

(別添 1)

検出率が高い7項目に関する毒性評価の詳細

目 次

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素

フ ッ 素

ほ う 素

フタル酸ジエチルヘキシル

モ リ ブ デ ン

ニ ッ ケ ル

ア ン チ モ ン

(各物質に添付の表はホームページでは省略しています)

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素

1. 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、10mg/• である。

この値は、Walton らが 1951 年に発表した調査結果に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も、同調査結果を根拠データとしている。

Walton らの調査は、米国内各州の飲料水中の硝酸性窒素濃度と幼児でのメトヘモグロビン血症発生との関連を文献的に調査し、American Journal of Public Health の 41 巻(1951)に投稿したものである。

幼児に対するメトヘモグロビン血症の防止の観点から、10ppm (10mgN/• , 硝酸塩として 50mg/•)を許容濃度としている。

2. 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、生殖毒性および癌原性試験各々 1 論文であったが、試験物質が、硝酸ヒドロキシルアンモニウム(HAN)と硝酸トリエタノールアンモニウム(TEAN)と水の混合物(混合比: HAN; 61%, TEAN; 19%, 水; 20%)や、四硝酸ペンタエリスリトールであり、根拠文献として利用するには不適當な試験と判断した。(表 1 参照)

WHO でも、硝酸性窒素に関する飲料水水質ガイドラインの見直し作業が亜硝酸性窒素と一緒に行われている。FAO と合同で開催の食品添加物に関する専門家会議(JECFA)での検討結果によると、硝酸ナトリウムを 0, 0.1, 1, 5, 10%の 5 濃度で飼料に混合し、ラットに 2 年間投与した慢性毒性試験から、NOEL を 1% (硝酸ナトリウムとして 500mg/kg/day、硝酸イオンとして 370mg/kg/day) とし、ADI (1 日許容摂取量) を 3.7mg/kg (硝酸イオンとして) と算出している。

しかしながら、ヒトに対する硝酸塩の毒性は、大部分硝酸塩が還元して生成する亜硝酸塩に起因する。亜硝酸塩のヒトに対する生物学的影響は、正常のヘモグロビンが酸化しメトヘモグロビンに変性することである。メトヘモグロビンは酸素運搬作用がないため、呼

吸機能を営まない。メトヘモグロビンが正常のヘモグロビン濃度の 10%以上に達すると、メトヘモグロビン血症と呼ばれ、チアノーゼが認められ、30 ~ 40%で窒息状態となる。

大人の胃酸の pH 値は通常 2 ~ 3 なので硝酸性窒素の還元は殆ど起こらないが、胃酸の分泌の少ない乳児の胃酸は pH が約 4 以上であるので、亜硝酸性窒素が多く生成され、特に、3 ヶ月未満の乳児ではこの傾向が強い。

以上のように、ヒトに対する硝酸性窒素の毒性は、大部分生体中で還元されて生成する亜硝酸性窒素に起因するので、動物実験データから外挿するのではなく、ヒトでのデータに基づき判断すべきである。

よって、Walton らが幼児における硝酸性窒素濃度とメトヘモグロビン血症発生との関連を調査した結果に基づき、幼児に対するメトヘモグロビン血症の防止の観点から、10ppm (10mgN/•)とした現行の基準値通りとする。

3 . 結論

Walton ら(1951)が幼児における硝酸性窒素濃度とメトヘモグロビン血症発生との関連を調査した結果に基づき、幼児に対するメトヘモグロビン血症の防止の観点から、指針値を 10mgN/• とする。(現行通り)

亜硝酸性窒素

1．1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、亜硝酸性窒素としてではなく、硝酸性窒素との合計値として 10mg/• である。この値は、幼児に対するメトヘモグロビン血症の防止の観点からの許容濃度であり、我が国の水道水質基準(1992)も同じ基準値である。

2．再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、生殖毒性および癌原性試験各々 1 論文であった。(表 2 参照)

生殖毒性試験は、亜硝酸ナトリウムを 0, 0.06, 0.12, 0.24% の 4 濃度で飲水に添加し、雌雄のマウスに同居 7 日前を含む 98 日間投与し、雌雄の親動物への毒性と生殖能に対する影響を評価した Gulati らの試験(1990)で、生殖パラメーターには影響がないものの、0.24% の群で飲水量の低下が認められたので、NOAEL は 0.12% (79.1mgN/kg/day)であった。癌原性に関する試験は、亜硝酸ナトリウムを 2000mg/• の濃度(400mgN/•)で飲水に添加し、マウスに離乳時から自然死するまでの全期間投与した場合と、胎児期から出生後自然死するまでの全期間投与した場合について、脳の神経膠腫を評価した Hawkes らの試験(1992)で、神経系の腫瘍に対する亜硝酸ナトリウム投与の影響は、いずれも認められなかった。

WHO の飲料水水質ガイドライン(1993)では、メトヘモグロビン血症の防止の観点から硝酸塩として 50mg/• (10mgN/• に相当)としているが、メトヘモグロビンに対して、亜硝酸塩と硝酸塩が相対的に(モル濃度で)10:1 の潜在的効力を持つとして、暫定的に亜硝酸塩 3mg/• としている。

WHO の改訂ガイドライン(1998)では、FAO と合同で開催の食品添加物に関する専門家会議(JECFA)における Speijers のレビューを参考に NOAEL を求めている。

その一つは、亜硝酸カリウムを 0, 100, 300, 1000, 3000mg/• の 5 濃度で飲水に添加し、ラットに 90 日間投与した Til らの亜急性毒性試験(1988)で、副腎球状帯の過形成を評価指標(エンドポイント)とし、この試験における NOEL を 100mgKNO₂/• とした。この

値は $10\text{mgKNO}_2/\text{kg/day}$ に相当し、また $5.4\text{mgNO}_2/\text{kg/day}$ と同等である。

他の一つは、亜硝酸ナトリウムを 0, 100, 1000, 2000, 3000 mg/\bullet の 5 濃度で飲水に添加し、雄のラットに 2 年間投与した Shuval らの慢性毒性試験(1972)で、1000 mg/\bullet 以上の群でメトヘモグロビン濃度の増加や心臓と肺の組織学的変化が認められたので、NOEL は $100\text{mgNaNO}_2/\bullet$ とした。この値は $10\text{mgNaNO}_2/\text{kg/day}$ に相当し、また $6.7\text{mgNO}_2/\text{kg/day}$ と同等である。

これらの結果と不確実係数に 100 を適用することにより、JECFA の委員会では ADI (TDI と同値) の値として $0.06\text{mg}/\text{kg/day}$ を導出しており、WHO の改訂ガイドライン(1998)でも、この結果を採用している。ただし、飲料水中の硝酸塩 / 亜硝酸塩の暴露によるメトヘモグロビン血症に極めて感受性の高い 3 ヶ月齢未満の乳児を除外している。

WHO のガイドライン値が、ヒトとラットにおける硝酸塩の唾液中への分泌の相違により体内での亜硝酸塩の生成に大きな差があること及びヒトでの亜硝酸塩に対する感受性について年齢差が大きいことを理由に暫定値とされていること、並びに最近行われた我が国の水道水質に関する基準の見直しにおいても毒性評価は暫定的なものとしたことを考慮し、暫定的な値とする。

3 . 結論

Shuval ら(1972)によるラットの慢性毒性試験から求まる NOAEL $6.7\text{mgNO}_2/\text{kg/day}$ 、および Til ら(1988)によるラットの亜急性毒性試験から求まる NOAEL $5.4\text{mgNO}_2/\text{kg/day}$ を勘案し、不確実係数を 100 とし、さらに、ヒトとラットにおける硝酸塩の唾液中への分泌の相違により体内での亜硝酸塩の生成に大きな差があること、およびヒトでの亜硝酸塩に対する感受性について年齢差が大きいことを考慮し、暫定的な TDI として $0.06\text{mgNO}_2/\text{kg/day}$ ($0.02\text{mgNO}_2\text{-N}/\text{kg/day}$) とする。

フッ素

1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.8mg/• である。

この値は日本人の食生活を考慮し、班状歯発生の予防の観点から設定されている。

日本の水道水質基準(1992)も同じ観点で設定されている。

2 . 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、次の 6 論文（亜急性毒性 1 報、癌原性 2 報、生殖毒性 3 報）であった。（表 3 参照）

亜急性毒性の論文は Ramesh ら(1997)の論文 1 報のみである。ラットにフッ化物を 16 週間 10 および 25ppm の用量を飲水添加投与し毒性を検討した結果、10ppm 以上で白血球数の減少および心臓重量の減少が見られ、LOAEL は 10ppm（換算値 1mgF/kg/day）であった。なお、この試験では、フッ素化合物で問題となる歯や骨に対する影響は見えていない。

次の 2 報の癌原性試験では、歯や骨に対する非腫瘍性変化が観察されたが、明確な催腫瘍性は見られなかった。

Maurer ら(1990)は、フッ化ナトリウムを雌ラットに 95 週間、雄ラットに 99 週間、1.8, 4.5, 11.3mgF/kg/day の用量で混餌投与し、癌原性を評価した。その結果、1.8mg/kg /day 以上で歯のエナメル質の異形成など非腫瘍性変化が見られ、1.8mgF/kg/day が LOAEL であった。癌原性は見られなかった。

Bucher ら(1991)はラットおよびマウスを用い、いずれもフッ化ナトリウムを 103 週間、25, 100, 175ppm の用量で飲水添加投与した。その結果、ラット、マウスとも 25ppm 以上で歯に斑点形成および褪色が見られ、LOAEL は 25ppm（ラット：0.36mgF/kg/day、マウス：0.77mgF/kg/day）であった。なお、175ppm でラットの雄のみに骨肉腫が見られたが、フッ素との関係は不明瞭なものであった。

次の 3 報の生殖毒性では、ラットまたはウサギの器官形成期にいずれも飲水添加投与し、催奇形性を検討したが、いずれの試験においても親動物の体重、摂餌量または飲水量など

に対する影響は見られたものの、催奇形性は見られなかった。

Bates ら(1993)はウサギを用い、フッ化ナトリウムを 6, 9, 14mgF/kg/day の用量で検討した結果、14mgF/kg/day で親動物の体重、摂餌量および飲水量の減少が見られ、NOAEL は9mgF/kg/day であった。

Bates ら(1994)はラットを用い、フッ化ナトリウムを 3.97, 9.29, 13.21mgF/kg/day の用量で検討した結果、13.21mgF/kg/day で親動物の体重、摂餌量および飲水量の減少が見られ、NOAEL は9.29mgF/kg/day であった。

Collins ら(1995)はラットを用い、0.63, 1.76, 7.05, 11.16, 11.35mgF/kg/day の用量で検討した結果、11.16mgF/kg/day 以上で親動物の飲水量の減少が見られ、NOAEL は7.05mgF/kg/day であった。

ヒトおよび実験動物で最も鋭敏に影響するのは、いずれも歯の斑点形成である。評価指標(エンドポイント)が同一の場合には、ヒトでのデータを採用するのが妥当であると考えられるので、班状歯発生の予防の観点から設定されている現行の値 0.8mg/• を指針値とする。

3 . 結論

日本人の食生活の実態を考慮し、班状歯発生の予防の観点から指針値を 0.8mg/• とする。(現行通り)

ほう素

1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.2mg/• である。

この値は、Weir らが 1972 年に発表した試験に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も同試験を根拠データとしている。

Weir らの試験は、ほう砂またはほう酸を 0, 58, 117, 350, 1170ppm (ほう素換算) の 5 濃度で飼料に混入して、イヌに 2 年間投与した慢性毒性試験である。1170ppm の群で、精巢の萎縮、精子低形成および精細管の萎縮が認められ、350ppm 以下の群では認められなかった。NOEL は 350ppm (8.75mgB/kg/day)であった。不確実係数に 100 を適用し、TDI の値として 0.088mgB/kg/day が導出された。

2 . 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に係る論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、亜急性毒性試験の論文が 2 件、癌原性試験の論文が 1 件および生殖毒性試験の論文が 6 件であった。(表 4 参照)

亜急性毒性に関する論文は、ほう酸を 0, 1200, 2500, 5000, 10000, 20000ppm の 6 濃度で飼料に混入し、ラットに 13 週間投与した Dieter の試験(1994)と、オルソほう酸を 500ppm の 1 濃度で飼料に混入し、ラットに 11 週間投与した Seaborn らの試験(1994)で、前者では LOAEL が 1200ppm、後者では 500ppm であった。

癌原性に関する論文は、ほう酸を 0, 2500, 5000ppm の 3 濃度で飼料に混入し、マウスに 2 年間投与した Dieter の試験(1994)で、腫瘍性変化は認められなかった。

生殖毒性に関する論文は、ラット及びマウスを用いた Heindel らの試験(1992)、ラットを用いた Price らの試験(1996)と Ku らの試験(1993)、ウサギを用いた Price らの試験(1996)、マウスを用いた Fail らの試験(1991)と Chapin らの試験(1994)であるが、NOAEL がもっとも小さいラットを用いた Price らの試験(1996)を新たな根拠文献に採用することにした。

ラットを用いた Price らの試験(1996)は、ほう酸を SD 系ラットに 0, 250, 500, 750, 1000,

2000ppm の 6 濃度で飼料に混入し、催奇形性試験と生後発育試験を行なっている。催奇形性試験において胎児体重の増加抑制が認められたことから、NOAEL は 750ppm (55mg/kg/day, 9.6mgB/kg/day に相当) であった。

WHO では、現行の NOAEL の根拠文献となっている Weir らのイヌの慢性毒性試験(1972)は、GLP の概念に照らして信頼性が低く、リスク評価文書に含めるのは不適であるとし、改訂ガイドライン(1998)では、Price らの催奇形性試験(1996)から求めた NOAEL の値を採用している。さらに、個体差の不確実係数は通常 10 を適用しているが、ここでは、トキシコキネティクスとトコキシコダイナミクスに分け、前者については、データに基づき 1.8 の値を採用し、後者については、通常通り 3.2 とし、 $1.8 \times 3.2 = 5.7$ (丸めて 6) を用い、TDI の値として 0.16mgB/kg/day を導出している。

しかしながら、WHO では、個体差の不確実係数のうちトキシコキネティクスのデータから導出する値を、生理的パラメーター(糸球体濾過速度)を比較したものを根拠としており、トキシコキネティクスの評価としては不適切であると考え。よって、不確実係数は個体差及び種差として 100 を適用することが妥当であると考え。NOAEL が 9.6mg/kg/day であることから、TDI は 0.096mg/kg/day となる。

3 . 結論

Price ら(1996)によるラットの生殖毒性試験で胎児体重の抑制が認められたことに基づき、NOAEL を 9.6mgB/kg/day、不確実係数を 100 とし、TDI を 0.096mg/kg/day とする。

フタル酸ジエチルヘキシル

1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.06mg/l である。

この値は、Morton が 1979 年に発表した試験に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も同試験を根拠データとしている。

Morton の試験は、フタル酸ジエチルヘキシルを 0, 50, 100, 500, 1000, 2500, 5000ppm の 7 濃度で飼料に混入し、雄ラットに 1 週間投与し、主として肝臓に及ぼす影響を検査した短期間の試験である。対照群と比較して、100ppm 以上の群でカルニチンアセチルトランスフェラーゼ活性およびカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ活性の上昇が認められたので、NOAEL は 50ppm (2.5mg/kg/day : 換算係数として 1/20 を採用)であった。不確実係数に 100 を適用し、TDI の値として 0.025mg/kg/day が算出された。

なお、50ppm で血漿中中性脂肪が対照群と比較して、有意に減少 (減少率 21%) していたが、その減少程度やその他にこれを支持する変化が見られないなど総合的に見て、毒性変化ではないと判断した。

2 . 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、つぎの 7 論文 (亜急性毒性 3 報、生殖毒性 4 報)であった。(表 5 参照)

亜急性毒性の論文では、3 報とも精巣および肝臓に検査の的をしぼっていて、他の諸検査は実施していない。Srivastava ら(1991)はラットに 0, 250, 500, 1000, 2000mg/kg/day の用量を 15 日間強制経口投与し、精巣中の 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性について検討した。その結果 1000mg/kg/day 以上で活性低下が見られ、NOAEL は 500mg/kg/day であった。Parmar ら(1995)はラットに 0, 50, 100, 250, 500mg/kg/day の用量を 30 日間強制経口投与し、主として精巣及び肝臓中の諸酵素の活性について検討した。その結果、50mg/kg/day で精巣重量の減少、精巣中 α -GTP、LDH の活性上昇、Sorbitol dehydrogenase の活性低下、肝臓中 P-450、Aniline hydroxylase、Ethylmorphine N-demethylase の活性低下

が見られ、50mg/kg/day が LOAEL であった。Lake ら(1991)はラットに 0, 500, 1000, 5000, 10000, 25000ppm の用量を 28 日間混餌投与し、肝臓のペルオキシゾームおよび精巢に対する影響を検討した。その結果、1000ppm 以上でペルオキシゾームの増加がみられ、NOEL は 500ppm (52mg/kg/day) であった。

生殖毒性の論文では、器官形成期または妊娠期間中、強制経口または混餌投与し、いずれも親動物および胎児に対する影響を検討している。Hellwig ら(1997)はラットの器官形成期に 0, 40, 200, 1000mg/kg/day の用量を強制経口投与した。その結果、1000mg/kg/day で親動物の摂餌量、体重の減少、膣出血、肝臓および腎臓重量増加、子宮重量減少、着床後胎児死亡増加、生存胎児数の減少および胎児の外表、内臓、骨格異常がみられ、NOAEL は 200mg/kg/day であった。Narotsky ら(1995)はラットの器官形成期に 0, 333, 500, 750, 1125mg/kg/day の用量を強制経口投与した。その結果、750mg/kg/day 以上で親動物の体重増加抑制、胎児体重減少および眼球欠損がみられ、NOAEL は 500mg/kg/day であった。Tyl ら(1992)はラットの妊娠期間中 0, 357, 666, 856, 1055mg/kg/day の用量を混餌投与した。357mg/kg/day 以上で立毛、流涙、粗毛、摂餌量減少、肝臓重量増加および胎児体重の減少がみられ、357mg/kg/day が LOAEL であった。Tyl ら(1992)はマウスの妊娠期間中 0, 44, 91, 191, 292mg/kg/day の用量を混餌投与した。その結果、91mg/kg/day 以上で内蔵および骨格の奇形が増加し、NOAEL は 44mg/kg/day であった。

これらの亜急性毒性試験は、Morton の亜急性毒性試験と比較するとデータの信頼性については同程度と考えられるが、異なった評価指標(エンドポイント)を用いているため NOAEL または LOAEL の値が大幅に上回っている。従って、最低用量で影響を示した試験として現行の基準値の算出根拠となっている Morton の論文を引き続き採用することが妥当であると考えられる。

なお、フタル酸エステル類については内分泌攪乱作用の疑いもたれており、この方面からの洗い出しも必要であるが、現在の所ジエチルヘキシルについては十分な知見が得られていないと判断されることから、内分泌攪乱作用の評価については今回は見送りとする。

3 . 結論

Morton(1979)によるラットの亜急性毒性試験に基づき、NOAEL を 2.5mg/kg/day、不確実係数を 100 とし、TDI を 0.025mg/kg/day とする。(現行通り)

モリブデン

1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.07mg/• である。

この値は、Chappell らが 1979 年に発表した試験に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も同試験を根拠データとしている。

Chappell らの論文は、化学的性質、測定法、生産と使用、環境中の運命、生化学および代謝、生体に及ぼす影響（動物での毒性およびヒトに対する影響）を総説したものであるが、その中で、飲水によるヒトの 2 年間にわたるモリブデン暴露に関し、飲料水中のモリブデン濃度と血液 / 尿の生化学的パラメータとの関係について検討し、ヒトに対する NOAEL として 0.2mg/• の値を求めた。

ヒトでの個体差を反映する不確実係数として、通常 10 を適用するが、モリブデンは必須元素であることを考慮し、3 を適用した。その結果、指針値として 0.07mg/• が導出された。

2 . 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、生殖毒性に関する次の 2 論文であった。（表 6 参照）

一つは、モリブデン酸ナトリウムを 0, 5, 10, 50, 100mgMo/• の 5 濃度で飲水に添加し、雌ラットに 6 週間投与した後、雄と同居させ、妊娠 21 日に帝王切開し、親と胎児に対する影響を評価した Fungwe らの生殖毒性試験(1990)であるが、10mg/• 以上の群で、発情周期の延長、親動物で体重増加抑制、胎児で体重減少、着床後死亡率の増加が認められたので、NOAEL は 5mgMo/• (0.35mgMo/kg/day)であった。

他の一つは、一定濃度のモリブデン酸アンモニウム(25mgMo/•)と濃度の異なるチオモリブデン酸 (0, 12.5, 25mgMo/•) を混合し 3 濃度で飲水に添加し、雌のモルモットに 3 度の性周期期間から分娩後 6 週間まで連続投与し、親動物および新生児に及ぼす影響を検査した Howell らの論文(1993)であるが、12.5mgMo/• 以上の群で、下痢等の症状が親動物および新生児ともに認められたので、NOAEL は求まらなかった。

Fungwe らの生殖毒性試験から求まる NOAEL の値 $5\text{mgMo}/\bullet$ ($0.35\text{mgMo}/\text{kg}/\text{day}$) に不確実係数として 30 (動物実験データからヒトへの外挿の係数として 10、ヒトでの個体差を反映する係数として、現行の指針値と同様にモリブデンが必須元素であることを考慮し 3) を適用すると、TDI は $0.0117\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ となり、この値から約 $0.03\text{mg}/\bullet$ の指針値が導出される。この値はヒトへの影響から求めた現行の指針値とほぼ同程度の値なので、ヒトでのデータの重みを考慮し、Chappell らのヒトでのデータから求めた値である $0.07\text{mg}/\bullet$ を引き続き指針値とするのが妥当であると考える。

3 . 結論

Chappell ら(1979)のヒトでのデータに基づき、NOAEL を $0.2\text{mg}/\bullet$ 、ヒトのデータであること及びモリブデンが必須元素であることより不確実係数を 3 とし、指針値を $0.07\text{mg}/\bullet$ とする。(現行通り)

ニッケル

1．1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.01mg/• である。

この値は、Ambrose らが 1976 年に発表した試験に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も同試験を根拠データとしている。

Ambrose らの試験は、硫酸ニッケル六水和物を 0, 100, 1000, 2500ppm (ニッケル換算)の濃度で餌に混入して、ラットに 2 年間投与した慢性毒性試験である。1000ppm 以上の群で、雌雄の動物に体重増加量の減少、雌のみで心臓重量対体重比の増加、肝臓重量対体重比の減少が認められ、100ppm の群では認められなかったため、NOAEL は 100ppm (概算 5mgNi/kg/day) であった。

この当時、長期間暴露の生殖への影響に関する十分な試験が欠如していたこと、および経口摂取による癌原性のデータが欠如していたことにより、不確実係数に 1000 を適用し、TDI の値として 0.005mg/kg/day が導出された。

2．再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、次の 2 論文であった。(表 7 参照)

一つは、硫酸ニッケルを 100ppm の 1 濃度で飲水に添加し、ラットに 3 ヶ月または 6 ヶ月間投与した Vyskocil らの慢性毒性試験(1994)であるが、尿アルブミンの増加、腎臓重量の対体重比の増加が認められ、NOAEL が求まらなかった。この濃度は 7.24mgNi/kg/day に相当する。

他の一つは、塩化ニッケル六水和物を飲水に添加し、妊娠前 11 週から妊娠期間およびほ乳期間を通し投与した Smith らの 2 世代生殖毒性試験(1993)で、WHO 飲料水水質ガイドライン案(1997)では根拠文献として検討していた。この文献は、データの欠如していた長期間暴露による生殖への影響に関する試験である点が評価され、検討段階では不確実係数を従来の 1000 から 200 に変更している。この試験から求まる LOAEL は、1.3mgNi/kg/day なので、TDI は 0.0065mg/kg となり、現行の基準値の根拠となっている

TDI よりわずかに大きな値となる。

しかしながら、この試験は、評価指標（エンドポイント）である出産児の死亡に関し、観察が十分行われておらず、第1次出産児と第2次出産児でデータの整合性がなく、データの信憑性に大きな問題がある。

WHO では、その他の生殖試験に関しても検討した後、いずれの試験も完全ではなく、問題が残ることを考慮し、最終的な改訂ガイドライン(1998)では、Ambrose らが 1976 年に発表した試験を従来通り根拠文献とし、生殖試験の問題点が解決するまで、暫定的な値としている。

WHO のガイドライン値が毒性評価の観点から暫定値とされていること、及び最近行われた我が国の水道水質に関する基準の見直しにおいても毒性評価は暫定的なものとされたことを考慮して暫定的な値とし、さらに生殖試験に関する毒性データが揃った段階で、再検討することとする。

3 . 結論

Ambrose ら (1976) によるラットの 2 年間慢性毒性試験に基づき、NOAEL を 5mgNi/kg/day、長期間暴露の生殖への影響に関する十分な試験が欠如していることなどより不確実係数を 1000 とし、生殖試験の問題点が解決するまでの暫定的な TDI として 0.005mg/kg/day とする。（数値は現行通り）

アンチモン

1 . 1993年時点の毒性評価

現行の指針値は 1993 年に設定されたもので、0.002mg/• である。

この値は、Schroeder らが 1970 年に発表した試験に基づいており、WHO 飲料水水質ガイドライン(1993)および我が国の水道水質基準(1992)も同試験を根拠データとしている。

Schroeder らの試験は、水溶性の酒石酸アンチモンカリウムを 5mgSb/• の 1 濃度で飲水に添加し、ラットに生涯にわたって投与し、成長、生存率、臓器重量、腫瘍発生率等を検査した慢性毒性（生涯）試験である。雌雄とも対照群に比較して生存日齢が短縮し、血清コレステロールが雄で増加、雌で減少したので、NOAEL は求まらず、LOAEL が 5mgSb/•（0.43mgSb/kg/day に相当）であった。

NOAEL の代わりに LOAEL を使用しているので、不確実係数に 500 を適用し、TDI の値として 0.86 μ g/kg/day が導出された。

2 . 再評価

1993 年の指針値設定以後の新たな毒性知見を得るため、1990 年から 1997 年 10 月までの毒性試験に関係する論文を収集し検討したところ、根拠文献として検討する価値があるものと判断した論文は、次の 1 論文であった。（表 8 参照）

この論文は、酒石酸アンチモンカリウムをラットでは 0, 0.15, 0.30, 0.65, 1.25, 2.5mg/ml の 6 濃度、マウスでは 0, 0.3, 0.65, 1.25, 2.5, 5.0mg/ml の 6 濃度で飲水に添加し、14 日間投与した Dieter らの亜急性毒性試験(1992)であるが、毒性発現はラットの方が強く、0.30mg/ml 以上の群で飲水量の減少、2.5mg/ml 群で肝臓および腎臓重量の対体重比の増加が認められたので、NOAEL は 0.15mg/ml (5.8mgSb/kg/day) であった。

このデータは、用量を 6 段階設定しており、用量 - 反応関係が明確であるが、投与期間が 14 日間と極めて短く、この値から生涯にわたり摂取した場合の値を推定するのは、かなり無理があるため、この実験データを基に数値を見直しすることは困難である。従って 1 用量のみの実験であり、用量 - 反応関係が不明ではあるが、現行の基準値の算出根拠となっている Schroeder らの論文を、引き続き採用せざるを得ない。

しかしながら、アンチモンに関しては毒性データが少なく、この 2 論文だけに基いて

アンチモンの毒性を評価するのは十分とはいえないので、今後実験データが生まれた段階で再度検討することが必要である。なお、現行の指針値の根拠となっている Schroeder らの実験データでは、1 用量で、かつ不確実係数に 500 を適用していることから、最近行われた我が国の水道水質に関する基準の見直しにおいても毒性評価は暫定的なものとされたことも考慮し、暫定的な値とすることが妥当である。

3 . 結論

Schroeder ら (1970) によるラットの生涯試験をもとに、LOAEL を 0.43mgSb/kg/day 、NOAEL の代わりに LOAEL を使用しているので不確実係数を 500 とし、実験データが 1 用量でかつ不確実係数に 500 を使用していることから、暫定的な TDI として $0.86 \mu\text{g/kg/day}$ とする。(数値は現行通り)