 mg/kg/day	100
クロロ酢酸	40 µg/kg/day	90日間強制経口投与試験 (ラット)	血中クレアチニン、ALT、BUN 増加	LOAEL 12 mg/kg/day	300
クロロホルム	71 µg/kg/day	3週間経口投与試験 (マウス)	肝臓: 肝細胞空胞変性・好酸性増加	NOAEL 7.1 mg/kg/day	100
ジクロロ酢酸	13 µg/kg/day*	90~100週間飲水投与試験 (マウス) 90日間経口投与試験 (イヌ)	肝細胞癌及び肝細胞腺腫 肝臓の肝細胞空胞変性、精巣変性等	BMDL <sub>10</sub> 12.9 mg/kg/day LOAEL 12.5 mg/kg/day	- 1000
ジブromクロロメタン	170 µg/kg/day	多世代生殖毒性試験 (マウス)	肝臓の変化、胎児数の減少など	NOAEL 17 mg/kg/day	100
臭素酸	3.6 µg/kg/day*	100週間飲水投与試験 (ラット)	精巣の中皮腫	-	-
トリクロロ酢酸	6 µg/kg/day	104週間飲水投与試験 (マウス)	肝臓: 変異細胞巣の増加	LOAEL 6 mg/kg/day	1000
プロモジクロロメタン	41 µg/kg/day	2世代生殖試験 (ラット、飲水投与)	飲水量低下、体重低下、児の脳重量低下、性成熟遅延	NOAEL 4.1 mg/kg/day	100
プロモホルム	180 µg/kg/day	13週間強制経口投与試験 (ラット)	肝細胞空胞形成	NOAEL 17.9 mg/kg/day	100
ホルムアルデヒド	500 µg/kg/day	90日間飲水投与試験 (ラット)	体重増加抑制	NOAEL 50 mg/kg/day	100

\*:  $1.0 \times 10^{-5}$  リスク相当値の10倍量

\*\* : 平成25-27年度厚生労働科学研究費補助金報告書に追加した項目

表2. 成人及び小児の亜急性参照値案

項目	基準値 (mg/L)	参照値 (mg/L)	
		成人	小児*
ホウ素及びその化合物	1	2.0 (2)	1 (1)
四塩化炭素	0.002	0.2 (100)	0.07 (35)
1,4-ジオキサン	0.05	0.5 (10)	0.2 (4)
シス-1,2-ジクロロエチレン及び トランス-1,2-ジクロロエチレン	0.04	4.0 (100)	2.0 (50)
ジクロロメタン	0.02	2.0 (100)	0.6 (30)
テトラクロロエチレン	0.01	0.1 (10)	0.04 (4)
トリクロロエチレン	0.01	0.04 (4)	0.01 (1)
ベンゼン	0.01	0.1 (10)	0.04 (4)
塩素酸	0.6	8.0 (13)	3.0 (5)
クロロ酢酸	0.02	1.0 (50)	0.4 (20)
クロロホルム	0.06	2.0 (33)	0.7 (12)
ジクロロ酢酸	0.03	0.3 (10)	0.1 (3)
ジブロモクロロメタン	0.1	4.0 (40)	2.0 (20)
臭素酸	0.01	0.09 (9)	0.04 (4)
トリクロロ酢酸	0.03	0.2 (7)	0.06 (2)
ブロモジクロロメタン	0.03	1.0 (33)	0.4 (13)
ブロモホルム	0.09	5.0 (56)	2.0 (22)
ホルムアルデヒド	0.08	13 (163)	5.0 (63)

丸括弧内の数値は基準値に対する比率  
(参照値÷基準値) :

\*:水質基準値は、小児期を含む生涯曝露に基づくリスクに基づいて算定されているが、亜急性曝露としては小児期だけの曝露に基づいたリスク評価も必要とされるために、成人の場合と小児の場合それぞれの参照値を求めた。

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。