

亜急性参照値について

令和 3 年 1 月 26 日
国立医薬品食品衛生研究所

1. 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 号厚生労働省水道課長通知）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、「水質異常時における摂取制限を伴う給水継続の考え方について」（平成 28 年 3 月 31 日生食水発 0331 第 2 号厚生労働省水道課長通知）により、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であり、一律の基準を設定するのは困難であるとされているところである。

一方、亜急性参照値は、給水継続の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 18 物質について試み、その結果を平成 28 年度第 1 回水質基準逐次改正検討会で報告した。

その後、平成 28-30 年度の厚生労働科学研究費補助金の研究課題である「水道水質の評価及び管理に関する総合研究」において更に検討を進め、今般、新たに水質基準 5 項目、水質管理目標設定項目 9 項目、要検討項目 15 項目について亜急性参照値を導出したので、これらの結果をまとめた。

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、行政や他の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。

2. 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5項目、水質管理目標設定項目9項目、要検討項目 15 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～表3)。

● 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 1×10^{-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時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、 1×10^{-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 4, 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（水質基準項目）

番号	項目名	saRfD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	設定根拠	エンドポイント	POD ($\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)	UF
3	カドミウム及びその化合物	1	疫学	近位尿細管機能障害	NOAEL	0.001 1
5	セレン及びその化合物	4	疫学	臨床症状・生化学指標（爪の疾患等）	NOAEL	0.004 1
6	鉛及びその化合物	-	設定できない			
7	ヒ素及びその化合物	-	設定できない			
8	六価クロム化合物	1.7	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

表2 亜急性参照用量とその設定根拠（水質管理目標設定項目）

番号	項目名	saRfD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	設定根拠	エンドポイント	POD (mg/kg/day)	UF
1	アンチモン及びその化合物	60	ラット 90 日間飲水投与	体重増加抑制、摂餌及び飲水量減少	NOAEL	6 100
5	1,2-ジクロロエタン	1.6	ラット慢性経口投与	扁平上皮がん、血管肉腫及び乳腺がん	VSD $10^{-5} \times 10$	
8	トルエン	1490	ラット 13 週間経口投与	神経影響	NOAEL	446 300
9	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	30	ラット生殖・発生毒性試験	出生児雄の AGD 短縮等	NOAEL	3 100
13	ジクロロアセトニトリル	27	ラット 90 日間経口投与	肝臓重量増加	LOAEL	8 300
14	抱水クロラール	18.9	ラット 90 日飲水投与	肝臓重量増加	NOAEL	1.89 100
20	1,1,1-トリクロロエタン	6000	ラット 13 週間混餌投与	腎影響	NOAEL	600 100
21	メチル-t-ブチルエーテル	640	ラット 28 日間経口投与	活動低下、腎重量増加	NOAEL	64 100
29	1,1-ジクロロエチレン	286	ラット 13 週間経口投与	肝細胞肥大	NOAEL	28.6 100

表3 亜急性参照用量とその設定根拠（要検討項目）

番号	項目名	saRfD ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	設定根拠	エンドポイント	POD (mg/kg/day)	UF
5	アクリルアミド	0.2	ラット 2年間飲水投与	乳腺、甲状腺及び子宮の腫瘍	VSD $10^{-5} \times 10$	
10	エピクロロヒドリン	10	ラット 90日間飲水投与	前胃炎症・上皮変性、前胃粘膜の過形成	NOAEL	1 100
11	塩化ビニル	0.875	ラット 135-144 週間混餌投与	肝細胞がん	VSD $10^{-5} \times 10$	
16	スチレン	77	ラット 2年間飲水投与	体重減少	NOAEL	7.7 100
24	フタル酸ジ (n-ブチル)	5	ラット (GD15-PND21) 混餌投与発生毒性	精母細胞の形成遅延がみられた児動物及び乳腺の組織変性	LOAEL	2.5 500
25	フタル酸ブチルベンジル	200	ラット経口投与2世代繁殖	F1 児動物の雌雄の出生時体重低値	NOAEL	20 100
36	ジプロモアセトニトリル	113	ラット 13 週間飲水投与	軽微な飲水量・体重減少	NOAEL	11.3 100
38	MX (3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)	0.55	ラット 104 週間飲水投与	胆管がん	VSD $10^{-5} \times 10$	
40	キシレン	1500	ラット 90日間経口投与	肝臓・腎臓重量増加、ALT 活性の上昇	NOAEL	150 100
41	過塩素酸	10	ヒト成人ボランティア 14日間飲水投与	甲状腺へのヨウ化物取り込み阻害	BMDL ₅₀	0.11 10
44	N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)	0.036	ラット生涯飲水投与	雌の単肝嚢胞線種	VSD $10^{-5} \times 10$	
45	アニリン	7	ラット 104 週間混餌投与	脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血亢進	LOAEL	7 1000
46	キノリン	0.033	ラット 40 週間混餌投与	肝血管内皮腫、血管肉腫	VSD $10^{-5} \times 10$	
47	1,2,3-トリクロロベンゼン	77	ラット 13 週間混餌投与	肝・腎の重量増加、肝臓の組織学的変化	NOAEL	7.7 100
48	ニトリロ三酢酸 (NTA)	140	ラット 30日間経口投与	尿細管細胞の空包化、過形成	LOAEL	140 1000

表4 成人及び小児の亜急性参照値案

項目名	基準値 (mg/L)	参照値 成人(mg/L)	参照値 小児(mg/L)
カドミウム及びその化合物	0.003	0.03 (10)	0.01 (3)
セレン及びその化合物	0.01	0.1 (10)	0.04 (4)
鉛及びその化合物	0.01	0.01 (1)	0.01 (1)
ヒ素及びその化合物	0.01	0.01 (1)	0.01 (1)
六価クロム化合物	0.02	0.04 (2)	0.02 (1)
項目名	目標値 (mg/L)	参照値 成人(mg/L)	参照値 小児(mg/L)
アンチモン及びその化合物	0.02	2 (100)	0.6 (30)
1,2-ジクロロエタン	0.004	0.04 (10)	0.02 (5)
トルエン	0.4	40 (100)	10 (25)
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	0.08	0.8 (10)	0.3 (3.75)
ジクロロアセトニトリル	0.01 (暫定値)	0.7 (70)	0.3 (30)
抱水クロラール	0.02 (暫定値)	0.5 (25)	0.2 (10)
メチル-tert-ブチルエーテル (MTBE)	0.02	20 (1000)	6 (300)
1,1,1-トリクロロエタン	0.3	200 (667)	60 (200)
1,1-ジクロロエチレン	0.1	7 (70)	3 (30)
アクリルアミド	0.0005	0.005 (10)	0.002 (4)
エピクロロヒドリン	0.0004 (暫定値)	0.3 (750)	0.1 (250)
塩化ビニル	0.002	0.02 (10)	0.009 (4.5)
スチレン	0.02	2 (100)	0.8 (40)
フタル酸ジ (n-ブチル)	0.01	0.1 (10)	0.05 (5)
フタル酸ブチルベンジル	0.5	5 (10)	2 (4)
ジプロモアセトニトリル	0.06	3 (50)	1 (17)
MX (3-クロロ-4-ジクロロメチル-5-ヒドロキシ-2(5H)-フラノン)	0.001	0.01 (10)	0.006 (6)
キシレン	0.4	40 (100)	15 (38)
過塩素酸	0.025	0.3 (12)	0.1 (4)
N-ニトロソジメチルアミン (NDMA)	0.0001	0.0009 (9)	0.0004 (4)
アニリン	0.02	0.2 (10)	0.07 (4)
キノリン	0.0001	0.0008 (8)	0.0003 (3)
1,2,3-トリクロロベンゼン	0.02	2 (100)	0.8 (40)
ニトリロ三酢酸 (NTA)	0.2	4 (20)	1 (5)

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。