平成 21 年度内閣府食品安全委員会事務局委託業務報告書

清涼飲料水中の汚染物質に係る
食品健康影響評価に関する情報収集調査

平成 21 年 12 月

株式会社三菱化学テクノリサーチ

目次

はじめに
調査の概要 …… 1
1. 調査対象物質 …… 1
2. 調査の流れ …… 1
3. 情報収集の方法及び結果 …… 2
4. その他（留意事項） …… 4

モノクロロ酢酸 …… 5
ジクロロ酢酸 …… 34
トリクロロ酢酸 …… 80
ほう素 …… 118
セレン …… 166
フタル酸ジ（2-エチルヘキシル） …… 206
硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、亜硝酸性窒素 …… 294
アンチモン …… 359
ウラン …… 393
ニッケル …… 431
フッ素 …… 476
マンガン …… 528
バリウム …… 573

はじめに

本報告書は、内閣府食品安全委員会事務局から株式会社三菱化学テクノリサーチへの委託事業「清涼飲料水中の汚染物質に係る食品健康影響評価に関する情報収集調査」の結果を取りまとめたものである。

食品安全委員会は平成 15 年に厚生労働省から清涼飲料水に含まれる 48 種類の汚染物質について食品健康影響評価を行うことを求められ、平成 15、16 年度に当該評価に必要な知見を収集するための調査を実施し、順次評価を行ってきたが、15 物質については評価が未実施である。本報告書はこの内、ヒ素を除く 14 物質について、平成 16 年度調査時点から現在までの間に蓄積された最新の知見も併せて評価を行うため、必要となる毒性知見、疫学調査結果、国際評価機関・諸外国のリスク評価書等の情報を追加収集、整理し、平成 15、16 年度実施調査の結果を踏まえて取りまとめたものである。

平成 21 年 12 月

東京都千代田区麹町 6 丁目 6 番地
株式会社三菱化学テクノリサーチ

調査の概要

1. 調査対象物質

クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、ほう素、セレン、フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）、亜硝酸性窒素、硝酸性窒素、アンチモン、ウラン、ニッケル、フッ素、マンガン、バリウムの計 14 物質。

※硝酸性窒素、亜硝酸性窒素は個々の影響を特定し難いため、食品安全委員会事務局及び委員の承認を得て、２物質を一つにまとめて文書を作成した。

2. 調査の流れ

平成 16 年度調査以降のデータを収集するため、まず各物質について最近の国際評価機関等の評価書を検索（下記 3.（1）参照）した。これら評価書について評価方法や基準値算出の過程、新しい研究データ等を中心に内容を確認すると共に、過去のデータについて平成 16 年度調査報告書の記載と照合し、記載されていない重要データや試験方法等の詳細、誤記等をチェックの上、記載すべきデータを抽出した。次に、これら最新の評価書発行年以降のデータを収集するため、PubMed[1]を用いて文献検索を行なった（下記 3.（2）参照）。収集した全ての文献について抄録を読み、必要な文献を取捨選択した後、記載すべきデータを抽出した。そして、食品安全委員会事務局から指定された書誌事項に則り、ベンゼン、トルエン、クロロホルムの清涼飲料水評価書（案）を参考にして、これらの抽出したデータを物質ごとにまとめ、調査結果報告書とした。各物質に関する記載の冒頭には要約を、末尾には調査結果のまとめを記載した。また、国際評価機関における評価及び日本における水道水質基準見直しの際の評価の概要も記載すると共に、これらを参考に耐容一日摂取量（TDI）及び／又は発がんユニットリスクを試算し、調査結果のまとめに追記した。試算に際しては、環境省中央環境審議会水環境部会環境基準健康項目専門委員会の環境基準に係る再評価案[2]も併せて参考にした（調査報告書本文中には記載せず）。なお、この試算結果は検討会での委員による詳細な審議の対象としておらず、参考情報であることに留意が必要である。

情報検索方法、必要文献の選択、各物質の調査結果報告書案の記載内容については、検討会委員（下表 1）に相談し、承認を得ながら取り進めた。

[1] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/参照

[2]平成 21 年 9 月開催の第 12 回委員会資料 4-1 にアンチモン、ウラン、マンガン再評価案が記載されている（http://www.env.go.jp/council/09water/y095-12b.html 参照）。

表 1　検討会委員名簿（敬称略、50 音順）

氏名	所属
太田　敏博	東京薬科大学　生命科学部　環境ゲノム学科　環境分子生物学研究室　教授
渋谷　淳	東京農工大学　共生科学技術研究院　動物生命科学部門　准教授
広瀬　明彦	国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター　総合評価研究室長

3. 情報収集の方法及び結果

（1）国際評価機関等の評価書の検索

以下の評価書等について検索した。WHO；Guidelines for drinking-water quality（第 3 版）及び、各物質についての Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality。IARC；Monographs programme on the evaluation of carcinogenic risk to humans。JECFA；Food additives series monographs。U.S. EPA；Integrated Risk Information System（IRIS）及び、List of drinking water contaminants and their MCLs あるいは List of secondary drinking water regulations。U.S. ATSDR；Toxicological profile。EU；Risk Assessment Report。U.S. ACGIH；Documentation of the threshold limit values for chemical substances。OECD；SIDS Initial Assessment Report。NITE；化学物質の初期リスク評価書、等。

検索により収集された国際評価機関等の評価書から重要な知見、評価方法や基準値算出の過程を確認し、物質ごとに調査結果報告書案に記載した。

（2）文献の検索

検索に当たっては汎用されているデータベースとして PubMed を用いた。まず、平成 16 年度調査の 2 年前（2002 年）以降を対象とし、有害性及び動物種に関するキーワード、あるいは遺伝毒性に関するキーワードを用いて各物質に関する英語文献を検索した。検索ヒット件数が多い場合はさらに、検索対象とする期間や検索範囲をより限定する、除外キーワードを追加する等により、文献を絞り込んだ（下表 2）。

収集した文献は抄録等を確認し、必要な文献のみを取捨選択した。なお、食品安全委員会から予め、各物質について新たに収集すべき文献数が指定されたが、本調査においてはセレンを除き全ての物質でこの数をクリアしている（下表 2）。

①検索キーワード

・動物種；ヒト（human*、hominidae）、ラット（rat(s)）、マウス（mouse、

mice)、ハムスター（hamster*）、ブタ（pig(s)、sus scrofa(s)、swine(s))、げっ歯類(rodent*、rodentia)、ウサギ（rabbit*）、イヌ(dog(s))、マーモセット（marmoset*、callithrix)、サル(monkey*、cercopithecidae、haplorhini)

・有害性；疫学（epidemiolog*）、発がん性（carcinogen*）、慢性毒性（chronic*、long -term）、亜慢性毒性（subchronic*）、生殖発生毒性（reproduct*、development*、teratogen*）、神経毒性（neurotoxic*）、免疫毒性（immunotoxic*）、NOAEL ・LOAEL、毒性（toxic*）

・遺伝毒性；genotox*、genetic tox*、mutagen*、clastogenic*

②検索結果

表 2　PubMed 文献検索結果および収集文献数

物質名	検索結果		検索限定条件	指定文献数	収集文献数
	動物種、有害性	遺伝毒性			
モノクロロ酢酸	38	12	—	10	14
ジクロロ酢酸	118	18	—	10	42
トリクロロ酢酸	170	18	2004 年以降	10	27
ほう素	183	35	2005 年以降	10	12
セレン	398	35	2006 年以降、物質名を文献名に含むもの ＜動物種・有害性＞ crop、bacteria、soil を含む文献を除外	50	24※2
DEHP	192	26	2006 年以降	30	96
亜硝酸性窒素	92	121※1	2006 年以降、物質名を文献名に含むもの	30	120
硝酸性窒素	118	42※1	2006 年以降、物質名を文献名に含むもの、亜硝酸性窒素以外	30	
アンチモン	115	7	2006 年以降	10	28
ウラン	165	35	＜動物種・有害性＞ radia*、radio*、radon を含む文献を除外	20	30
ニッケル	300	54	2006 年以降、物質名を文献名に含むもの	20	57
フッ素	282	64	物質名を文献名・抄録に含むもの ＜動物種・有害性＞ crop、leaf、seed、plant、bacteria、macrophage*、soil、positron、PET、caries、dentifrice、enamel を含む文献を除外	20	35
マンガン	134	30	2008 年以降 ＜動物種・有害性＞ crop、leaf、seed、plant、bacteria、soil を含む文献を除外	30	38

物質名	検索結果		検索限定条件	指定文献数	収集文献数
	動物種、有害性	遺伝毒性			
バリウム	198	17	2005 年以降 ＜動物種・有害性＞ 物質名を文献名・抄録に含むもの、crop、leaf、seed、plant、bacteria、soil、esophagogram*、enema、endoscop*を含む文献を除外	10	11

※1 検討会にて委員より「硝酸性窒素、亜硝酸性窒素については遺伝毒性の検索は不要。体内でニトロソ化されて有害性（発がん）を生じることが IARC の評価案で示唆されているため、”nitros*”を加えた検索が必要」との指摘があったため遺伝毒性の代わりに”nitros*”についての検索を実施した。

※2 セレンについては、検索により入手した文献の多くが発がん抑制、抗酸化作用等に関するものであり、有害性について記載された文献が少なかったため、収集文献数が事務局より指定された文献数 50 件を下回る結果となった。

4. その他（留意事項）

我が国における水質基準の見直しの際の評価文書に誤記と思われる記載がある場合は、基本的に原文のまま修正せず、注釈を付記した。

モノクロロ酢酸

目次

○　検討会委員名簿　・・・　2
○　要約　・・・　3

Ⅰ．調査対象物質の概要　・・・　4
1.　用途　・・・　4
2.　一般名　・・・　4
3.　化学名　・・・　4
4.　分子式　・・・　4
5.　分子量　・・・　4
6.　構造式　・・・　4
7.　物理化学的性状　・・・　4
8.　現行規制等　・・・　4

Ⅱ．安全性に係る知見の概要　・・・　5
1.　毒性に関する科学的知見　・・・　5
（1）体内動態　・・・　5
（2）実験動物等への影響　・・・　7
（3）ヒトへの影響　・・・　17
2.　国際機関等の評価　・・・　18
3.　曝露状況　・・・　20

Ⅲ．調査結果のまとめ　・・・　21
○　参照　・・・　25

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、モノクロロ酢酸の食品健康影響調査を行った。

調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、モルモット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験等である。

モノクロロ酢酸はほとんどの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で陰性である。現時点で得られている結果からは、モノクロロ酢酸には遺伝毒性はないものと判断される。

モノクロロ酢酸の非発がん性に関する耐容一日摂取量（TDI）は、ラットにおけるモノクロロ酢酸の 104 週間飲水投与試験に基づいて、NOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日とし、不確実係数として 1,000（種差、個体差各：10、多世代生殖・発生毒性試験がない：10）を適用して、モノクロロ酢酸の TDI を 3.5 μg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

除草剤、チューインガム可塑剤、塩化ビニル可塑剤、医薬品、アミノ酸等合成、CMC、香料、キレート剤、界面活性剤として使用される。水道においては、モノクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである（参照 1)。

２．一般名

モノクロロ酢酸

３．化学名

IUPAC

和名：モノクロロ酢酸

英名：Monochloroacetic acid

CAS No.：79-11-8

４．分子式

$CH_2ClCOOH$

５．分子量

94.5

６．構造式

$Cl—CH_2—CO_2H$

７．物理化学的性状

物理的性状：刺激臭のある無色の結晶

沸点（℃）：189℃

融点（℃）：α 型＝63、β 型＝56.2、γ 型＝52.5

密度（g/cm^3）：1.58

水溶解度：非常によく溶ける。

蒸気圧（Pa（25℃））：8.68

８．現行規制等

（1）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.02

水質管理目標値（mg/L）:なし

環境基準値（mg/L）：なし

要監視項目指針値：なし

その他の基準： 給水装置の構造及び材質の基準
労働安全衛生法：作業環境評価基準 なし

（2）諸外国等の水質基準値またはガイドライン値
WHO（mg/L）：0.02 （第 3 版）
EU（mg/L）：なし
US EPA（mg/L）：ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO飲料水水質ガイドライン、化学物質の初期リスク評価書、EPA/IRISのリスト、ACGIHやNTPの文書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照3～8）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

① 吸収

モノクロロ酢酸の急性皮膚曝露によるヒトの全身中毒例と死亡例が多数報告されている。これらの例の多くは高濃度のモノクロロ酢酸（>90%）の飛散によるもので、皮膚表面が直接曝露されると、皮膚から速やかに吸収され、全身各組織へ分布する（参照9,10,11）。

雄のSD系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸10 mg/kg体重、225 mg/kg体重（LD_{20}）を単回飲水投与した試験で、10 mg/kg体重投与では速やかに胃から吸収、あるいは小腸に移動し、15分で投与量の82%が胃から消失し、2時間後には胃からほとんど消失した。225 mg/kg体重投与では、15分で投与量の約37%が胃から消失し、その後8%、26%が次の4時間、8時間の間に吸収あるいは小腸に移動し、32時間後に胃からほとんど消失した。10 mg/kg体重投与では投与45分後、投与量の45%が小腸から検出されたが、225 mg/kg体重投与では、投与4時間後、小腸から投与量の3～5%しか検出されなかった。著者らは高濃度のモノクロロ酢酸が幽門部に刺激を与え、胃の内容物の小腸への移動を妨げていると述べている。血漿中のモノクロロ酢酸の量は、10 mg/kg体重投与では投与2時間後にピークに達し、16時間後にほぼ消失した。225 mg/kg体重投与では投与15分後にピークに達し、32時間後にほぼ消失した（参照12）。

雄のSD系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸125 mg/kg体重を単回経皮投与した試験で、モノクロロ酢酸は速やかに皮膚を透過し、投与部位の表皮には投与15分後に投与量の1.8%しか残留していなかったが、真皮には投与45分後と投与4時間後にそれぞれ投与量の50%と20%が残留

していた（参照12）。

ヒトの皮膚におけるモノクロロ酢酸の皮膚透過率を調べた試験で、透過係数は約 1.1×10^{-3} cm/時間で、遅延時間（lag time：化学物質が皮膚に接してから定常状態に達するまでの所要時間）は約 3.67 時間であった（参照 13)。

EPA（参照 5）は、試験方法の違い、及び異なる種の（げっ歯類とヒト）皮膚が使用されていることから、参照 12 と参照 13 の比較は難しいと述べている。

② 分布

モノクロロ酢酸を皮下投与したラットでは、腎臓と肝臓中の量がほぼ同等であり、血漿、脳及び心臓における値の 4～5 倍以上であった(参照 14)。

雄の SD 系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸 10、75 mg/kg 体重を静脈内投与した実験で、投与 5 分後の血漿中モノクロロ酢酸の量はそれぞれ投与量の 0.6%及び 1%であった。肝臓、心臓、肺中のモノクロロ酢酸の量は血漿中と同等であった。10 mg/kg 体重投与で、ピークは投与 5 分後に現れ、75 mg/kg 体重投与ではもっと遅い 15 分で現れた(参照 15)。

雄のSD系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸10 mg/kg体重、225 mg/kg体重（LD_{20}）を単回経口投与した試験において、10 mg/kg体重投与で、血漿と腎臓中のモノクロロ酢酸の量はそれぞれ投与2時間後に投与量の0.11%と1.93%に相当するピークに達し、肝臓中では投与15分後に投与量の1.91%に相当するピークを示した。225 mg/kg体重投与では、血漿中のモノクロロ酢酸の量は投与15分後に投与量の0.11%に相当するピークに達し、肝臓と腎臓中ではそれぞれ投与16時間後、4時間後に投与量の0.2%と0.45%に相当するピークを示した。著者らは、225 mg/kg体重投与において組織中のモノクロロ酢酸の量が10 mg/kg体重投与より低いのは、投与後8時間の間、高濃度のモノクロロ酢酸が幽門部に刺激を与え、胃の内容物の小腸への移動を妨げたためであると述べている（参照12)。

雄の SD 系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸 125 mg/kg 体重を単回経皮投与した試験で、血漿中のモノクロロ酢酸の量は投与 45 分後にピークに達し、心臓、肺、筋肉、皮膚を除くほとんどの組織において、モノクロロ酢酸の量は投与 4 時間後にピークを示した。心臓、肺、筋肉、皮膚中では投与 2 時間後にピークを示した（参照 12)。

③ 代謝

モノクロロ酢酸は、脱ハロゲン反応を経て、シュウ酸及びグリシンに代謝される。又は脱ハロゲン化により、グルタチオンと抱合し、チオ二酢酸に代謝される（参照 16)。モノクロロ酢酸が脂質と反応するとの報告もある（参照 17,18)。モノクロロ酢酸の代謝経路を図 1 に示す。

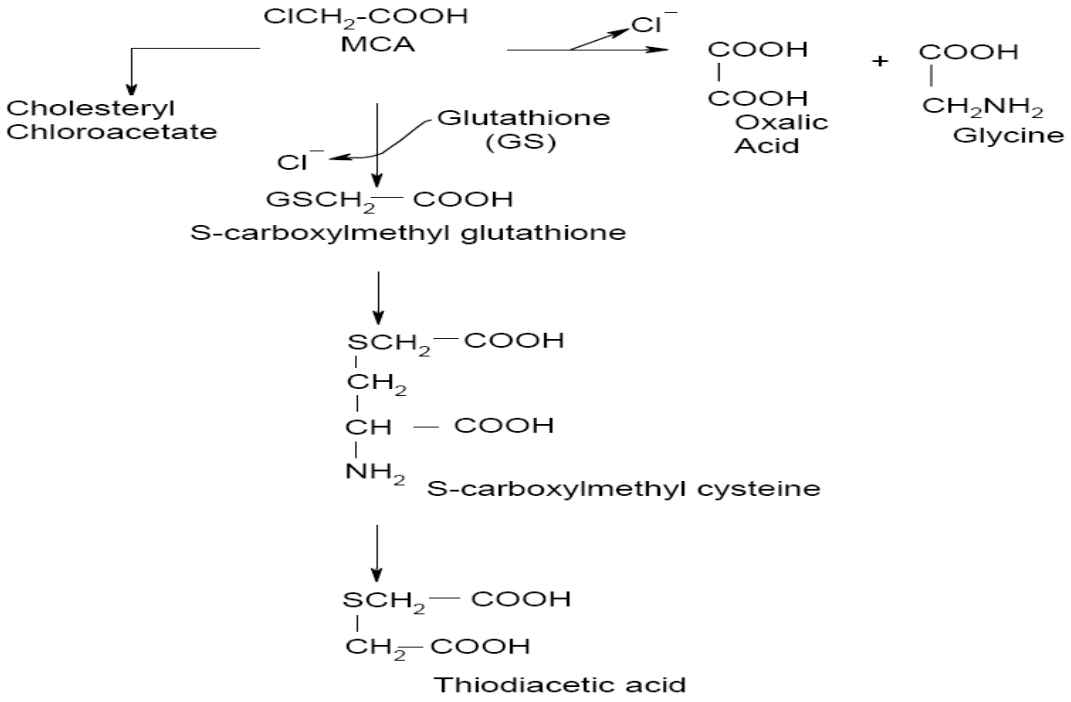


図１　モノクロロ酢酸の代謝経路（参照 16）

④　排泄

雄の SD 系ラットに 10 mg/kg 体重のモノクロロ酢酸を単回経口投与した試験で、投与量の約 90%は 24 時間以内に尿から排泄された(参照 18)。

雄の SD 系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸 10 mg/kg 体重、225 mg/kg 体重（LD_{20}）を単回経口投与した試験で、投与 32 時間後までの尿及び糞中への排泄は、それぞれ投与量の 66.1～72.25%及び 0.81～0.85%であった（参照 12)。

雄の SD 系ラットに[U-^{14}C]標識したモノクロロ酢酸 125 mg/kg 体重を単回経皮投与した試験では、投与 32 時間後までに投与量の 63.8%、0.9%がそれぞれ尿及び糞から排泄された（参照 12)。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

経口投与による急性毒性試験でのLD_{50}は、ラットでは55～580 mg/kg体重、マウスでは165～260 mg/kg体重、モルモットでは80 mg/kg体重であった（参照4）。投与された動物はすぐには症状が現れなかったが、まもなく無感覚となり、急に体重が減少した。死亡は投与後1～３日以内に起こり、生存例は完全に回復した（参照4）。

モノクロロ酢酸は経皮曝露で高い毒性を示し、ラットを用いた経皮投与によるLD_{50}は145 mg/kg体重であった（参照12）。

0.5 mL のモノクロロ酢酸水溶液（40%濃度）を雄の SD 系ラットの腹部に塗布した経皮毒性試験が行われた。曝露 10 分後の光学顕微鏡による皮膚の病理組織学検査ではⅢ度熱傷が見られ、これはモノクロロ酢酸の高い皮膚透過性によるものと考えられた。適用 4 時間後の血液検査では、投与群に二酸化炭素分圧（pCO_2）、重炭酸イオン（HCO_3^-）、総二酸化炭素（tCO_2）、塩基過剰（base excess, BE）とグルコースレベルの減少、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（aspartate aminotransferase, AST）、ミトコンドリアアスパラギン酸アミノ基転移酵素（mitochondrial aspartate aminotransferase, mAST）、アラニンアミノ基転移酵素（alanine transaminase, ALT）、血中尿素窒素（blood urea nitrogen, BUN）、クレアチニン（creatinine, Cr）、NH_3、乳酸、ピルビン酸、RBC、ヘモグロビン（hemoglobin, Hb）、ヘマトクリット（hematocrit, Ht）、総タンパク質とアルブミンの増加が見られた。これらは肝細胞の損傷、腎機能障害、糖新生障害とアンモニア代謝障害の結果と考えられた（参照 19）。

モノクロロ酢酸の急性毒性のメカニズムを解明するため、モノクロロ酢酸の生理食塩水溶液または生理食塩水を絶食させた雄ラットへ皮下投与する試験が行われた。モノクロロ酢酸の投与量は 162 mg/kg 体重で、投与 2 時間後の血液検査の結果、投与群では AST、ALT、mAST、BUN、Cr、乳酸塩およびピルビン酸塩の有意な増加、グルコースの有意な減少が認められた。血中酵素の中でも mAST の増加が大きいことから、モノクロロ酢酸は肝細胞ミトコンドリアを選択的に標的とし、その損傷により糖新生が低下し、低血糖と血中乳酸及びピルビン酸濃度の有意な上昇の原因となり、低血糖や乳酸アシドーシスが複合して心臓や脳に作用し、急死に至ると考えられた。著者らは、低血糖や乳酸アシドーシスへの対応がモノクロロ酢酸の皮膚曝露に対する応急処置の一つとなり得ると述べている（参照 20）。

グルコースの解毒効果を試験するため、雄の SD 系ラット（21 匹/群）に 80 mg/kg 体重（単回致死量）のモノクロロ酢酸ナトリウムを皮下投与した後、生理食塩水（対照群）、5%、10%のグルコース溶液を 2 mL/時の速度で 10 時間静脈内投与した。14 日間の観察期間後の生存率は、対照群では 0%（全数死亡）、5%投与群で 14%、10%投与群で 79%であった（参照 21）。

雄の SD 系ラット（11~14 匹/群）にモノクロロ酢酸を皮下投与（108、135、163 mg/kg 体重）し、急性毒性に対する肺損傷の関与を調べた。投与 2 時間後の気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid, BALF）中の乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase, LDH）及び総細胞数には用量依存的な増加がみられ、投与 4 時間後に有意な血糖低下がみられた。163 mg/kg 体重投与群では血液ガス分析の知見として、肺胞のガス交換機能の有意な障害が確認された。著者らは、血糖低下及び肺障害がモノクロロ酢酸曝露による死亡の原因であると述べている（参照 22）。

② 亜急性毒性試験

a. 16 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雌雄、各投与群5匹）におけるモノクロロ酢酸（雄0、15、30、60、120、240 mg/kg体重/日、雌0、30、60、120、240、480 mg/kg体重/日）の16日間（5日/週）飲水投与試験が行われた。120 mg/kg体重/日群の雌で流涙がみられ、240 mg/kg体重/日以上の群では雌雄の全例が投与開始2日後までに流涙、運動失調、運動低下などの症状を示して死亡した（参照7）。各投与群で認められた毒性所見を表1に示す。

EPAは運動低下、運動失調、流涙、死亡などに基づいて、LOAELを240 mg/kg体重/日、NOAELを120 mg/kg体重/日とし、投与頻度が5日/週であることを考慮して、それぞれ180 mg/kg体重/日、90 mg/kg体重/日と換算している（参照5）。

表 1　マウス 16 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
240 mg/kg 体重/日以上	投与開始 2 日後までに流涙、運動失調、自発運動の低下などの症状を示して死亡	
120 mg/kg 体重/日以上		流涙

b. 16 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 5 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、7.5、15、30、60、120 mg/kg 体重/日）の 16 日間（5 日/週）飲水投与試験が行われた。15 mg/kg 体重/日以上の群の雌及び 60 mg/kg 体重/日以上の群の雄で流涙、全ての投与群の雌雄で鼻汁がみられ、120 mg/kg 体重/日群の雄 1 例が投与 4 時間以内に流涙、衰弱、緩徐呼吸、運動失調などの症状を示して投与 3 日目に死亡した（参照 7）。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

EPA は鼻汁が認められたことに基づいて、LOAEL を 7.5 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、LOAEL を 5.6 mg/kg 体重/日と換算している（参照 5)。

表 2　ラット 16 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日	1 例が初回投与 4 時間以内に流涙、衰弱、緩徐呼吸、運動失調などの症状を示し、投与三日目に死亡	
60 mg/kg 体重/日以上	流涙	
15 mg/kg 体重/日以上		流涙
7.5 mg/kg 体重/日以上	鼻汁	鼻汁

c. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 20 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、25、50、100、150、200 mg/kg 体重/日）の 13 週間（5 日/週）飲水投与試験が行われた。最高用量群では、雌雄共に死亡率の増加が認められ、この群の雌では、体重の減少及び肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。雌では 150 mg/kg 体重/日群以上でコリンエステラーゼ値の有意な減少がみられた。200 mg/kg 体重/日群の雌雄死亡例で、被験物質に起因する肝細胞細胞質の空胞変性がみられた（参照 7,23)。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

WHO はコリンエステラーゼ値の減少に基づいて、LOAEL を 150 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日としている(参照 8)。

表 3　マウス 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	死亡率の増加、肝細胞質の空胞変性	死亡率の増加、肝細胞細胞質の空胞変性、体重の減少及び肝臓の相対重量の増加
150 mg/kg 体重/日以上		コリンエステラーゼ値の減少

d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 20 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、30、60、90、120、150 mg/kg 体重/日）の 13 週間（5 日/週）飲水投与試験が行われた。90 mg/kg 体重/日以上の群では、雄で BUN レベルの増加、コリンエステラーゼ値の減少及び血清チロキシン値の上昇が認められ、雌雄共に心臓の単核性炎症細胞（主にマクロファージ）の集積及び心臓の筋線維の変性が認められた。60 mg/kg 体重/日以上の群では、90 mg/kg 体重/日の群を除いて雌雄で ALT、雄で AST の有意な用量依存的上昇がみられた。30 mg/kg 体重/日以上の群において、雌では心臓の相対重量の減少、雄では肝臓及び腎臓の相対重量の増加、両性ともにコリンエステラーゼ値の減少及びリンパ球数の減少が認められた（参照 7,23)。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

EPA は雌の心臓相対重量の減少に基づいて LOAEL を 30 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、LOAEL を 21.4 mg/kg 体重/日と換算している。WHO は心臓相対重量及びリンパ球数の減少に基づいて、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日としている（参照 5,8)。

表 4　ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
90 mg/kg 体重/日以上	BUN レベルの増加、コリンエステラーゼ値の減少及び血清チロキシン値の上昇、心臓の単核球性細胞（主にマクロファージ）の蓄積及び心臓の筋線維の変性	心臓の単核球性細胞（主にマクロファージ）の蓄積及び心臓の筋線維の変性
60 mg/kg 体重/日以上	ALT、AST の量依存的上昇（90 は除く）	ALT の量依存的上昇（90 は除く）
30 mg/kg 体重/日以上	肝臓及び腎臓の相対重量の増加、コリンエステラーゼ値の減少及びリンパ球数の減少	心臓の相対重量の減少、コリンエステラーゼ値の減少及びリンパ球数の減少

e.　90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD系ラット（雌雄、各投与群10匹）におけるモノクロロ酢酸ナトリウム（0、15、30、60、120 mg/kg体重/日）の90日間飲水投与試験が行われた。15、30 mg/kg体重/日の群の雄で血清中BUN量、カルシウム濃度、ALT及びAST濃度の上昇、15 mg/kg体重/日以上の群の雄と30、60 mg/kg体重/日の群の雌で血清中クレアチニン濃度の増加、60 mg/kg体重/日群の雄で慢性腎症及び脾臓の色素沈着増加、60 mg/kg体重/日以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量増加、120 mg/kg体重/日群の雌で血清中BUN量、ALT及びAST濃度の増加がみられた。なお、120 mg/kg体重/日群の雄4例、雌3例が投与開始3日後までに急性毒性症状を示して死亡しており、さらに雄3例が投与開始14日後以降に死亡している（参照24）。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

著者らは以上の毒性症状に基づいて、モノクロロ酢酸ナトリウムのLOAELを15 mg/kg体重/日としている（参照24）。

表 5　ラット 90 日間亜急性毒性試験[1]

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日	血清中クレアチニン濃度の増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加、4 例が投与開始 3 日後までに死亡、3 例が投与開始 14 日後以降に死亡	肝臓及び腎臓の相対重量増加、血清中 BUN 量、ALT 及び AST 濃度の増加、3 例が投与開始 3 日後までに死亡
60 mg/kg 体重/日	血清中クレアチニン濃度の増加、慢性腎症及び脾臓の色素沈着増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加	血清中クレアチニン濃度の増加、肝臓及び腎臓の相対重量増加
30 mg/kg 体重/日	血清中 BUN 量、カルシウム濃度、ALT 及び AST 濃度の増加、血中クレアチニン濃度の増加	血清中クレアチニン濃度の増加
15 mg/kg 体重/日	血清中 BUN 量、カルシウム、ALT 及び AST 濃度の増加、血清中クレアチニン濃度の増加	

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 60 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、50、100 mg/kg 体重/日）の 2 年間（5 日/週）の飲水投与試験が行われた。対照群と比べて、高用量群でのみ、雄の生存率の有意な低下、雌の平均体重の減少及び嗅上皮の呼吸上皮化生、雌雄共に鼻粘膜の急性炎症と前胃の扁平上皮過形成の発生頻度の有意な増加が認められた（参照 7)。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

また、発がん性については、肝臓を含め、発がん性を示す証拠は認められなかった（参照 7)。

EPA は雄の生存率の低下、雌の平均体重の減少及び嗅上皮の呼吸上皮化生、雌雄共の鼻粘膜の急性炎症と前胃の扁平上皮の過形成に基づいて、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、それぞれ 35.7 mg/kg 体重/日、71 mg/kg 体重/日と換算している（参照 5)。

WHO は本試験の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている（参照 8)。

[1] 試験物質はモノクロロ酢酸ナトリウム

表 6　マウス 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	生存率の低下、鼻粘膜の炎症及び前胃の扁平上皮の過形成	平均体重の減少及び嗅上皮の呼吸上皮化生、鼻粘膜の炎症及び前胃の扁平上皮の過形成

b.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 70 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、15、30 mg/kg 体重/日）の 2 年間（5 日/週）の飲水投与試験が行われた。体重及び一般状態の変化は認められなかったが、雄の 30 mg/kg 体重/日群及び雌の全用量群で生存率の低下が認められた。また、雌の全用量群で、子宮内膜の間質ポリープの発生頻度の有意な増加が認められたが、対照群の発生頻度が異常に低値を示していることから、NTP は投与群での発生頻度の増加をモノクロロ酢酸による影響として認めることは難しいとしている（参照 7)。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

また、発がん性については、肝臓を含め、発がん性を示す証拠は認められなかった（参照 7)。

EPA は生存率の低下に基づいて、LOAEL を 15 mg/kg 体重/日とし、投与頻度が 5 日/週であることを考慮して、LOAEL を 11 mg/kg 体重/日と換算している（参照 5)。

ACGIH、WHO は本研究の LOAEL を、生存率の低下に基づいて 15 mg/kg 体重/日とした（参照 4,8)。

表 7　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	生存率低下	
15 mg/kg 体重/日以上		生存率低下、子宮内膜の間質ポリープ発生頻度の有意な増加

c.　104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344 系ラット（雄、各投与群 50 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、0.05、0.5、1.1 g/L：0、3.5、26.1、59.9 mg/kg 体重/日　著者らによる換算）の 104 週間飲水投与試験が行われた。59.9 mg/kg 体重/日群では、心筋変性の増加、鼻腔の慢性炎症の増加、肝臓の炎症の若干の増加が認められた。26.1 mg/kg 体重/日以上の群では、体重の減少、肝臓の絶対重量及び相対重量の減少、腎臓の重量の減少、精巣の相対重量の増加、脾臓の絶対重量及び相対重量の減少が認められた。3.5 mg/kg 体重/日群では、脾臓の絶対

重量及び相対重量の 74～80%の増加のみが投与の影響として認められた（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

また、発がん性を示す証拠は認められなかった（参照 25)。

著者らは 26.1 mg/kg 体重/日で発がんが見られなかったことから、NOEL を 26.1 mg/kg 体重/日とした。

EPA は、3.5 mg/kg 体重/日でみられた脾臓の絶対重量、相対重量の増加について、中、高用量群では逆に減少し、かつ、病理組織学的な変化も見られなかったため、毒性影響ではないと判断し、NOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日としている（参照 5)。

WHO は脾臓重量の増加に基づいて、LOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日としている（参照 8)。

表 8　ラット 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
1.1 g/L (59.9 mg/kg 体重/日)	心筋変性の増加、鼻腔の慢性的活動性炎症の増加、肝臓の炎症の若干の増加
0.5 g/L (26.1 mg/kg 体重/日) 以上	体重の減少、肝臓の絶対重量及び相対重量の減少、腎臓の重量の減少、精巣の相対重量の増加、脾臓の絶対重量及び相対重量の減少
0.05 g/L （3.5 mg/kg 体重/日）	脾臓の絶対重量及び相対重量の増加

④　免疫毒性試験

a.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）[2]

F344 系ラット（雌雄、各投与群 20 匹）におけるモノクロロ酢酸（0、30、60、90、120、150 mg/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。対照群と比べて、全投与群でリンパ球数の有意な減少が認められた。（参照 7,23)。投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

表 9　ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日以上	リンパ球数の減少	リンパ球数の減少

⑤神経毒性試験

データなし

[2] ②亜急性毒性試験の d.と同じ試験。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 発生毒性試験（ラット）

妊娠 1～22 日の SD 系ラットにおけるモノクロロ酢酸（0、193 mg/kg 体重/日）の飲水投与試験が行われた。母動物で有意な体重増加抑制が認められたが、生殖、発生への有害影響又は催奇形性は報告されていない。ただし、催奇形性については心臓奇形のデータのみ提示されており、胎児の骨格異常の十分な検査はなされていない（参照 26)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

EPA は母動物の体重増加抑制に基づいて LOAEL を 193 mg/kg 体重/日とした。WHO は母動物について体重増加抑制に基づき LOAEL を 193 mg/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL を 193 mg/kg 体重/日としている（参照 5,8)。

表 10　ラット発生毒性試験

投与群	母動物	児動物
193 mg/kg 体重/日	有意な体重増加抑制	影響なし

＜*in vitro* 発生毒性試験；参考データ＞

CD-1 系マウスの 3～6 体節期の胚を、モノクロロ酢酸を含む 11 種類のハロ酢酸に 24 時間曝露させた。モノクロロ酢酸の試験濃度は 0、0.05、0.1、0.175、0.25、0.35、0.5 mM となっており、0.175 mM の濃度で神経管の異常が認められ、0.25 mM の濃度で胚死亡（41%）が認められた。その他の統計学的に有意な形態異常として、0.25 mM の濃度で咽頭球異常、心異常が認められた。0.1 mM の濃度以下では有害影響は認められなかった。なお、この影響は pH の変化に起因するものではないことが確認された。モノクロロ酢酸に対するベンチマーク濃度（BMC_5：神経管欠損の 5%増加を引き起こす濃度の低い方の 95%信頼限界値）は 0.100 mM であった。ハロ酢酸の毒性強度はモノクロロ酢酸＞トリクロロ酢酸＞ジクロロ酢酸の順であった。著者はすべてのハロ酢酸は潜在的な発生毒性物質であると結論した（参照 27)。

⑦ 遺伝毒性試験

モノクロロ酢酸の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 11、12 に示す。

a. *in vitro* 試験

モノクロロ酢酸は、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）を用いた復帰突然変異試験では弱陽性の報告が一つあるが（参照 28）、他の多くの報告では陰性であり、再現性は確認されていない（参照 29,30,31,32)。

マウスリンフォーマ試験（Mouse Lymphoma Assay, MLA）における陽

性反応は細胞毒性が強く見られる濃度でのものであった(参照33)。また、チャイニーズハムスター培養細胞を用いる姉妹染色分体交換(Sister chromatid exchange, SCE)試験では陽性と陰性の相反する結果が報告されている（参照34,35)。マウス及びラットの肝細胞及びヒトリンパ芽球細胞CCRF-CEMを用いたDNA損傷試験はいずれも陰性であった(参照36)。

表 11　モノクロロ酢酸 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物				
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537	－	－	McCann et al. 1975 (参照 31)
	S.typhimurium TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537	－	－	Mortelmans et al. 1986(参照 29)
	S.typhimurium TA100	－	－	Giller et al. 1997(参照 32)
	S.typhimurium TA98、TA100	－	－	Huang et al. 1998 (参照 30)
	S.typhimurium TA100	±	±	Kargalioglu et al. 2002(参照 28)
DNA 損傷試験（SOS 試験）	大腸菌 PQ37	－	－	Giller et al. 1997(参照 32)
真核生物				
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y （TK+/－）	No data	＋[1)]	McGregor et al. 1987(参照 33)
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO（AS52）細胞	No data	＋	Plewa et al. 2002 (参照 37)
DNA 鎖切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球細胞	No data	－ － －	Chang et al. 1992 (参照 36)
DNA 損傷試験 (SCE 試験)	CHL 細胞	－	－	Sawada et al.1987 (参照 35)
DNA 損傷試験 (SCE 試験)	CHO 細胞	－	+	Galloway et al. 1987 (参照 34)

＋: 陽性; －: 陰性; ±：弱陽性　1) 細胞毒性がみられる濃度でのみ陽性

b. *in vivo* 試験

モノクロロ酢酸は、ショウジョウバエの成体にモノクロロ酢酸を混餌投与した伴性劣性致死突然変異（sex-linked recessive lethals, SLRL）試験では突然変異の誘発はみられなかった（参照 7)。ラット肝臓及びマウス肝臓、脾臓、十二指腸、胃における DNA 鎖切断試験は陰性であった（参照 36)。雄のラット（5 匹/群）を用いた染色体異常試験で、骨髄細胞に染色体異常及び小核が時間及び用量依存的に誘発されたとの報告があるが（参照 38）、この実験に用いられたラットは捕獲されたものであり、適切な評価はできない。

表 12　モノクロロ酢酸 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
伴性劣性致死突然変異試験	ショウジョウバエ	－	Foureman et al.1994（参照 7）
DNA鎖切断試験	マウス肝臓、脾臓、十二指腸、胃 ラット肝臓	－ － －	Chang et al. 1992(参照 36)

＋: 陽性; －: 陰性

（３）ヒトへの影響

モノクロロ酢酸によるヒトの中毒例の多くは、皮膚に高濃度溶液が飛散したことによる偶発的な経皮曝露によるものである。Millischer ら（参照 11）が報告した 7 例と Kusch ら（参照 10）が報告した 1 例のうち、5 人は死亡し、2 人は昏睡状態となったが回復した。臨床症状は、皮膚の火傷、嘔吐、神経症状（痙攣など)、循環器系の不整（頻脈、低血圧、心電図異常など）及び意識喪失などである。生化学的変化としては、高血糖[3]と低カリウム血症を伴う重篤なアシドーシス、尿量の減少、クレアチニンリン酸値の上昇が認められた。死亡は急性曝露の 4～18 時間後に生じ、検屍解剖では肝臓、脳、心臓及び腎臓の損傷が認められた（参照 9,11)。静脈血液の置換、塩化カリウムの静脈内投与、高用量のコルチコイド及び利尿剤投与により曝露 4 日後に回復した症例がある（参照 10)。高用量の急性経皮曝露では、モノクロロ酢酸は恐らくクレブス回路の阻害を介する全身性の代謝毒として作用するとされている（参照 11)。

[3] WHO,EPA は高血糖を引き起こすとしているが、動物試験では低血糖を引き起こす例が多い。ヒトで高血糖を引き起こすとする事例が 1 件しかないため、判断が難しい。

3 歳児が誤ってモノクロロ酢酸に曝露され、Ⅲ度の熱傷を負い、重篤な中毒症状となった症例が報告されている。曝露経路にかかわらず、モノクロロ酢酸は速やかにかつ高率で吸収され、重篤な中毒症状を引き起こし、曝露面積が体表面積の 5%を超える場合、中毒の重篤さと曝露された皮膚面積との直接的な関連を示した（参照 39)。

モノクロロ酢酸の経口曝露により、溶血性尿毒症性症侯群（hemolytic uremic syndrome, HUS）を示した症例が報告されている。55 歳の大人が自殺目的で 50～75 mL のモノクロロ酢酸を飲み込み、嘔吐、血便、乏尿性無尿症状を示した。診察の結果、深刻な腎不全、代謝性アシドーシス、貧血、血管内溶血を伴う血小板減少が認められた。HUS の治療として、血漿輸血が行われ、腎不全の症状から血液透析が行われた。治療期間中、患者は継続的に無尿、血小板減少症状を示し、モノクロロ酢酸曝露 5 日後に死亡した(参照 40)。

14 歳の患者がイボの治療に患部にモノクロロ酢酸の結晶を塗布され、患部の腫れと痛みにより 24 時間後に再診察を受けた結果、患部の全層熱傷が認められた。体温が 39℃まで上がり、心拍増加などの全身症状も現れた。皮膚移植等の患部に対する処置を経て回復した（参照 41)。

10 歳の患者の指関節を、イボ治療としてモノクロロ酢酸（0.08%）を浸した綿で被覆した。15 分後、患部周辺の皮膚に火傷のような痛みを感じ、皮膚の白変が認められた。大量の水で洗浄したが、二日後患部周辺は壊死し、治療後も指関節奇形の合併症が残された（参照 42)。

２．　国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

IARC はモノクロロ酢酸の発がん性分類を行っていない。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 8）

ラット及びマウスの 2 年間飲水投与試験では、モノクロロ酢酸に発がん性は認められなかった（参照 7)。モノクロロ酢酸塩（monocholoacetate）は、いくつかの変異原性試験で陰性・陽性の混じった結果を示したが、染色体異常は示さなかった[4]。

発がん性が認められなかったことから、モノクロロ酢酸の 2 年間飲水投与試験（参照 25）における脾臓の絶対及び相対重量増加に基づく LOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に、不確実係数として 1,000（個体差及び種差について

[4] 最近、*in vivo* ラット小核、染色体異常試験で陽性であるとの報告もある（参照 38)。

係数 100、NOAEL の代わりに LOAEL を使用したこと及び多世代の生殖毒性試験データがないことについての係数 10）を用いて、TDI として 3.5 μg/kg 体重/日が算出された。

〔参考〕

飲料水に TDI の 20%を割り当て、体重 60 kg の成人が 1 日に 2 L 飲水すると仮定して、モノクロロ酢酸のガイドライン値は 20 μg/L（端数処理値）となる。

（４）米国環境保護庁（US EPA）
Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

EPA/IRIS には、モノクロロ酢酸に関するデータがない。しかし、EPA（参照 5）の「Drinking Water Addendum to the Criteria Document」では、以下のように勧告されている。

①　経口 RfD（参照 5）

臨界影響	用量	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
体重減少、肝臓の絶対・相対重量の減少、腎重量の減少、精巣相対重量の増加、脾臓の絶対・相対重量の減少（参照 25）	NOAEL: 3.5 mg/kg 体重/日	300 不確実係数（種差 10×個体差 10×データ不足 3[5)]	1	0.01 mg/kg体重/日（端数処理値）

〔参考〕

同Drinking Water Addendum to the Criteria Document（参照5）では、Lifetime Health Advisory（Lifetime HA, 生涯健康勧告値）を下記の式により0.07 mg/Lとしている。

Lifetime HA（mg/L）= DWEL×RSC

DWEL（Drinking water equivalent level. mg/L）
= RfD×BW（70 kg）／WI（Drinking water intake. 2 L/day）

RSC（Relative source contribution. 総曝露量の飲料水への配分）
= 20%

5)　データ不足：2 種類の動物における適切な発生毒性研究と多世代生殖毒性研究の両方のデータが不足しているため、UF を 3 としている。

② 発がん性

EPA は 1999 年のガイドライン案（参照 6）に基づき、モノクロロ酢酸を「ヒトに対する発がん性の評価には不十分（inadequate for an assessment of human carcinogenic potential)」に分類している。

飲料水中モノクロロ酢酸基準に関する 2006 年の EPA の付録文書では、ヒトにおけるモノクロロ酢酸の発がん性を特定する報告がないこと；よく計画された試験（参照 7）で発がん性の証拠は見つからなかったが、投与経路が経口のみであり、2 用量しか試験されてないこと；げっ歯類以外の種で試験されていないこと等から、上記のモノクロロ酢酸の発がん性に関する分類は適切であるとしている。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

発がん性を示す証拠は認められないので、モノクロロ酢酸の TDI：3.5 μg/kg 体重/日は２年間のラットの飲水投与試験（DeAngelo、1997）で得られた絶対および相対脾臓重量の増加を根拠に求められた LOAEL（3.5 mg/kg 体重/日）を基に計算された。種間および個体差の UF：100 と、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことの UF：10 を含んだ総合 UF：1000 が適用された。飲料水に対する TDI の寄与率として 20%を適用し、50 kg の体重のヒトが 1 日 2 L の飲料水を摂取すると仮定すると、モノクロロ酢酸の評価値は 0.02 mg/L（≒17.5 μg/L）と求められる。

３．曝露状況

平成19年度水道統計（参照43）におけるモノクロロ酢酸の水道水の検出状況（表13）は、原水において、最高検出値は、水道法水質基準値（0.02 mg/L）の10%以下で、366地点全てで基準値の10%以下であった。

一方、浄水においては、最高検出値は水質基準値の 10%超過～20%以下で 12 箇所みられたが、大部分の箇所（5,842/5,845 地点）で水質基準値の10%以下であった。

表 13　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 43）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90%超過100% 以下	100%超過
			～0.002 (mg/L)	～0.004 (mg/L)	～0.006 (mg/L)	～0.008 (mg/L)	～0.010 (mg/L)	～0.012 (mg/L)	～0.014 (mg/L)	～0.016 (mg/L)	～0.018 (mg/L)	～0.020 (mg/L)	0.021～ (mg/L)
原水	全体	366	366	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	81	81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	114	114	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	156	156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,854	5,842	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,033	1,029	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	304	304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,206	3,199	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,311	1,310	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

ヒトにおいては、飲料水を通じたモノクロロ酢酸単独での慢性曝露による毒性及び発がん性に関する研究は行われていない。

動物実験においては、非発がん影響として、心臓、肝臓、腎臓、脾臓等の相対重量の変化等が認められている。発がん性については、ラットおよびマウスを用いた 2 年間経口投与による発がん性試験、ラットを用いた 104 週間飲水投与による発がん性試験が行われているが、いずれの試験においても、発がん性を示す所見は認められなかった。IARC はモノクロロ酢酸について発がん性の分類を行っていない。

モノクロロ酢酸はほとんどの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で陰性である。現時点で得られている結果からは、モノクロロ酢酸には遺伝毒性はないものと判断される。

以上のことから、TDI の算出が可能であると判断された。

各種の毒性試験において、最も低い用量で有害影響が認められた指標は、ラットの 104 週間飲水投与試験における体重減少、肝臓の絶対および相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精巣の相対重量減少、脾臓の絶対および相対重量の減少であり、LOAEL は 26.1 mg/kg 体重/日、NOAEL は 3.5 mg/kg 体重/日であった。3.5 mg/kg 体重/日では脾臓の絶対および相対重量の増加が見られており、WHO はこの脾臓重量変化を影響として捉え、飲料水質ガイドラインを設定している。しかし、脾臓の重量に対する影響は高用量では逆転しており、この影響を有害影響と判断することはできない。したがって、体重減少、肝臓の絶対および相対重量の減少、腎臓の絶対重量減少、精巣の相対重量減少に基づいて、この試験の LOAEL は 26.1 mg/kg 体重/日、

NOAEL は 3.5 mg/kg 体重/日と判断される。この NOAEL を根拠に、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、多世代生殖・発生毒性試験がない 10）を適用して、モノクロロ酢酸の耐容一日摂取量（TDI）を 3.5 μg/kg 体重/日と試算した。

表 14　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス B6C3F$_1$ 系 雌雄 5/群	16 日間 5 日/週 飲水投与	流涙（雌のみ 120-） 運動低下,運動失調,流涙症,死亡（240-）	120（E）〔週 7 日換算 90〕	240（E）〔週 7 日換算 180〕	
②	ラット F344 系 雌雄 5/群	16 日間 5 日/週 飲水投与	鼻汁（7.5-） 流涙（雄 60-,雌 15-）		7.5（E）〔週 7 日換算 5.6〕	
③	マウス B6C3F$_1$ 系 雌雄 20/群	13 週間 5 日/週 飲水投与	コリンエステラーゼ値の減少（雌 150-） 死亡率増加，肝細胞空胞変性（200） 体重の減少,相対肝臓重量の増加（雌 200）	100（W）	150（W）	
④	ラット F344 系 雌雄 20/群	13 週間 5 日/週 飲水投与	相対心臓重量減少（雌 30-） ALT の量依存的上昇（90 は除く）（60-） AST の量依存的上昇（90 は除く）（雄 60-） 心臓の単核球性細胞（主にマクロファージ）の蓄積及び心臓の筋原線維の変性（90-）		30（W）〔週 7 日換算 21.4〕(E)	
⑤	ラット SD 系 雌雄 10/群	90 日間 飲水投与	血清中 BUN 量,カルシウム,ALT 及び AST 活性の上昇（雄 15,30） 血中クレアチニン濃度の増加（雄 15-,雌 30,60） 肝臓及び腎臓の相対重量の増加（60-）		15（P）〔モノクロロ酢酸 12 mg/kg 体重/日相当〕	モノクロロ酢酸ナトリウムを使用
慢⑥	マウス B6C3F$_1$ 系 雌雄 60/群	2 年間 5 日/週 飲水投与	生存率の低下（雄 100） 平均体重の減少及び嗅上皮の化生（雌 100） 鼻粘膜の炎症及び前胃の扁平上皮の過形成（100）	50（E）〔週 7 日換算 35.7〕	100（E）〔週 7 日換算 71〕	
⑦	ラット F344 系 雌雄 70/群	2 年間 5 日/週 飲水投与	子宮内膜の間質ポリープ発生頻度の有意な増加（雌 15-） 生存率低下（雄 30,雌 15-）		15（E）〔週 7 日換算 11〕	

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
⑧	ラット F344 系 雄 50/群	104 週間 飲水投与	脾臓の絶対重量及び相対重量の増加（3.5） 体重の減少,肝臓の絶対重量及び相対重量の減少,腎臓の重量の減少,精巣の相対重量の増加,脾臓の絶対重量及び相対重量の減少（26.1-） 心筋変性の増加,鼻腔の慢性的活動性炎症の増加,肝臓の炎症の若干の増加（59.9）	3.5（E）	26.1（E） 3.5（W）	WHO と EPA の根拠文献 WHO は脾臓の絶対重量及び相対重量の増加に基づき,EPA は体重の減少,肝臓の絶対重量及び相対重量の減少,腎臓の重量の減少,精巣の相対重量の増加,脾臓の絶対重量及び相対重量の減少に基づいて判断
生⑨	ラット SD 系 雌 10 匹（対照群 55 匹）	妊娠 1-22 日 飲水投与	母動物の体重増加抑制（193） 児動物：影響なし	発生：193（E）	193（E）	

A：著者、W：WHO、E：US EPA、P：初期リスク評価書、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe,Second edition. 2000

3 化学物質の初期リスク評価書: Ver. 1.0 No.102 モノクロロ酢酸 Chloroacetic acid 化学物質排出把握管理促進法政令号番号：1-80 CAS 登録番号：79-11-8　2008 年 2 月

4 ACGIH（米国産業衛生専門官会議）：monochloroacetic acid, 2006

5 US EPA.（Enviromental Protection Agency）: Drinking Water Addendum to the Criteria Document For Monochloroacetic Acid U.S. Environmental Protection Agency Office of Water（4304T）Health and Ecological Criteria Division Washington, DC 20460 www.epa.gov/safewater/ EPA Document Number: 822-R-05-008 Date: November, 2005

6 US EPA.（Environmental Protection Agency）: Guidelines for carcinogen risk assessment.（SAB Review Draft）. Risk Assessment Forum, Washington, DC, NCEA-F-0644.1999

7 NTP（National Toxicology Program）: NTP technical report on the tocicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid （CAS No. 79-11-8）in F344/N rats and B6C3F1 mice（gavage studies）. 1992;（NTP TR 396. NTIS Publication No. PB92-189372）

8 WHO(World Health Organization): Monochloroacetic Acid in Drinking water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. 2004

9 Kulling P, Andersson H, Boström K, Johansson L A, Lindström B, Nyström B: Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. J Toxicol Clin Toxicol 1992; 30: 643-52

10 Kusch G D, McCarty L P, Lanham J M: Monochloroacetic acid exposure: a case report. Pol J Occup Med 1990; 3: 409-14

11 Millischer RJ, Jouglard J, Vincenti M Ruty J, Contassot JC: 1988. Monochloroacetic acid seven worldwide cases of systemic poisoning resulting from accidental skin contact. World Health Organization, Copenhagen, Denmark, illustrated paper, from Occupational Health in the Chemical Industry XXII ICOH Congress, Sydney, New South Wales, Australia, September 27-October 2, 1987, pp.138-144

12 Saghir SA, Rozman KK: Kinetics of Monochloroacetic Acid at Subtoxic and Toxic Doses in Rats after Single Oral and Dermal Administrations. Toxicol Sci 2003; 76: 51-64

13 Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP:　Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids and haloketones. Toxicol Appl Pharmacol 2002; 184: 19-26

14 Hayes FD, Short RD, Gibson JE: Differential toxicity of monochloroacetate, monofluoroacetate and moniodoacetate in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 26: 93-102

15 Saghir SA, Fried K, Rozman KK: Kinetics of monochloroacetic acid in adult male rats after intravenous injection of a subtoxic and a toxic dose. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 612-22

16 Bhat HK, Ahmed AE, Ansari GA: Toxicokinetics of monochloracetic acid: A whole-body autoradiography study. Toxicology 1990; 63: 35-43

17 Bhat HK, Ansari GA: Covalent interaction of chloroacetic and acetic acids with cholesterol. J Biochem Toxicol 1989; 4: 189-93

18 Kaphalia BS, Bhat HK, Khan MF, Ansari GA: Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. Toxicol Ind Health 1992; 8: 53-61

19 Dote T, Kono K, Usuda K, Shimizu H, Tanimoto Y, Dote E, Hayashi S: Systemic effects and skin injury after experimental dermal exposure to monochloroacetic acid. Toxicol Ind Health 2003; 19: 165-9

20 Toshina Y, Dote T, Usuda K, Shimizu H, Tominaga M, K. Kono K: Hepatic injury and gluconeogenesis after subcutaneous injection of monochloroacetic acid in rats. Environ Health Prev Med 2004; 9: 58-62

21 Shimizu H, Dote T, Usuda K, Toshina Y, Kato J, Sakai A, Furuya E, Kono K: Therapeutic effects of glucose infusion on monochloroacetic acid exposure in rats. Toxicol Ind Health 2002; 18: 389-95

22 Kato J, Dote T, Shimizu H, Shimbo Y, Fujihara M, Kono K: Lethal acute lung injury and hypoglycemia after subcutaneous administration of monochloroacetic acid. Toxicol Ind Health 2006; 22: 203-9

23 Bryant BJ, Jokinen MP, Eustis SL, Thompson MB, Abdo KM: Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F1 mice for up to 13 weeks. Toxicology 1992; 72: 77-87

24 Daniel FB, Robinson M, Stober JA, Page NP, Olson GR: Ninety-day toxicity study of sodium monochloroacetate in Sprague-Dawley rats. Toxicology 1991; 67: 171-85

25 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR: Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. J Toxicol Environ Health 1997; 52: 425-45

26 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 540-5

27 Hunter ES 3rd, Rogers EH, Schmid JE, Richard A: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. Teratology 1996; 54: 57-64

28 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ: Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in Salmonella typhimurium. Teratog Carcinog Mutagen 2002; 22: 113-28

29 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E: Salmonella Mutagenicity Tests. 2. Results from the testing of 270 Chemicals. Environ Mutagen 1986; 8: 1-119

30 Huang, J., Li, H. and Gan-Huifan, W.-K. (1998) Mutagenicity of typical organo-halogenated compounds from drinking water. Environ. Sci. (環境科学), 19, 54-57. (in Chinese)

31 McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B.N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 5135-5139.

32 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. Mutagenesis 1997; 12: 321-8

33 McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Riach C et al.: Responses of the LS178Y tk+/tkmouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 Coded chemicals. Environ Mol Mutagen 1987; 12: 85-154

34 Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C et al.: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. Environ Mol Mutagen 1987; 10: 1-175

35 Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr: Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. Mutat Res 1987; 187: 157-63

36 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. Environ Mol Mutagen 1992; 20: 277-88

37 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED: Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. Environ Mol Mutagen 2002; 40: 134-42

38 Faisal Siddiqui M, Ahmad R, Ahmad W, Hasnain AU: Micronuclei induction and chromosomal aberrations in Rattus norvegicus by chloroacetic acid and chlorobenzene. Ecotoxicol Environ Saf 2006 ; 65: 159-64

39 Pirson J, Toussaint P, Segers N: An Unusual Cause of Burn Injury: Skin Exposure to Monochloroacetic Acid. J Burn Care Rehabil 2003; 24: 407-9

40 Nayak SG, Satish R, Gokulnath: AN UNUSUAL TOXIC CAUSE OF HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. J Toxicol Sci 2007; 32: 197-9

41 Chapman T, Mahadevan D, Mahajan A, Perez-Temprano A, McDiarmid J: Iatrogenic Full-Thickness Chemical Burns from Monochloracetic Acid. J Burn Care Res 2006; 27: 545-7

42 Baser NT, Yalaz B, Yilmaz AC, Tuncali D, Aslan G: An unusual and serious complication of topical wart treatment with monochloroacetic acid. Int J Dermatol 2008; 47: 1295-7

43 日本水道協会. 水道統計 平成 19 年度版. 2009

ジクロロ酢酸

目次

○　検討会委員名簿　・・・　2
○　要約　・・・　3

Ⅰ.　調査対象物質の概要　・・・　4
1.　用途　・・・　4
2.　一般名　・・・　4
3.　化学名　・・・　4
4.　分子式　・・・　4
5.　分子量　・・・　4
6.　構造式　・・・　4
7.　物理化学的性状　・・・　4
8.　現行規制等　・・・　4

Ⅱ.　安全性に係る知見の概要　・・・　6
1.　毒性に関する科学的知見　・・・　6
（1）体内動態　・・・　6
（2）実験動物等への影響　・・・　9
（3）ヒトへの影響　・・・　28
2.　国際機関等の評価　・・・　30
3.　曝露状況　・・・　34

Ⅲ.　調査結果のまとめ　・・・　35

○　参照　・・・　39

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ジクロロ酢酸の食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット、イヌ）、免疫毒性試験（マウス）、生殖・発生毒性試験（ラット、イヌ）、遺伝毒性試験等である。

ジクロロ酢酸の非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）は、イヌの 90 日間経口投与試験において肝臓及び脳白質有髄線維の空胞変性、膵炎、精巣変性等が見られた LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を根拠とし、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性からの外挿及び LOAEL 使用 10）を適用して 12.5 μg/kg 体重/日と試算された。

発がん性については、ラット及びマウスにおける複数の経口投与試験で肝腫瘍の発生頻度増加が見られた。

遺伝毒性に関しては、一貫した結果が得られていないため、現時点での判断は困難であるが、発がんに遺伝毒性が関与している可能性は少ないと考えられる。

上記のことから、ジクロロ酢酸の肝発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられ、数理モデルによる発がんリスクと TDI の試算を行った。マウスの経口投与試験における肝細胞癌発生の用量―反応データに基づき、マルチステージを用いた数理モデルにより発がんリスクを試算した結果、当該物質の発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク）は 7.7×10^{-3}/(mg/kg 体重/日)となった。また、この $BMDL_{10}$ を NOAEL の代わりに用い、不確実係数 1,000（種差、個体差、発がん性に対して各 10）を適用して、ジクロロ酢酸の発がん性に関する TDI は、12.9 μg/kg 体重/日と試算された。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、浄水過程において水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである（参照 1）。

２．一般名

ジクロロ酢酸

３．化学名

IUPAC

和名：ジクロロ酢酸

英名：2,2-dichloroacetic acid

CAS No.：79-43-6

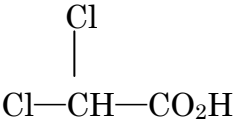
４．分子式

$C_2H_2Cl_2O_2$ / $CHCl_2COOH$

５．分子量

128.9

６．構造式



７．物理化学的性状

物理的性状：刺激臭のある無色の液体

沸点（℃）：194

融点（℃）：13.5

比重（水＝1）：1.56

水への溶解性：混和する

水オクタノール分配係数（log Pow）：0.92

蒸気圧：19 Pa（20℃）

その他（相対蒸気密度（空気＝1））：4.4

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.04

水質管理目標値（mg/L）：なし
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準　なし
　　労働安全衛生法；作業環境評価基準　なし

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.05（第 3 版）
EU（mg/L）：なし
US EPA（mg/L）：ハロ酢酸類 5 物質の和として 0.06（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～9）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

ジクロロ酢酸は、ラットでは消化管から（参照 10、11、12）、ヒトでは経口及び経皮のどちらの経路からも（参照 13、14）速やかに吸収されて血中に入ることが報告されており、例えば空腹時のヒトでは経口投与後 15～30 分の間に血漿中のジクロロ酢酸濃度がピークに達する（参照 14）。

②　分布

ジクロロ酢酸は最初に肝臓と筋肉に分布し、その後、他の標的臓器に分布する（参照 10、15）。

放射性同位炭素（^{14}C）で標識したジクロロ酢酸ナトリウム 50 mg/kg 体重（ジクロロ酢酸として 42.4 mg/kg 体重）を単回経口投与した若いラットにおいて、放射活性（投与量に対するパーセントで表示）は筋肉（11.9%）、肝臓（6.19%）、消化管（3.74%）、脂肪（3.87%）及び腎臓（0.53%）に局在し、血漿、脾臓、心臓、皮膚、骨、脳、肺及び精巣等の他の組織には、投与量の 9.46%が存在していた(参照 10)。

放射性同位炭素（^{14}C）で標識したジクロロ酢酸（28.2、282 mg/kg 体重）を強制経口投与したラットにおいて、投与 48 時間後の組織中に投与量の 36.4%、26.2%が各残存した。調べた組織の中では肝臓（4.9～7.9%）、筋肉（4.5～9.9%）、皮膚（3.3～4.5%）、血液（1.4～2.6%）、腸（1.0～1.7%）の順に放射活性が強くみられた。腎臓、脂肪、胃、精巣、肺、脾臓、心臓、脳、膀胱等のその他の組織の放射活性（投与 48 時間後）は投与量の 1～2%であった（参照 16）。

ジクロロ酢酸は、制限を受けず速やかに胎盤を通過し得るとの報告がある（参照 17）。

③　代謝・排泄

ジクロロ酢酸の代謝経路を図 1 に示す。

ジクロロ酢酸は、脱塩素化されてグリオキシル酸となり、その後、酸化されてシュウ酸塩になる。これらの物質は尿中に排泄される。またこのグルタチオン依存性の酸化はグルタチオン S 転移酵素-ゼータ（GSTZ）により触媒されることが報告されている（参照 18、19）。その他、グリオキシル酸はアミノ基転移反応によりグリシン及びグリシン抱合体となり、一部は二酸化炭素まで変換され、呼気として排泄される（参照 10、20、14）。

ジクロロ酢酸ナトリウムをラット、イヌ及びヒトに単回静脈内投与した試験で血中クリアランスに明らかな用量依存性が見られたことから、高濃度では代謝による

変換が律速段階となることが示唆された（参照 21）。健康な成人男女 20 人に ^{13}C で標識された 1,2-ジクロロ酢酸（2.5 μg/kg 体重）を経口摂取させた試験においても、血中のジクロロ酢酸は投与 30 分後にピークに達した後、単回投与では速やかに消失するが、投与を継続した場合（5、15 日間）にはクリアランス速度が遅くなることが報告されている（参照 22）。ミトコンドリア病[1]の患者にジクロロ酢酸塩（12.5～25 mg/kg 体重）を継続的に経口投与（2 回/日）した場合の半減期は約 11 時間との報告がある（参照 23）。また、ジクロロ酢酸を事前に単回投与したラットではジクロロ酢酸の血中からの消失が遅延したとの報告があり（参照 24）、ジクロロ酢酸自体がその代謝を阻害することが示唆される。雄 Sprague-Dawley（SD）系ラットにおけるジクロロ酢酸（0.0025、0.25、50 mg/kg 体重/日）の 12 週間飲水投与試験で、GSTZ の活性やタンパク質発現が用量依存的に減少したとの報告もある（参照 25）。

遺伝的ミトコンドリア病患者にジクロロ酢酸（25 mg/kg 体重/日）を 6 ヶ月間経口摂取させた試験、あるいはラットにジクロロ酢酸（50 mg/kg 体重/日）を 5 日間強制経口投与した試験で、年齢・週齢依存的に血漿からのクリアランスが減少、血中半減期が増大し、未代謝体の尿中排泄が増加したことから、ジクロロ酢酸の生体内での代謝及び排泄において年齢・週齢が重要な因子である可能性を指摘した報告もある（参照 26）。$B6C3F_1$ 系マウスに 8 週齢から 2 週間、あるいは 4 週齢から 56 週間、ジクロロ酢酸（2 g/L）を飲水投与した後にジクロロ酢酸を静脈内投与して血中濃度を調べた試験で、前者では対照群に比べて血中濃度が高くクリアランスの遅れが見られたが後者では見られなかった（参照 27）。またこの試験では、飲水投与後に採取した肝細胞細胞質分画における maleylacetoacetate isomerase（MAAI；GSTZ の一つ、チロシン異化過程で重要な働きをする酵素）の活性が、10 週齢のマウスでは減少したが 60 週齢のマウスでは変化が見られなかったことも報告されている。

ヒトにジクロロ酢酸（50 mg/kg 体重）を単回経口摂取させた試験で、未変化体の尿中排泄（8 時間後）は無視できる程度であり、累積排泄量はすべての被験者で投与量の 1%以下であった（参照 21）。一方、高用量のジクロロ酢酸を反復投与されたラットでは未代謝物の排泄がみられた（参照 28、参照 29）。放射性同位炭素で標識したジクロロ酢酸（28.2、282 mg/kg 体重）を強制経口投与したラットにおいて、二酸化炭素として呼気から排気される割合は各 34.4、25.0%と高用量投与群で減り、尿中排泄量は各 12.7、35.2%、糞中排泄量は各 0.8、2.0%と高用量投与群で増加したとの報告もある（参照 16）。

ジクロロ酢酸ナトリウムを単回静脈内投与したラット、イヌ及びヒトにおける親化合物の血中平均半減期はそれぞれ 2.97、20.8 及び 0.43 時間であり（参照 21）、

---

[1] ミトコンドリア病； 細胞の中でエネルギーを作り出す働きをしているミトコンドリアの機能が低下することによって、主に心臓、骨格筋、脳などに異常を生じる疾患。疲れやすく長い距離を歩けない、意識を失って手足が麻痺するなど、さまざまな症状を現す（難病情報センターHP（http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/112.htm）より）。

ジクロロ酢酸（100 mg/kg 体重）の単回静脈内投与試験におけるイヌ（2 頭）の血中ピーク濃度はラットの 2 倍であった（参照 21）。

男女各 8 人のボランティアにジクロロ酢酸を飲水投与し、その投与開始 5 分後に ^{13}C で標識したジクロロ酢酸を静脈内投与して血漿中の $^{12}C/^{13}C$ 濃度を測定し、薬物動態（PK）モデルを用いて生物学的利用率を推定した試験において、ジクロロ酢酸の生物学的利用率は 27～100%と個人差が大きいことが示された。また、その後ジクロロ酢酸（0.02 μg/kg 体重/日）を 14 日間飲水投与したところ、女性は男性より吸収が早く排泄が遅いことが示唆された（参照 30）。

本物質の生理学的薬物動態（PBPK）モデルについては、モデルで推算された肝臓及び血中のジクロロ酢酸濃度と、マウス及びラットの 14 日間飲水投与試験における実測値とを比較した論文（参照 31）や、ヒト PBPK モデルにおいて高用量では GSTZ を介した代謝の阻害が、低用量ではジクロロ酢酸と血漿タンパク質との結合が重要な因子であり、モデル計算から 0.5 μg/kg 体重/日程度の飲水曝露による肝臓 GSTZ 活性への影響は非常に限定的と思われることを示唆した報告（参照 32）等がある。また Li ら（2008）は、EPA（参照 6）が発がん評価に用いた DeAngelo ら（1999）（参照 33）のマウス肝細胞癌データ（経口投与）に基づく 10%過剰発がんリスク値 2.1 mg/kg 体重/日のヒト等価用量を、PBPK モデルを用いて 0.1 mg/kg 体重/日と推定し、これは体重 70 kg、2 L/日の飲水を仮定した場合 3.5 mg/L/日のジクロロ酢酸摂取に相当すると報告している（参照 32）。

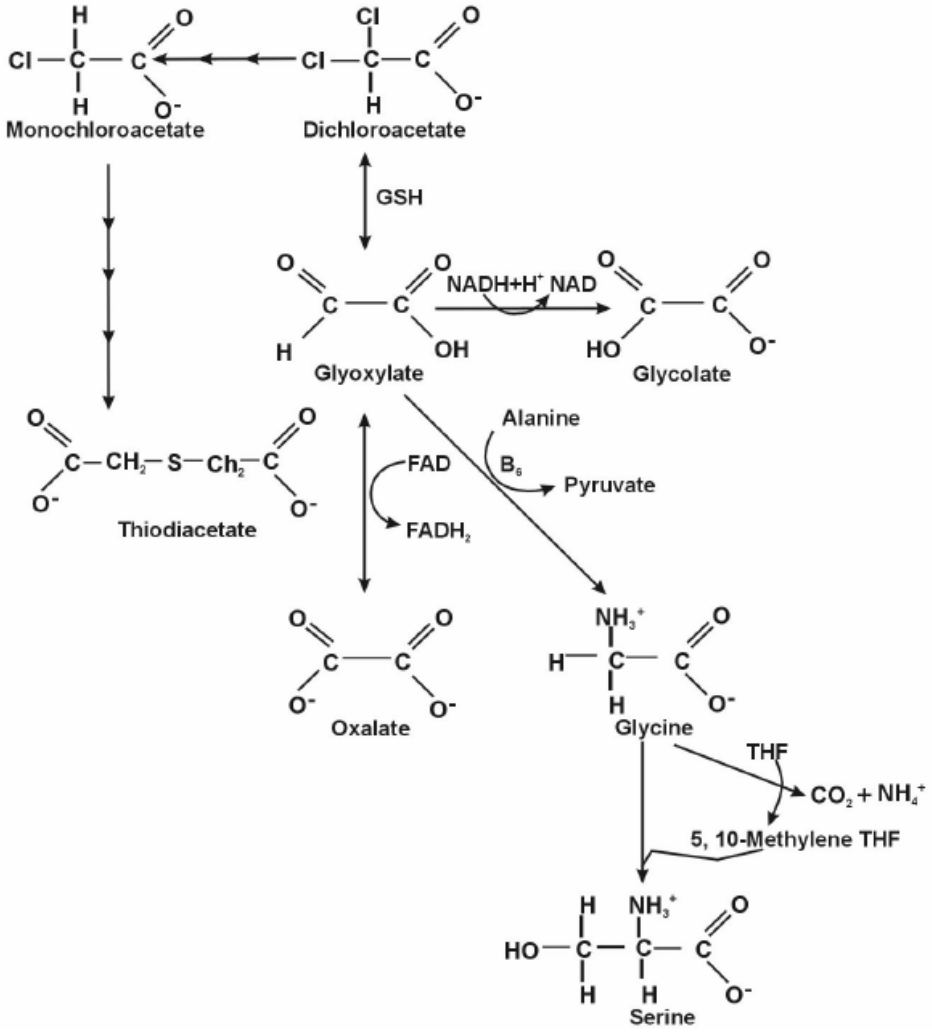


図 1　ジクロロ酢酸の代謝経路（参照 6（参照 34 を改変））

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

ジクロロ酢酸は経皮曝露では皮膚を容易に透過して全身毒性を生じるが、経口での急性毒性は強くない（参照 9)。LD_{50} は経口ではマウス 5,520 mg/kg 体重、ラット 2,820～4,480 mg/kg 体重であり（参照 35、参照 36)、経皮ではウサギで 0.51 mL/kg（約 795 mg/kg 体重）である（参照 36)。なお、ジクロロ酢酸は皮膚及び眼に対して強い刺激性、腐食性がある（参照 9)。

②　亜急性毒性試験

a.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雄、各投与群 12 匹）におけるジクロロ酢酸（0、75、250、500 mg/kg 体重/日　EPA（参照 7）が参照 37 を用いて換算）の 14 日間飲水投与

試験が行われた。肝重量の増加が 250 mg/kg 体重/日以上の投与群でみられた（75 mg/kg 体重/日群でも増加したが、統計学的な有意差なし）。また 250 mg/kg 体重/日以上の投与群では肝細胞のサイズの増大及び限局性壊死が見られた（参照 38)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

EPA は肝重量増加に基づき NOAEL を 75 mg/kg 体重/日とした（参照 7)。また American Conference of Governmental Industrial Hygienists（ACGIH（参照 9)）では投与量を飲水投与濃度から 60、200、400 mg/kg 体重/日と換算し、NOAEL を 60 mg/kg 体重/日としている。

表 1　マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
500（400） mg/kg 体重/日	肝重量増加、肝細胞のサイズ増大、限局性壊死
250（200） mg/kg 体重/日	肝重量増加、肝細胞のサイズ増大、限局性壊死
75（60） mg/kg 体重/日	肝重量増加（統計学的有意差なし）

b.　3週間／10週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雄）におけるジクロロ酢酸（0、100、500、2,000 mg/L : 0、25、125、500 mg/kg体重/日　EPA（参照7）が参照37を用いて換算）の3週間あるいは10週間、飲水投与試験が行われた。両期間の投与で、肝臓の絶対及び相対重量の用量依存的な増加が中用量以上の投与群で観察された。また、acyl-CoA oxidaseの活性の増加が3週間にわたり高用量を投与した群、10週間にわたり低用量及び中用量を投与した群で見られた（参照39)。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

EPAは肝重量増加が見られた125 mg/kg体重/日をLOAELとし、NOAELを25 mg/kg体重/日とした（参照7）。

表 2　マウス 3 週間／10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 mg/L (500 mg/kg 体重/日)	肝重量増加、acyl-CoA oxidase 活性増加（3 週）
500 mg/L (125 mg/kg 体重/日)	肝重量増加、 acyl-CoA oxidase 活性増加（10 週）
100 mg/L (25 mg/kg 体重/日)	acyl-CoA oxidase 活性増加（10 週）

c.　8 週間／13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344（F344）系ラット（雄、各投与群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）及び Long-Evans（LE）系ラット（雄、各群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）におけるジクロロ酢酸（0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE 系ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 系ラット 0、18、91、167 mg/kg 体重/日）の 8 週間飲水投与試験、及びジクロロ酢酸（0、0.2、1、2 g/L : LE 系ラット 0、17、88、192 mg/kg 体重/日、F344 系ラット 0、16、89、173 mg/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試

験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 及び表 4 に示す。

8 週間の試験では、低用量投与群の F344 系ラットに歩行異常が、中用量以上投与群の LE 系ラット及び F344 系ラットに歩行異常、四肢の握力低下が見られた。

13 週間の試験では、両系統のラットで低用量投与群から歩行異常が、中用量以上投与群の LE 系ラット及び高用量投与群の F344 系ラットで後肢の握力低下がみられ、これらは高用量投与群の F344 系ラットで最も顕著に観察された。また F344 系ラットではさらに自発運動の低下、立ち直り反射障害、前肢の筋力低下（foot splay の増加）が見られた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩、瞳孔反射の阻害が見られた（参照 40）。

EPA（参照 6、7）は 8 週間試験における F344 系ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LE 系ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、13 週間試験における F344 系ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日、LE 系ラットの LOAEL を 17 mg/kg 体重/日としている。F344 系ラットは LE 系ラットより感受性が高く、離乳直後の動物は幼若ラットよりやや感受性が高いようであった。

表 3　ラット 8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
167 mg/kg 体重/日(F344)、 220 mg/kg 体重/日(LE)	歩行異常、四肢の握力低下
91 mg/kg 体重/日(F344)、 122 mg/kg 体重/日(LE)	歩行異常、四肢の握力低下
18 mg/kg 体重/日(F344)、 23 mg/kg 体重/日(LE)	F344；歩行異常

表 4　ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
173 mg/kg 体重/日(F344)、 192 mg/kg 体重/日(LE)	両系統；歩行異常、後肢の握力低下、振戦、筋弛緩、瞳孔反射の阻害 F344 系；自発運動の低下、立ち直り反射障害、前肢の筋力低下
89 mg/kg 体重/日(F344)、 88 mg/kg 体重/日(LE)	両系統；歩行異常 LE 系；後肢の握力低下
16 mg/kg 体重/日(F344)、 17 mg/kg 体重/日(LE)	両系統；歩行異常

d.　3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジクロロ酢酸ナトリウム（0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日）の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

試験期間中、2,000 mg/kg 体重/日群で雌雄各 1 匹の死亡例が認められた。主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であった。更に、体重の用量依存性の減少、及び全投与群での肝臓、腎臓、副腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的

には脳及び精巣が主要な標的臓器であり、投与群の雌雄ラットの大脳及び小脳では白質の有髄神経線維の空胞変性が認められた（大脳及び小脳をあわせた発生頻度は低用量群で 60%、中用量及び高用量群は 100%）（参照 41）。

WHO は臓器重量への影響及び脳の傷害が見られた 125 mg/kg 体重/日（最低用量）を LOAEL とした（参照 5）。

表 5　ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 mg/kg 体重/日	死亡（雌雄各 1/10 匹）
500 mg/kg 体重/日以上	大脳・小脳の白質の有髄神経線維の空胞変性（100%）、後肢の麻痺、頻尿
125 mg/kg 体重/日	大脳・小脳の白質の有髄神経線維の空胞変性（60%）、後肢の麻痺、頻尿

e.　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 5 頭）におけるジクロロ酢酸塩（dichloroacetate；0、12.5、39.5、72 mg/kg 体重/日）の 90 日間カプセル投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難及び後肢の部分的麻痺が認められ、赤血球数及びヘモグロビン値の減少も認められた。39.5 mg/kg 体重/日以上の群で、雌雄ともに体重の増加抑制、膵臓の腺房の変性が認められた。12.5 mg/kg 体重/日以上の群で肝相対重量の増加、結膜炎の他に、肝臓、膵臓、大脳、小脳及び精巣での病理組織学的変化；肝臓での肝細胞の中程度の空胞変性、炎症及びヘモジデリン沈着、膵臓での慢性炎症、大脳及び小脳での中程度の有髄線維（髄鞘）の空胞変性、精巣の変性が認められた。本研究の著者らは、最低用量投与群の雄で大脳の有髄線維の空胞変性等が見られているので、NOAEL を決められないとした（参照 42）。

なお、ACGIH（参照 9）及び EPA（参照 6）は LOAEL を 12.5 mg/kg 体重/日とし、EPA ではこの値を経口 RfD 算出に用いている。

表 6　イヌ 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
72 mg/kg 体重/日	呼吸困難、後肢の部分的麻痺、赤血球数及びヘモグロビン値の減少、肝臓の炎症	呼吸困難、後肢の部分的麻痺、赤血球数及びヘモグロビン値の減少
39.5 mg/kg 体重/日以上	体重の増加抑制、膵臓の腺房の変性	体重の増加抑制、膵臓の腺房の変性、肝臓の炎症及びヘモジデリン沈着、大脳の有髄線維の空胞変性
12.5 mg/kg 体重/日以上	肝相対重量の増加、結膜炎、肝臓の肝細胞空胞変性及びヘモジデリン沈着、膵臓の慢性炎症、大脳及び小脳の有髄線維の空胞変性、精巣の変性	肝相対重量の増加、結膜炎、肝臓の肝細胞空胞変性

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 60週間／75週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雄、各投与群 50 匹）におけるジクロロ酢酸塩（dichloroacetate；0、0.05、0.5、3.5、5.0 g/L：0、7.6、77、410、486 mg/kg 体重/日）の 60 週間飲水投与試験が行われた。また、別のマウスにおけるジクロロ酢酸塩（7.6、77 mg/kg 体重/日）の 75 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

最高用量投与群では、飲水量が対照群の 60%に減少した。上位 2 つの投与群では体重の減少が、上位 3 つの投与群では肝相対重量の増加が認められた。410 mg/kg 体重/日投与群のみに、腎重量の増加が認められた。精巣及び脾臓重量には変化は認められなかった。以上より、60 及び 75 週間試験での NOAEL は 7.6 mg/kg 体重/日であった（参照 43）。

肝細胞の腺腫及び／又は肝細胞癌を有する動物数（投与 60、75 週目）の増加（$p<0.001$）が 410 mg/kg 体重/日以上投与群において見られた。また投与 60 週目における動物あたりのこれら肝細胞腫瘍の発生個数は、対照群及び 7.6～486 mg/kg 体重/日投与群の各 0.07、0.31、0.11、4.0、4.50 であり、410 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意に増加（$p<0.001$）した（参照 43）。

以上より、この報告ではこの試験における肝発がんの NOAEL を 77 mg/kg 体重/日と推定した。

表 7　マウス 60 週間／75 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
5.0 g/L (486 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度と発生個数の増加
3.5 g/L (410 mg/kg 体重/日)	体重減少、腎重量の増加、肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度と発生個数の増加
0.5 g/L (77 mg/kg 体重/日以上)	肝の相対重量増加

b. 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雄、各投与群 30 あるいは 35 匹）におけるジクロロ酢酸（0、0.05、0.5、1、2、3.5 g/L：0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）の 90～100 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

26 及び 52 週目に肝重量の評価を行った全投与群（84 mg/kg 体重/日以上）で肝重量の用量依存的増加が認められたが、100 週目では 315、429 mg/kg 体重/日投与群のみで影響が認められた。最終解剖時には平均体重が有意に減少しており、315 mg/kg 体重/日以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が認められた。また、168 mg/kg 体重/日以上の群で、肝臓の血中酵素の有意な増加及び肝臓の壊死等の肝毒性が用量依存的に認められた。肝のペルオキシソームは 429 mg/kg 体重/日投与群で増加していた。肝毒性に基づく NOAEL は 84 mg/kg 体重/日であった（参照 33）。

投与開始後 26、52 及び 78 週目に、最低濃度群を除く全投与群について中間

解剖を実施した。26 週目には、肝細胞腫はいずれの投与群でも認められなかった。52 週目には 2 つの高濃度群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し（対照群の 0%に比較して、2.0 及び 3.5 g/L 濃度群でそれぞれ動物の 20%及び 50%）、78 週目にはこの腫瘍をもつ動物は対照群 10%に対し、2.0 及び 3.5 g/L 群でそれぞれ 50%及び 70%であった。最終解剖時には、168、315、429 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇しており、この腫瘍をもつ動物の割合は対照群 26%に対して 168、315、429 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ、71%、95%及び 100%であった。動物あたりの肝細胞癌の発生個数は、全投与群で用量依存的に有意な増加を示した（0、8、84、168、315 及び 429 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 0.28、0.58、0.68、1.29、2.47 及び 2.90）。肝細胞のペルオキシソーム増殖（シアン耐性 palmitoyl CoA oxidase の測定による）は 26 週目の 429 mg/kg 体重/日投与群でのみ有意に亢進したが、それ以下の投与群では認められなかった。腫瘍発生の見られた全投与群での肝細胞の増殖（放射活性物質でラベルしたチミジンの取り込みによる）に、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。著者らは、肝細胞のペルオキシソーム増殖及び肝細胞の増殖はこれらのマウスでの肝がんの誘発とは関係ないと結論付けている。動物あたりの肝細胞癌の発生個数の増加が最低用量でも認められたため、NOAEL は求められなかった（参照 33）。

表 8　マウス 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
3.5 g/L (429 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝重量増加、肝毒性、肝細胞癌発生頻度増加（100%（11/11 匹））、肝細胞癌発生個数 2.90
2 g/L (315 mg/kg 体重/日)	体重減少、肝重量増加、肝毒性、肝細胞癌発生頻度増加（95%（20/21 匹））、肝癌又は腺腫発生頻度 100%（21/21 匹）、肝細胞癌発生個数 2.47
1 g/L (168 mg/kg 体重/日)	肝毒性、肝細胞癌発生頻度増加（71%（25/35 匹））、肝細胞癌又は腺腫発生頻度 86%（30/35 匹）、肝細胞癌発生個数 1.29
0.5 g/L (84 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌発生頻度 48%（12/25 匹）、肝細胞癌又は腺腫発生頻度 56%（14/25 匹）、肝細胞癌発生個数 0.68
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌発生頻度 33%（11/33 匹）、肝細胞癌又は腺腫発生頻度 33%（11/33 匹）、肝細胞癌発生個数 0.28
0 g/L (0 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌発生頻度 26%（13/50 匹）、肝細胞癌又は腺腫発生頻度 36%（18/50 匹）

c.　51 週間／82 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雌、各投与群40～90匹）におけるジクロロ酢酸（0、0.26、0.86、2.6 g/L：0、40、115、330 mg/kg体重/日　WHO換算）の51または82週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表9に示す。

肝細胞腺腫及び変異肝細胞巣の発生頻度が、51週にわたり330 mg/kg体重/日を投与した群および、82週にわたり115 mg/kg体重/日以上を投与した群で増加した。330 mg/kg体重/日群では変異肝細胞巣が51週目に40%、82週目に89.5%の動物に、肝細胞腺腫が51週目に35%、82週目に84.2%の動物に認められた。82週間、115 mg/kg体重/日を投与されたマウスの39.3%に変異肝細胞巣が認められ、25%

には肝細胞腺腫が認められた。肝細胞癌を有する動物の割合は、82週にわたり最高用量を投与された群でのみ有意に増加した（26.3%）。すべての病変（変異肝細胞巣、肝細胞腺腫、肝細胞癌）の合計は、51週目には高用量群（対照群0%に対して40%）で、82週目には中用量及び高用量群（対照群11.1%に対して、中用量群39.3%、高用量群89.5%）で有意に増加した。著者は、飲料水中のジクロロ酢酸濃度と肝腫瘍及び変異肝細胞巣の用量反応関係は非線形であることが示唆されるとしている（参照44）。

以上より、この報告では82週間飲水投与試験について、肝細胞腺腫及び変異肝細胞巣の増加に基づき、LOAELを115 mg/kg体重/日、NOAELを40 mg/kg体重/日と推定した。

表 9　マウス 51 週間／82 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.6 g/L (330 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫； 増加（35%（51 週）、84.2%（82 週）） 肝細胞癌； 増加（26.3%（82 週）） 変異肝細胞； 増加（40%（51 週）、89.5%（82 週））
0.86 g/L (115 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫; 増加（25%（82 週）） 肝細胞癌; 3.6%（82 週） 変異肝細胞; 増加（39.3%（82 週））
0.26 g/L (40 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫; 6.0%（82 週） 肝細胞癌; 0%（82 週） 変異肝細胞; 14.0%（82 週）
0 g/L (0 mg/kg 体重/日)	肝細胞腺腫； 2.2%（82 週） 肝細胞癌； 2.2%（82 週） 変異肝細胞； 11.1%（82 週）

d.　52 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雄、各投与群20匹）におけるジクロロ酢酸（0、0.1、0.5、2.0 g/L）及び／又はトリクロロ酢酸（0.5、2.0 g/L）の52週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

ジクロロ酢酸単独の投与で、肝腫瘍（腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が用量に依存して増加し、0.5 g/L以上投与群では統計学的に有意であった（$p<0.05$）。ジクロロ酢酸とトリクロロ酢酸の混合物を投与した場合、これらの物質はがんの発生に対し相加的に作用するようであった。

ジクロロ酢酸単独で誘発された肝腫瘍64個でのH-*ras*遺伝子のコドン61における突然変異の頻度は背景データに比べて有意に低かったが、CTA突然変異は対照より多くみられ（ただしほとんどの腫瘍でH-*ras*遺伝子配列の変異部分は50%未満）、処置期間（年齢）が長くなるにつれて突然変異の頻度は増加するようであった(参照45)。

なおBullらはその後、雄のB6C3F$_1$系マウスにビニルカーバメートをイニシエーターとして投与後18～36週間にわたり同用量のジクロロ酢酸を単独あるいはトリクロロ酢酸等と併用して飲水投与する試験を実施した(参照46)。その結果、

ジクロロ酢酸の単独投与では肝腫瘍の数及び大きさが用量に依存して増加したが、低用量のトリクロロ酢酸との併用ではジクロロ酢酸単独投与に比べて肝腫瘍の数が減少し、これらの物質相互の阻害作用が観察された。

表 10　マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2.0 g/L	肝腫瘍（腺腫及び肝細胞癌）増加（12/19 匹）、一匹あたりの肝腫瘍発生個数 1.7±0.5
0.5 g/L	肝腫瘍（腺腫及び肝細胞癌）増加（5/20 匹）、一匹あたりの肝腫瘍発生個数 0.35±0.15
0.1 g/L	肝腫瘍（腺腫及び肝細胞癌）（2/20 匹）、一匹あたりの肝腫瘍発生個数 0.10±0.07

e. 104週間発がん性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雌、各投与群25匹）における1.5%酢酸（対照群 ; 293 mg/kg/日　原著記載）あるいはジクロロ酢酸（0.5、3.5 g/L : 94、438 mg/kg/日　原著記載）の104週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

高用量群では体重減少、肝相対重量の増加が見られた。また、高用量群では肝細胞癌の発生頻度が増加し（対照群、低用量群、高用量群で各2.6%（1/39）、4.0%（1/25）、92%（23/25））、動物一匹あたりの発生個数も増加した（同様に各0.05±0.32、0.04±0.20、2.96±1.67）。

高用量投与群での肝腫瘍22個についてH-*ras*遺伝子のコドン61の突然変異を調べた結果、CAA→CTAの変異が1例（4.5%）みられた（参照47)。

以上より、この報告ではこの試験の発がん性について、肝細胞癌の増加に基づきLOAELを438 mg/kg/日、NOAELを94 mg/kg/日と推定した。

表 11　マウス 104 週間発がん性試験

投与群	雌
3.5 g/L (438 mg/kg/日)	体重減少、肝相対重量の増加、 肝細胞癌 92%(23/25 匹)、一匹あたりの肝細胞癌発生個数 2.96±1.67
0.5 g/L (94 mg/kg/日)	肝細胞癌 4.0% (1/25 匹)、一匹あたりの肝細胞癌発生個数 0.04±0.20
0 g/L(1.5%酢酸) (293 mg/kg/日)	肝細胞癌 2.6% (1/39 匹)、一匹あたりの肝細胞癌発生個数 0.05±0.32

f. 26週間／41週間慢性毒性試験（遺伝子改変マウス）

Tg.AC ヘミ接合マウス（雌雄、各投与群15匹）におけるジクロロ酢酸（0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、75、145、240 mg/kg体重/日、雌0、100、180、300 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験、及びp53ハプロ不全マウス（雌雄、各投与群15匹）におけるジクロロ酢酸（0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、45、80、150 mg/kg体重/日、雌0、80、145、220 mg/kg体重/日）の26週間飲水投与試験が実施された。また、Tg.AC ヘミ接合マウス（雌雄、各投与群10匹）におけるジクロロ酢酸（0、500、1,000、2,000 mg/L : 雄0、75、150、230 mg/kg体重/日、雌0、90、

185、265 mg/kg体重/日）の41週間飲水投与試験、及びp53ハプロ不全マウス（雌雄、各投与群10匹）におけるジクロロ酢酸（0、500、1,000、2,000 mg/L：雄0、45、80、140 mg/kg体重/日、雌0、65、140、220 mg/kg体重/日）の41週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表12～表15に示す。

Tg.ACヘミ接合マウスを用いた26週間試験では、ジクロロ酢酸を500 mg/L以上投与された雄及び1,000 mg/L以上投与された雌で肝細胞の空胞変性が増加し（$p<0.05$）、程度も増大していた。また500、2,000 mg/L投与群の雌及び1,000 mg/L投与群の雄の各1/15匹に肺腺癌が観察された。41週間ジクロロ酢酸を飲水投与されたTg.ACヘミ接合マウスでは体重減少傾向がみられ、肺腺腫が1,000 mg/L投与群の雄7/10匹（対照群雄1/10匹、$p<0.01$）、2,000 mg/L投与群の雄3/10匹、雌2/10匹に観察された。肝細胞腺腫は1,000 mg/L投与群の雄1/10匹にのみ認められた。

p53ハプロ不全マウスでは1,000 mg/L以上投与群で体重が減少し、肝細胞空胞変性が26週目の対照群雌を除くほぼ全マウスで見られた。肝細胞腺腫は500 mg/Lのジクロロ酢酸を41週間投与された雄マウス2/10匹に観察されたが、試験報告書では、ジクロロ酢酸曝露と関連なしとしている。他、脳下垂体の過形成が1,000 mg/Lのジクロロ酢酸を26週間投与されたp53ハプロ不全雄マウス6/15匹に（対照群0/15匹、$p<0.01$）、胸腺の壊死が500 mg/Lのジクロロ酢酸を26週間投与されたp53ハプロ不全雌マウス6/15匹に見られ（対照群0/15匹、$p<0.01$）、また卵巣嚢胞が41週間500、1,000 mg/Lのジクロロ酢酸を投与された雌Tg.ACヘミ接合マウス及び2,000 mg/Lのジクロロ酢酸を41週間投与された雌p53ハプロ不全マウスの各7/10匹、4/10匹、7/10匹に観察された（対照群0/10匹、$p<0.05$）。

以上より、p53ハプロ不全マウスではジクロロ酢酸による発がん性の証拠は得られなかったが、Tg.ACヘミ接合マウスでは肺腺腫がジクロロ酢酸曝露に関連して増加すると考えられた（参照48）。

この報告では、肺腺腫の増加に基づき、発がん性に関するLOAELを150 mg/kg体重/日、NOAELを75 mg/kg体重/日と推定した。また、非発がん影響に関するLOAELを、肝細胞空胞変性の増加に基づき75 mg/kg体重/日と推定した。

表 12　Tg.AC ヘミ接合マウス 26 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/L （雄；145 mg/kg 体重/日、 雌；180 mg/kg 体重/日）	肝細胞空胞変性の増加、肺腺癌（1/15 匹）	肝細胞空胞変性の増加
500 mg/L （雄；75 mg/kg 体重/日、 雌；100 mg/kg 体重/日）	肝細胞空胞変性の増加	肺腺癌（1/15 匹）

表 13　Tg.AC ヘミ接合マウス 41 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/L （雄；230 mg/kg 体重/日、 雌；265 mg/kg 体重/日）	肺腺腫（3/10 匹）	肺腺腫（2/10 匹）
1,000 mg/L （雄；150 mg/kg 体重/日、 雌；185 mg/kg 体重/日）	肺腺腫（7/10 匹）、肝細胞腺腫（1/10 匹）	卵巣嚢胞（4/10 匹）
500 mg/L （雄；75 mg/kg 体重/日、 雌；90 mg/kg 体重/日）	肺腺腫（2/10 匹）	卵巣嚢胞（7/10 匹）

表 14　p53 ハプロ不全マウス 26 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/L （雄；150 mg/kg 体重/日、 雌；220 mg/kg 体重/日）	―	―
1,000 mg/L （雄；80 mg/kg 体重/日、 雌；145 mg/kg 体重/日）	脳下垂体の過形成（6/15 匹）	―
500 mg/L （雄；45 mg/kg 体重/日、 雌；80 mg/kg 体重/日）	―	胸腺の壊死（6/15 匹）

表 15　p53 ハプロ不全マウス 41 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
2,000 mg/L （雄；140 mg/kg 体重/日、 雌；220 mg/kg 体重/日）	―	卵巣嚢胞（7/10 匹）
1,000 mg/L （雄；80 mg/kg 体重/日、 雌；140 mg/kg 体重/日）	―	―
500 mg/L （雄；45 mg/kg 体重/日、 雌；65 mg/kg 体重/日）	肝細胞腺腫（2/10 匹）	―

g.　100 週間／103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344系ラット（雄、各投与群60匹）におけるジクロロ酢酸（0、0.05、0.5、5.0 g/L：0、3.6、40.2 mg/kg体重/日[2]）の100週間飲水投与試験が行われた。高用量群では重度で不可逆的な末梢神経障害が認められたため、60週目に屠殺した。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

40.2 mg/kg体重/日群では精巣の絶対及び相対重量のわずかな増加が認められ、肝細胞腺腫又は肝細胞癌を認めた動物の割合が24.1%（7/19匹）と対照群の4.4%（1/23匹）に比べて統計学的に有意に増加した（$p<0.05$）。3.6 mg/kg体重/日群では肝臓の病理組織学的変化は認められなかった（参照49）。

[2] 時間加重平均（TWA）用量。

次に、同じ試験計画で、F344系ラット（雄、各投与群78匹）におけるジクロロ酢酸（0、2.5 g/L：0、139 mg/kg体重/日）の飲水投与試験が行われた。投与群に末梢神経障害が生じたため濃度を順次下げて26週目に1.0 g/Lとし、103週まで継続した。認められた毒性所見を表17に示す。

投与群の最終平均体重は対照群の73%であり、有意な減少を示した。肝細胞癌を認めた動物の割合は対照群3%（1/33匹）に対し投与群では21.4%（6/28匹）で有意に増加した（$p<0.05$）。過形成結節、肝細胞腺腫、肝細胞癌を合わせた発生頻度は対照群6.1%に対して投与群32.1%で有意に増加し、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度も対照群3.0%に対し投与群28.6%で有意に増加した（いずれも$p<0.01$）（参照49）。

EPA（参照7）では100週間試験について、体重減少がみられない状態での精巣絶対重量増加に基づき、LOAELを40.2 mg/kg体重/日、NOAELを3.6 mg/kg体重/日としている。

表 16　ラット 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
5.0 g/L	不可逆的な末梢神経障害（60 週目に試験中止）
0.5 g/L (40.2 mg/kg 体重/日)	精巣重量のわずかな増加 肝細胞癌又は腺腫 7/19 匹（24.1%）
0.05 g/L (3.6 mg/kg 体重/日)	肝への影響なし
0 g/L (0 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌又は腺腫 1/23 匹（4.4%）

表 17　ラット 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
2.5 g/L から 1.0 g/L まで漸減 (139 mg/kg 体重/日)	体重減少 肝細胞癌 6/28 匹(21.4%)、肝細胞癌又は腺腫 28.6%
0 g/L (0 mg/kg 体重/日)	肝細胞癌 1/33 匹（3%）、肝細胞癌又は腺腫 3.0%

＜発がんメカニズム；参考データ＞

その他、ACGIHではジクロロ酢酸をA3：動物での発がん性は確認されているがヒトの発がん性との関連が不明(confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans)に分類している（参照9）。

またEPAは、ジクロロ酢酸の曝露によるラット、マウスでの肝発がん機序について、再生性過形成、特発的な遺伝子突然変異によるプロモーション作用、アポトーシス抑制の関与を検討しているが、その作用機序を明らかにするにはデータ不充分と結論している（参照6）。例えば雄LE系ラットの初代培養肝細胞をジクロロ酢酸（0.01～1.0 mM）で10～40時間処理した試験において、^{3}H-チミジンの取り込み量でみたDNA合成は促進されず、自然な細胞死が通常に比べて有意に減少したことから、ジクロロ酢酸は直接的な変異原ではなくアポトーシスを抑制

することが示唆されるとした報告（参照50）等がある。WHOも、ジクロロ酢酸の曝露に伴い観察されたグリコーゲン沈着、ペルオキシソーム増殖、シグナル伝達経路の変化、DNAの低メチル化等が発がんに関与するとの仮説を立てることはできるかもしれないが、特に塩素処理された飲料水によりヒトが曝露されるような極めて低用量での発がん機序を確実に明らかにするには、現在あるデータでは不充分である、としている（参照5）。WHOはさらに、Carterら（2003）（参照51）によるマウスでの肝発がん機序の解析試験において、低用量と高用量の両群において、肝臓に異なる3種類の前がん病変（1つの肝小葉よりサイズの小さい変異肝細胞巣；肝小葉より大きい変異肝細胞巣；肝細胞腺腫）が誘発されると報告されたことから、遺伝毒性の生じない低用量では非遺伝毒性メカニズムによる発がんの生じている可能性があるとしている（参照5）。

DNAの低メチル化については、B6C3F$_1$系マウス（雌雄）におけるジクロロ酢酸（3.2 g/L）の7日間飲水投与試験で雄の腎臓のDNA及びc-myc遺伝子のメチル化が減少したこと（参照52）、また*N*-methyl-*N*-nitrosoureaでイニシエートしたB6C3F$_1$系マウス（雌）におけるジクロロ酢酸（25 mM）の44週間飲水投与試験で肝腫瘍DNA中の5-メチル-シトシンが非腫瘍部位のDNA中に比べて減少したこと（参照53）等が報告されている。さらに、B6C3F$_1$系マウス（雌）にジクロロ酢酸（3.2 g/L）の飲水投与とメチオニン（4.0、8.0 g/kg）の混餌投与を同時に行った試験で、メチオニンがジクロロ酢酸によるDNA低メチル化を妨げ、一匹当たりの肝腫瘍発生個数が減少したことから、発がんにおける低メチル化の重要性を推察した報告もある（参照54）。

最近では、B6C3F$_1$系マウス（雄）におけるジクロロ酢酸塩（300 mg/kg体重）の経口投与試験で、投与6時間後に腹膜洗浄細胞及び肝組織におけるスーパーオキシド陰イオン（SA）産生の増加（12時間後には対照群レベルまで回復）が、6時間後及び12時間後に肝組織の脂質過酸化、DNA鎖切断がみられたこと等から、貪食の活性化により肝組織の酸化ストレスが誘導され、産生されたSAにより脂質過酸化やDNA切断を生じるかもしれないとした報告（参照55）があり、酸化ストレスが肝発がんに関連する可能性も示唆されている。

④ 神経毒性試験

a. 単回経口投与試験（ラット）[3]

300 mg/kg 体重以上を単回経口投与されたラットで可逆的な神経行動毒性（後肢の握力低下等）が見られている（参照 40）。

b. 8 週間／13 週間亜急性毒性試験（ラット）[1]

Fischer 344（F344）系ラット（雄、各投与群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）

[3] ②亜急性毒性試験 c.と同じ試験。

及び Long-Evans（LE）系ラット（雄、各群 9～18 匹、幼若又は離乳直後）におけるジクロロ酢酸（0、0.25、1.25、2.5 g/L : LE 系ラット 0、23、122、220 mg/kg 体重/日、F344 系ラット 0、18、91、167 mg/kg 体重/日）の 8 週間飲水投与試験、及びジクロロ酢酸（0、0.2、1、2 g/L : LE 系ラット 0、17、88、192 mg/kg 体重/日、F344 系ラット 0、16、89、173 mg/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。

8 週間の試験では、低用量投与群の F344 系ラットに歩行異常が、中用量以上投与群の LE 系ラット及び F344 系ラットに歩行異常、四肢の握力低下が見られた。

13 週間の試験では、両系統のラットで低用量投与群から歩行異常が、中用量以上投与群の LE 系ラット及び高用量投与群の F344 系ラットで後肢の握力低下がみられ、これらは高用量投与群の F344 系ラットで最も顕著に観察された。また F344 系ラットではさらに自発運動の低下、立ち直り反射障害、前肢の筋力低下（foot splay の増加）が見られた。両系統の高用量投与群では振戦、筋弛緩、瞳孔反射の阻害が見られた（参照 40）。

EPA（参照 6、7）は 8 週間試験における F344 系ラットの LOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LE 系ラットの LOAEL を 122 mg/kg 体重/日、NOAEL を 23 mg/kg 体重/日とし、13 週間試験における F344 系ラットの LOAEL を 16 mg/kg 体重/日、LE 系ラットの LOAEL を 17 mg/kg 体重/日としている。F344 系ラットは LE 系ラットより感受性が高く、離乳直後の動物は幼若ラットよりやや感受性が高いようであった。

c. 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）[4]

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジクロロ酢酸ナトリウム（0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日）の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。主な毒性症状は、後肢の麻痺及び頻尿であった。投与群の雌雄ラットの大脳及び小脳では白質有髄神経線維の空胞変性に特徴づけられる病変が認められた（大脳及び小脳をあわせた発生頻度は低用量群で 60%、中用量及び高用量群は 100%）（参照 41）。

WHO は臓器重量への影響及び脳の傷害が見られた 125 mg/kg 体重/日（最低用量）を LOAEL とした（参照 5）。

d. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[5]

ビーグル犬（雌雄、各投与群 5 頭）におけるジクロロ酢酸塩（dichloroacetate ; 0、12.5、39.5、72 mg/kg 体重/日）の 90 日間カプセル投与試験が行われた。72 mg/kg 体重/日投与群で、呼吸困難及び後肢の部分的麻痺が認められ、12.5 mg/kg 体重/日以上の群で大脳、小脳での病理組織学的変化である白質有髄線維（髄鞘

[4] ②亜急性毒性試験 d.と同じ試験。
[5] ②亜急性毒性試験 e.と同じ試験。

部）の中程度の空胞変性が見られた。
本研究の著者らは、最低用量投与群の雄で大脳の白質有髄線維の空胞変性等が見られているので、NOAEL を決められないとした（参照 42）。

この他、ラットのシュワン細胞や後根神経節を 1～20 mM のジクロロ酢酸に 12 日間曝露した *in vitro* 試験において用量依存的かつ可逆的なミエリン化の減少、ニューロンやグリア細胞の生存阻害等が見られることから、ジクロロ酢酸による末梢神経系への影響にはミエリン関連タンパク質の可逆的な阻害が関与しているかもしれないとした報告もある（参照 56）。

⑤ 免疫毒性試験

a. 28 日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌）におけるジクロロ酢酸（125、250、500、1,000、2,000 mg/L）の 28 日間飲水投与試験が行われた。肝重量の用量依存的な増加、網状赤血球数の低下以外の毒性所見はほとんどみられず、ヒツジ赤血球に対する IgM（免疫グロブリン M）液性免疫反応、腹膜マクロファージの活性、ナチュラルキラー細胞活性等に対する実質的な影響はみられなかった。
水の消毒副生物として飲料水中に生じるジクロロ酢酸にヒトが曝露される場合、免疫系は主要な標的組織では無いようである（参照 57）。

b. 12 週間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌、各投与群 6 匹）におけるジクロロ酢酸（0、500 mg/L：0、92 mg/kg 体重/日）の 12 週間飲水投与試験が行われた。投与群において肝重量が増加し（$p<0.05$）、肝細胞中への脂質の蓄積が観察された。血清中の総 IgG（免疫グロブリン G）量は投与群で増加したが、統計学的な有意差はみられず、有意な増加（$p<0.05$）は IgG$_3$ のみでみられた。また、投与群においては血清中サイトカイン G-CSF（granulocyte-colony stimulating factor）の濃度が増加した（統計学的な有意差なし）他、肝臓においてヘルパーT 細胞特異的なサイトカイン（IL（インターロイキン）-4、IL-5、IL-10、IFNγ（インターフェロンガンマ）、GM-CSF（granulocyte macrophage-colony stimulating factor））、炎症性サイトカイン（IL-6、IL-12、G-CSF）及びケモカイン濃度が有意に増加した（参照 58）。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖発生毒性試験（ラット）

LE 系ラット（雌、各投与群 19～21 匹）におけるジクロロ酢酸（第一の試験では 0、900、1,400、1,900、2,400 mg/kg 体重/日、第二の試験では 0、14、140、400 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の経口投与試験が 2 回行われた。各投与群

で認められた毒性所見を表 18 に示す。

母動物について、140 mg/kg 体重/日以上の投与群で有意な体重増加抑制及び肝臓、腎臓、脾臓の腫大、400 mg/kg 体重/日以上の投与群で腎臓及び脾臓重量の増加、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡が認められ、全投与群において肝相対重量の増加（$p<0.05$）が認められた。900 mg/kg 体重/日以上の投与群で一腹当たり着床後胚損失率の増加が、2,400 mg/kg 体重/日投与群で一腹当たり生存胎児数の減少が認められた。妊娠率、一腹当たり総着床数、着床前死亡率に変化は認められなかった。胎児の体重及び頭殿長は 400 mg/kg 体重/日以上投与群で減少した。140 mg/kg 体重/日以上投与群で軟組織（泌尿生殖器系、眼窩）の奇形が、400 mg/kg 体重/日以上投与群で心臓の奇形（心室中隔欠損）が、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で外表奇形が用量依存性に増加した（参照 17）。

EPA（参照 6）及び WHO（参照 5）では、これら試験における NOAEL を、母動物及び発生毒性のいずれについても 14 mg/kg 体重/日としている。これは、140 mg/kg 体重/日（LOAEL）で母動物に体重増加抑制及び臓器腫大、胎児に軟組織の奇形がみられたことに基づくものである。

表 18　ラット生殖発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2,400 mg/kg 体重/日		一腹当たり生存胎児数の減少
1,400 mg/kg 体重/日以上	死亡	外表奇形の増加
900 mg/kg 体重/日以上		一腹当たり着床後胚損失率の増加
400 mg/kg 体重/日以上	腎臓・脾臓の重量増加	体重・頭殿長の減少、心奇形の増加
140 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、肝臓・腎臓・脾臓の腫大	軟組織（泌尿生殖器系、眼窩）の奇形の増加
14 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加	

b.　発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、対照群 19 匹、投与群 20 匹）におけるジクロロ酢酸（0、300 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 19 に示す。

ジクロロ酢酸投与により、一腹当たりの胎児体重は減少した（$p<0.05$）。投与群の胎児に、肉眼による検査では眼の奇形は見られなかったが、一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔が減少した（$p<0.05$）。しかし、胎児の頭の横断面積で水晶体及び眼球の面積を補正した場合、対照群との差異はみられず、瞳孔間隔についても、胎児体重で補正すると対照群との差異はみられなくなった。以上より、著者らはこの曝露条件でジクロロ酢酸が特異的に胎児の眼の発達を阻害するかどうかは明確でない、と結論している（参照 59）。

表 19　ラット発生毒性試験

投与群	児動物
300 mg/kg 体重/日	体重減少 一腹当たりの水晶体及び眼球の面積、瞳孔間隔の減少

c.　14 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 8 匹）におけるジクロロ酢酸（0、18、54、160、480、1,440 mg/kg 体重/日）の 14 日間経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

480 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体重量の減少、精子の頭部及び先体の変形が認められた。160 mg/kg 体重/日以上の投与群で精巣上体管内の精子数の減少、融合精子（fused epididymal sperm）数の増加、精子形態異常、運動精子の割合の減少がみられた。54 mg/kg 体重/日以上の投与群で排精（spermiation）の遅れ、異型の残余体（residual body）形成が認められた（参照 60）。

EPA（参照 7）では精子形成異常に基づき、NOAEL を 18 mg/kg 体重/日、LOAEL を 54 mg/kg 体重/日とした。

表 20　ラット 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
480 mg/kg 体重/日以上	精巣上体重量減少、精子頭部・先体の変形
160 mg/kg 体重/日以上	精巣上体管内の精子数減少、融合精子数増加、精子形態異常、運動精子の割合減少
54 mg/kg 体重/日以上	排精の遅れ、異型の残余体形成
18 mg/kg 体重/日	精子への影響なし

d.　10 週間亜急性毒性試験（ラット）

LE 系ラット（雄、各投与群 18～19 匹）におけるジクロロ酢酸ナトリウム（0、31.25、62.5、125 mg/kg 体重/日）の 10 週間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 21 に示す。

中用量以上投与群で体重減少、腎臓・脾臓の相対重量及び肝臓絶対重量の増加が、全投与群で肝臓相対重量の増加、包皮腺及び精巣上体の絶対重量の減少（$p<0.05$）がみられた。中用量以上投与群で運動精子の割合の減少（$p<0.05$）、精子の運動性への影響（速さ、直線性等）、精巣上体の精子頭部数の減少、排精の障害がみられ、高用量投与群では付属生殖器（前立腺、精嚢）重量減少、精巣相対重量増加も観察された。精巣組織に傷害はみられなかった。受精率は高用量投与群で低下したものの、統計学的有意差はなかった（参照 61）。

EPA（参照 6）では包皮腺及び精巣上体の重量変化、精子形成の障害に基づき、31.25 mg/kg 体重/日を LOAEL としている。

表 21　ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
125 mg/kg 体重/日	前立腺・精嚢の重量減少、精巣の相対重量増加、受精率低下（有意差なし）
62.5 mg/kg 体重/日以上	体重減少 腎臓・脾臓の相対重量増加、肝臓絶対重量増加 運動精子比率の減少、精子の運動性への影響、精巣上体の精子数減少、排精障害
31.25 mg/kg 体重/日以上	肝臓相対重量増加、包皮腺・精巣上体の絶対重量減少

e.　3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）[6]

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるジクロロ酢酸ナトリウム（0、125、500、2,000 mg/kg 体重/日）の 3 か月間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

500 mg/kg 体重/日以上の投与群雄の精巣精上皮に変性、合胞体巨細胞が観察され、2,000 mg/kg 体重/日投与群の全雄ラットで無精子症がみられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の一部の雄ラットでは、5 週間の回復期間後に精上皮の再生、精子形成がみられた。雌ラットの生殖組織（卵巣、子宮、乳腺）への影響はみられなかった（参照 41）。

以上より、この報告では精巣の組織変化に基づき、この試験の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日、NOAEL を 125 mg/kg 体重/日と推定した。

表 22　ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 mg/kg 体重/日	無精子症（全ラット）
500 mg/kg 体重/日以上	精巣の精上皮の変性、合胞体巨細胞形成
125 mg/kg 体重/日	―

f.　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）[7]

ビーグル犬（雌雄、各投与群 3～4 頭）におけるジクロロ酢酸ナトリウム（0、50、75、100 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われた。全投与群の雄で前立腺の萎縮、精巣の変化（精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性、合胞体巨細胞の形成）が観察され、これらは著者らによると用量依存的な反応であった（データなし）。5 週間の回復期間後、一匹の雄犬の前立腺は正常化し、精子形成を伴う精上皮の再生が見られた（参照 41）。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

EPA（参照 6）では 50 mg/kg 体重/日を LOAEL としている。

[6] ②亜急性毒性試験 d.と同じ試験。
[7] ②亜急性毒性試験 d.と同じ試験。

表 23　イヌ 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
50 mg/kg 体重/日以上	前立腺の萎縮、精巣の変化（精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性、合胞体巨細胞の形成）

その他、*in vitro* の試験として、受精 8 日の CD-1 系マウス胚を摘出しジクロロ酢酸（11,000 μM）に 1、3、6、26 時間曝露した試験において、6 時間以上曝露群で胚の形態異常（頭の神経管閉鎖異常、前脳の低形成、咽頭弓の低形成、眼や心臓の形態異常等）が有意に増加した（$p<0.05$）との報告（参照 62）及び、妊娠 9.5 日の SD 系ラット胚を摘出し 48 時間曝露した試験において、2,500 μM 以上曝露群で奇形が増加した（3 割以上）他、頭殿長の減少、神経襞の閉鎖障害、尾の発達遅延等が観察されたとの報告（参照 63）がある。

⑦　遺伝毒性試験

ジクロロ酢酸の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 24 及び表 25 に示す。

WHO（参照 5）はジクロロ酢酸の遺伝毒性について「結論を出すことはできない」としている。一方 IARC（参照 8）はジクロロ酢酸について「*in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性があり、遺伝毒性作用が発がん機序に寄与するかもしれない」としており、ACGIH（参照 9）も「ジクロロ酢酸は弱い変異原性がある」としている。EPA（参照 6）は「少なくとも発がん頻度増加が検出され得る *in vivo* 曝露レベルのジクロロ酢酸は遺伝毒性を生じるかもしれないと推測するのが妥当と考える。より低用量で遺伝毒性があるかどうかは不明である」と結論している。

飲料水の消毒副成物の遺伝毒性や発がん性についての最近のレビュー論文は、下記表 24、表 25 と同様のデータから、ジクロロ酢酸の変異原性は高濃度でのみ見られる弱いものであり、発がんに主要な役割を担っていないと思われると報告している（参照 64）。

a.　*in vitro* 試験

Salmonella typhimurium を用いた復帰突然変異試験では陽性結果と陰性結果が混在しており、明確な再現性が得られていない。細菌を用いた複数の DNA 損傷試験では陽性であるが、培養細胞を用いた DNA 損傷試験（コメットアッセイ、DNA 鎖切断試験）では陰性である。マウスリンパ腫細胞での変異原性試験結果には陰性の報告と弱い陽性の報告があり一貫性がない。CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験は陰性である。

表 24　ジクロロ酢酸 *in vitro* 遺伝毒性試験結果（参照 6 を改変）

試験の種類	対象	試験結果	備考	著者名、発行年

		代謝 活性有	代謝 活性無		
原核生物：					
DNA 損傷試験	*S. typhimurium* TA1535（umu 試験）	＋	－	58.5 μg/mL	Ono et al., 1991
	E. coli PQ37（SOS 試験）	－	＋	500 μg/mL	Giller et al., 1997
Λﾌﾟﾛﾌｧｰｼﾞ誘発試験	*E. coli* WP2	＋	＋	2,500 μg/mL	参照 65
復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TS24 、 TA2332 、 TA1950	－	－	31,000 μg/mL	Waskell, 1978
	S. typhimurium TA100	－	－		Fox et al., 1996（参照 79） Herbert et al., 1980 Matsuda et al., 1991
		＋	＋	1 μg/mL 100～7,500 μg/mL	参照 65 Giller et al., 1997 参照 66
		－	＋		参照 48
	S. typhimurium TA1535	－	－		Fox et al., 1996（参照 79） Herbert et al., 1980
		－	＋		参照 48
	S. typhimurium TA1537、TA1538	－	－		Fox et al., 1996（参照 79） Herbert et al., 1980
	S. typhimurium TA98	－	－		Fox et al., 1996（参照 79） 参照 48
		＋	＋	1～10 μg/plate	Herbert et al., 1980
		－	＋		参照 66
	S. typhimurium RSJ100	－	＋		参照 66
	E. coli WP2uvrA	－	－		Fox et al., 1996（参照 79）
真核生物：					
DNA 鎖切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球	No data	－ － －		Chang et al., 1992
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO 細胞	No data	－		参照 67
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK+/-	－	－		Fox et al., 1996（参照 79）
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK+/-	No data	± ＋ －	突然変異 染色体異常（800 mg/mL） 小核誘発	Harrington-Brock et al., 1998
染色体異常試験	Chinese hamster ovary（CHO）細胞	－	－		Fox et al., 1996（参照 79）

＋：陽性、－：陰性、±：弱い陽性

b. *in vivo* 試験

マウス末梢血を用いた小核試験では、最高用量の 3.5 g/L、9 日間投与で弱い増加が見られたが、28 日間投与では陰性であった。同時に行われたコメットアッセイでは 28 日間投与でも DNA 損傷性は検出されなかった（参照 80）。Fox ら（参照 79）によるラットを用いた小核試験は陰性であった。また、NTP で実施された Tg.AC マウス（v-H-ras）、p53 欠損マウスを含むマウス小核試験でも陰性と報告されている（参照 48）。マウス又はラットを用いた DNA 鎖切断試験、マウス DNA 中の 8-OHdG（8-hydroxydeoxyguanosine）生成試験では、陽性、陰性の相反する結果が報告されている。

Big Blue トランスジェニックマウスの肝細胞における遺伝子変異試験では、最高用量の 3.5 g/L、60 週間投与で 2 倍ほどの増加が見られているが、40 週間および 10 週間投与では陰性であった（参照 81）。

表 25　ジクロロ酢酸 *in vivo* 遺伝毒性試験結果（参照 6 を改変）

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
小核試験	マウス（末梢血）	±（3.5 g/L、9 日間飲水投与） －（3.5 g/L、28 日間飲水投与）	Fuscoe et al., 1996（参照 80）
	ラット（骨髄）	－	Fox et al., 1996（参照 79）
	Tg.AC ヘミ接合マウス（雌雄） 末梢血赤血球	－(26 週間経皮投与､飲水投与)	参照 48
	P53 (+/-) マウス（雌雄） 末梢血赤血球	－（26 週間飲水投与）	
	B6C3F$_1$ 系マウス(雌雄) 末梢血赤血球	－（雄；3 ヶ月飲水投与）	
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	マウス白血球	－（3.5 g/L、28 日間飲水投与）	Fuscoe et al., 1996（参照 80）
	マウス肝臓、脾臓、胃、十二指腸上皮細胞 ラット肝臓	－	Chang et al., 1992
	マウス肝臓 ラット肝臓	＋ ＋	Nelson & Bull, 1988 Nelson et al., 1989
8-OHdG 形成	マウス	＋	Austin et al., 1996
	マウス（B6C3F$_1$ 系、雄）	－	参照 39
遺伝子突然変異試験	トランスジェニックマウス（Big Blue）肝臓	＋（3.5 g/L、60 週間飲水投与） －（3.5 g/L、10・40 週間飲水投与） －（1.0 g/L、10・40・60 週間飲水投与）	Leavitt et al., 1997（参照 81）

＋：陽性、－：陰性、±：弱い陽性

（3）ヒトへの影響

ジクロロ酢酸は乳酸アシドーシス、糖尿病、家族性高脂血症の患者の治療薬として使用されている。

先天性乳酸アシドーシスの治療目的でジクロロ酢酸（25～50 mg/kg 体重/日）を最長 5 年間､経口あるいは経静脈投与されたヒトにおいて､鎮静作用（患者の 50%）、可逆的な（投薬中止後 6 か月以内に完全に回復）末梢神経障害（3 例）が見られた。また、ジクロロ酢酸（25～75 mg/kg 体重/日）を数ヶ月間経口投与された先天性乳酸アシドーシスの子供で、血清中のアミノ基転移酵素の増加（2 倍）が見られた（参照 14、68）。

糖尿病あるいは高脂血症の治療目的でジクロロ酢酸（3～4 g/日：体重 70 kg を仮定すると 43～57 mg/kg 体重/日相当）を 6～7 日間経口投与された患者の一部に、軽い鎮静作用、空腹時血糖値の有意な低下、血漿中の乳酸及びアラニンの減少、血漿コレステロール値の低下、尿酸排泄の減少及びそれに伴う血中尿酸値の増加がみられたが、症状は一般的に可逆的であった（参照 69）。

高脂血症の治療のためジクロロ酢酸塩（50 mg/kg 体重/日）を 1 週間投与され、その後別の薬剤の投与に切り替えたがコレステロール値が増加したため再度ジクロロ酢酸塩を投与されることになった 21 歳男性の症例報告がある。患者は 16 週後に四肢の指のうずきを訴え、身体検査で顔及び指のわずかな筋力低下、深部腱反射の低下又は消失、下肢筋肉群の筋力低下（遠位筋で顕著）が、また筋電計による検査で足の筋肉の脱神経性変化、両後部脛骨神経の伝導速度の軽度の遅延が認められた。これらの観察された末梢神経障害は投薬中止 6 か月後には回復した（参照 70）。

なお、WHO 等の諸機関では、これらヒトでの研究は病気を有する患者を対象にしているため、健康なヒト集団での影響を判断するには適切でない（参照 5）としている。

最近の同様の試験としては、A3243G 遺伝子変異を有する MELAS（ミトコンドリア筋症、脳症、乳酸アシドーシス、脳卒中様発作）患者 30 人にジクロロ酢酸塩（25 mg/kg 体重/日）を 3 年間経口投与した無作為化二重盲検プラセボ対照交差試験で、末梢神経毒性（四肢末端部の知覚異常や無感覚、亜急性歩行障害等の臨床症状、神経伝導の変化）がみられたとの報告（参照 71）、先天性乳酸アシドーシスの子供を対象とした疫学試験（参照 72、73）等がある。

生殖毒性については、ジクロロ酢酸を含むハロ酢酸及びトリハロメタンによる母親の飲水曝露が出生時体重や子宮内での成長等に及ぼす影響について調べた後ろ向きコホート研究がある。対象は、米国アリゾナ州の 3 つの水処理施設のどれかから水の供給を受けている地域に 1998 年 1 月から 2003 年 3 月までの間に居住していた母親からの全出生児及び死亡胎児 48,119 例で、曝露量は水処理施設による 1998 年から 2002 年の間の測定値から推定された。妊娠後期に 8 μg/L 以上のジクロロ酢酸を含む水を摂取していた母親において、子宮内発育遅延のリスクが増大し（オッズ比 1.28； 95%信頼区間 1.08～1.51）、妊娠 37～40 週のリスクが最大であった（オッズ比 1.27； 95%信頼区間 1.02～1.59）。この結果から著者らは、ジクロロ酢酸による胎児発育への影響の臨界期は妊娠 37～40 週であることが示唆されるとしている（参照 74）。水の消毒副成物による曝露と生殖毒性の関連についての後ろ向きコホート研究は米国マサチューセッツ州の出生児についても行われてい

るが、ジクロロ酢酸の曝露（平均 15 μg/L、最大 24 μg/L）と出生時体重、妊娠期間、早産とに関連は見られていない（参照 75）。

カナダのオンタリオ州ノバスコシアのある地域に 1999 年～2001 年の間、少なくとも妊娠 5 ヶ月まで住んでおり、そこで死産した 112 例及び生児を出生した 398 例（無作為抽出）の母親を対象に、症例対照研究が行われた。これらの母親には家庭、職場での飲水量や水を使った行動について電話でのインタビューが実施された。公共水道を使っている母親についてはその地域の水道水サンプルを収集しジクロロ酢酸等への曝露量を推定した結果、症例、対照ともに 10%以上のヒトが家庭の水を介して 30 μg/L を超えるジクロロ酢酸に曝露されていた。ロジスティック回帰分析を用いて相対危険度（オッズ比）、95%信頼区間を計算した結果、中用量曝露群の相対危険度が 1.99（95%信頼区間 1.05～3.76）で死産リスクとの関連がみられたが、これを総トリハロメタン曝露で補正すると相対危険度が 1.45（95%信頼区間 0.72～2.91）となり、関連はみられなかった（参照 76）。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

グループ2B：ヒトに対して発がんの可能性がある（possibly carcinogenic to humans）。

ジクロロ酢酸は、実験動物での十分な発がんの証拠（sufficient evidence）があるがヒトでの発がんデータは不十分である（参照8）。

なお、IARCは1995年の時点ではヒトへの発がん性の十分な証拠が得られていないためにグループ3（ヒトへの発がん性について分類できない）としていたが、2002年にさらに多くのジクロロ酢酸のデータの見直しを行い、グループ2Bに改めた。新しいデータとして、マウス（参照33、44、45、47）及びラット（参照49）を用いた飲水投与試験で肝腫瘍が認められたことが記載されている。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（参照 3、参照 4）および第 3 版根拠文書（参照 5）

ジクロロ酢酸のラット、マウスでの発がん性は多数の研究で観察されている。遺伝毒性については、特に低用量では、結論を出すにはデータが不充分と考えられる。

雄のマウスでの腫瘍発生頻度に関するデータ（参照 33）を、ジクロロ酢酸の発がんリスクの定量に使用する。ジクロロ酢酸（0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）に 2 年間曝露された雄 $B6C3F_1$ 系マウスの肝細胞癌及び腺腫の値を米国 EPA のベンチマークドースソフトウェア（version 1.3.1）に当てはめて $BMDL_{10}$ を推算し、線形多段階モデルを用いて算出された傾斜係数（SF）は、0.0075 (mg/kg 体重/日)$^{-1}$ である。ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定すると、過剰生涯発がんリスクが 10^{-4}、10^{-5}、10^{-6} の場合の飲料水中のジクロロ酢酸濃度は、それぞれ 400、40、4 μg/L である。ガイドライン値は、10^{-5} 過剰発がんリスクに対応する 40 μg/L である。しかし、水を適切に消毒処理した場合、ジクロロ酢酸を 40 μg/L 未満に維持することはできないと思われるため、ガイドライン値は暫定的に 50 μg/L とする。

WHO によるジクロロ酢酸の TDI リスク評価

根拠	NOAEL	不確実係数	TDI
マウスの 75 週間飲水投与試験 肝臓影響（相対重量増加）	7.6 mg/kg 体重/日	1,000 10（種間差）×10（種内差）×10 （発がんの可能性）	7.6 μg/kg 体重/日

本報告記）引用元は記載されていないが、データから DeAngelo ら（1991）（参照 43）が引用文献と思われる。なお、この試験で用いられているのはジクロロ酢酸塩（dichloroacetate）である。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 6）

EPA／IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口参照用量（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

EPA／IRIS による経口 RfD 算出（参照 6）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
精巣、大脳、肝臓の傷害 イヌ亜急性経口投与 （参照 42）	NOAEL： なし LOAEL： 12.5 mg/kg 体重/日	3,000 （10×3×10×3×3）**	1	4×10^{-3} mg/kg 体重/日

*この試験データからベンチマークドース法を用いて分析した結果は NOAEL/LOAEL 法を用いた分析より信頼性が低いと考えられた。

**個体差: 10×種差: 3×LOAEL 使用: 10×生涯より短い試験のデータ: 3×データベース不足: 3

本報告記）データベース不足については、多世代生殖毒性試験及び発達神経毒性試験がないが、動物の亜慢性や生涯曝露試験、ヒトで薬剤として使われた 25 年以上の経験等の情報があることから、UF を 3 としている。種差については、①イヌでは試験期間中に死亡が見られたがヒトでは投与に関連した死亡はないこと、②イヌは感受性が高いと推測されること（代謝がヒトやげっ歯類に比べて遅い）、③GSTZ の構造は種間でよく保存されており、ヒトとイヌの代謝の違いに寄与しなさそうであること等から、UF をデフォルトの 10 から減じて 3 としている。個人差については、GSTZ 遺伝子の変異がヒトで広く見られ、ジクロロ酢酸の血中クリアランスが遅れるヒトの存在が推測されるため、UF 値を 10 のままとしている。

この試験は上手く計画され適切な評価指標を用いているため、信頼性は高い。しかしヒトとイヌの代謝を比較したデータはなく、また毒性が親化合物によるものなのか、それとも代謝産物によるものか等がまだ明確ではない。全体的な研究の包括性ではなくその質から、データベースの信頼性は中等度と考えられる。以上より、RfD の信頼性は中等度である。

② 発がん性

a. 発がん性分類

EPA はジクロロ酢酸が発がん物質であることを示すヒトのデータはないとしている。しかし、最低 2 つの実験動物種においてジクロロ酢酸が発がん物質であると結論するに十分な証拠がある。雌雄マウス及び雄ラットにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は統計学的に有意であり、用量依存的である。ラット及びマウスにおいて、肝細胞腺腫や肝細胞癌への移行が予想される大型の変異肝細胞巣（LFCA：以前は過形成結節 hyperplastic nodules と呼ばれていた所見）が増加した。さらに、以下のような支持情報がある。

（a）別個のいくつかの試験においておよそ同等の用量で陽性結果が一貫して得られている。

（b）2 種の動物で腫瘍形成部位が一致している。

（c）腫瘍の発生頻度と個体あたりの腫瘍発生個数に用量反応関係があることを示す明確な証拠がある。

（d）肝細胞癌にいたる増殖性病変の多様な形態像から、腫瘍は明らかに複数の

肝細胞系統から発生していると推測され[8]、作用機序が一つであることを支持する明確なデータがない。

従って、ジクロロ酢酸はヒトに対して発がん性がありそうな物質（likely to be a carcinogen in humans）であると EPA は考える。

なお、EPA（参照 6）は、1996 年にジクロロ酢酸の発がん性の証拠の重みづけについてのレビューを公表した。このレビューでは、EPA の発がん性物質リスク評価指針（1986）に従い、ジクロロ酢酸をグループ B2（恐らくヒトに対して発がん性のある物質（probable human carcinogen））に分類した。

b. 経口曝露によるリスク評価

EPA はジクロロ酢酸による過剰発がんリスクを、ベンチマークドース法で多段階モデルを用いて算出した $BMDL_{10}$ から直線外挿法により推定した。用量-反応評価は DeAngelo ら（参照 33）による雄 $B6C3F_1$ 系マウスの飲水投与試験における肝臓腺腫及び肝細胞癌の発生頻度データに基づき行われた。この際、最高用量が最大耐量に近かったためこの群のデータを除外し、その他の用量についてはマウスへの投与量を基に、ヒトに対して毒性学的に等しいとみなせる用量を算出して用いた。その結果、当該物質に体重 1 kg あたり 1 mg の用量で生涯にわたり経口曝露したときにこの曝露に関係してがんが生じるリスク（経口傾斜係数（Oral Slope Factor）、高い方の 95%信頼限界で表す）は 0.05 となった。

この値に基づき、成人体重を 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水ユニットリスク（当該物質を 1 L あたり 1 μg 含む飲料水を生涯にわたり摂取するときの過剰発がんリスク）を算出したところ、1.4×10^{-6} となる。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになる。

・経口傾斜係数：　$0.05\ (mg/kg\ 体重/日)^{-1}$

・飲料水ユニットリスク：　1.4×10^{-6} μg/L

特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度（95%上限値）

リスクレベル	濃度
10^{-4}（1／10,000）	70 μg/L
10^{-5}（1／100,000）	7.0 μg/L
10^{-6}（1／1,000,000）	0.7 μg/L

〔参考〕

Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic Acid（参照 7）

① 非発がん性の Health Advisory（HA）値

[8] 原文 ”apparent development of tumors from more than one hepatic cell line”より意訳。

HA ＝（NOAEL又はLOAEL×体重）／（不確実係数×飲水量）で算出。

a. 10 日間の HA

Parrish ら(参照 39)のマウスにおける 3 週間飲水投与試験の NOAEL 25 mg/kg 体重/日（エンドポイントは体重変化を伴わない肝重量増加）を用い、体重 10 kg の子供が 1 L/日飲水する場合を仮定し、不確実係数を 100（種差 10×個人差 10）として、HA は 2.5 mg/L（約 3 mg/L）と算出された。

この HA 値は、Linder ら（参照 60）のラットにおける 14 日間経口投与試験で観察された精子毒性（NOAEL 18 mg/kg 体重/日）を成人で生じさせないためにも適切な値である。また、この HA 値を 1 日間の HA としても用いる。

b. 長期間の HA

Cicmanec ら（参照 42）のイヌにおける 90 日間経口投与試験の LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日（エンドポイントは肝臓、精巣、脳への影響）を用い、体重 10 kg の子供が 1 L/日飲水する場合と体重 70 kg の大人が 2 L/日飲水する場合を仮定し、不確実係数を 1,000 (LOAEL から NOAEL の外挿 10×個人差 10×種差 3×データ不足 3）として HA が算出された（不確実係数の詳細については、EPA（参照 6）の RfD 推定を参照）。その結果、子供の HA は 0.125 mg/L（約 0.1 mg/L）、大人の HA は 0.44 mg/L（約 0.4 mg/L）と推定された。

Cicmanec ら（参照 42）のデータの選択は、Moser ら（参照 40）のラットにおける 13 週間飲水投与試験の LOAEL 16 mg/kg 体重/日 (エンドポイントは歩行障害）より低値であること等からも適切と思われる。

なお、高用量の飲水投与によりラット、マウスで肝細胞癌を生じることが示唆されているため、生涯の HA については算出しなかった。

EPA によるジクロロ酢酸の Health Advisory (HA) 値

1日間のHA	10日間のHA	長期間のHA	
		子供	大人
3 mg/L	3 mg/L	0.1 mg/L	0.4 mg/L

② 飲料水等値 (Drinking Water Equivalent Level ; DWEL)

DWEL ＝（RfD×体重）／飲水量で算出。

RfD 0.004 mg/kg体重/日（上記EPA/IRIS①参照）を用い、体重70 kg、飲水量2 L/日を仮定すると、DWELは0.14 mg/L（約0.1 mg/L）と算出された。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

1995 年の IARC の評価では、ジクロロ酢酸は Group3（ヒト発がん性物質として分類できない）に分類されている。平成 10 年の専門員会の評価では DeAngelo ら（1996）の研究に基づいて、肝細胞がん及び肝細胞腺腫の発生率増加を根拠に、肝発がんの NOAEL は 3.6 mg/kg 体重/日、不確実係数は 1,000（種内差及び種間差に

対して 100、発がん性の可能性について 10）とし、TDI は 0.0036 mg/kg 体重/日と算定された。

その後、DeAngelo らによって設定用量数を増やして、肝発がん性の用量依存性を解析した報告がなされた。それによると、雄 $B6C3F_1$ マウス（用量ごとに 46～88 匹）に、飲水中のジクロロ酢酸を 0、0.05、0.5、1.0、2.0、3.5 g/L の濃度（約 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日）で 90～100 週間与え、肝細胞癌の増加が 1.0 g/L 以上の群において有意に認められ、その発生率はそれぞれ、71%（168 mg/kg 体重/日群）、95%（315 mg/kg 体重/日群）、100%（429 mg/kg 体重/日群）であった。動物個体ごとの癌の数は全投与群で用量依存的に有意に増加し、その数は 0、8、84、168、315、429 mg/kg 体重/日でそれぞれ 0.28、0.68、1.29、2.47、2.90 であった。また、肝臓のペルオキシソームの増殖は腫瘍反応とは関係のないと考えられた。この試験においては、肝発がん性に対する NOAEL は得られていない。

依然、発がん性のメカニズムとして、遺伝子障害性の関与について、現時点では、十分な知見が集積されていないが、安全側に立った評価を行う観点から、遺伝子障害性があると仮定して評価値の算定を行うことが適切であると考えられる。

従って、DeAngelo ら（1999）の報告が、より用量相関解析を行うのに適していると考えられ、この報告に基づく 10^{-5} 発がんリスク相当する VSD は 1.43 μg/kg 体重/日と算定される。

体重 50 kg のヒトが 1 日 2 L 飲むと仮定すると、評価値は 0.04 mg/L（≒0.03575 mg/L）と計算される。

３．曝露状況

平成 19 年度水道統計におけるジクロロ酢酸の水道水の検出状況（表 26）は、原水において、最高検出値は、水道法水質基準値（0.04 mg/L）の 20%超過～30%以下で 3 箇所にみられ、基準値の 10%超過～20%以下が 25 箇所にみられたが、それ以外は全て（336/364 地点）10%以下であった。一方、浄水においては、最高検出値は、水質基準値の 60%超過～70%以下で 1 箇所みられ、水質基準値の 10%超過～60％以下が 739 箇所みられたが、多くの箇所で水質基準値の 10％以下（5,114/5,854 地点）であった。

表 26　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 78）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過20%以下	20%超過30%以下	30%超過40%以下	40%超過50%以下	50%超過60%以下	60%超過70%以下	70%超過80%以下	80%超過90%以下	90%超過100%以下	100%超過
			～0.004 (mg/L)	～0.008 (mg/L)	～0.012 (mg/L)	～0.016 (mg/L)	～0.020 (mg/L)	～0.024 (mg/L)	～0.028 (mg/L)	～0.032 (mg/L)	～0.036 (mg/L)	～0.040 (mg/L)	0.041 (mg/L)～
原水	全体	364	336	25	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	81	81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	112	111	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	156	129	24	3	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,854	5,114	562	140	22	11	4	1	0	0	0	0
	表流水	1,033	775	192	50	11	5	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	304	207	59	25	5	4	4	0	0	0	0	0
	地下水	3,206	3,059	116	30	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,311	1,073	195	35	5	2	0	1	0	0	0	0

（平成 19 年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

非発がん毒性に関しては、ラットの 100 週間飲水投与試験において精巣重量増加、肝臓の病理組織学的変化が認められなかった NOAEL 3.6 mg/kg 体重/日が、各試験から得られた無毒性量の最小値であった。しかしこの試験は、精巣重量増加が組織学的変化を伴っていないこと、設定された用量群が少なく、かつ高用量群の投与濃度は最大耐容量を超えること等から、信頼性に欠ける。また、マウスの 60 週間飲水投与試験における肝重量増加に基づく NOAEL 7.6 mg/kg 体重/日は、肝腫瘍の誘発に伴う影響である可能性があり、非発がん毒性の耐容一日摂取量（TDI）試算の根拠とするのは不適当と思われる。そこで、次に低い用量で認められた、イヌの 90 日間経口投与試験における肝臓及び脳白質有髄線維の空胞変性、膵炎、精巣変性等に基づく LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を根拠に、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性からの外挿及び LOAEL 使用 10）を適用して、ジクロロ酢酸の非発がん毒性に関する TDI を、12.5 μg/kg 体重/日と試算した。

発がん性については、肝腫瘍の発生頻度増加がラット及びマウスにおける複数の経口投与試験で見られた。また、遺伝子改変マウスにおける経口投与試験で肺腺腫の発生頻度増加が見られた。ヒトでの発がんに関するデータはないが、実験動物については十分な発がん性の証拠が得られているとして、IARC はグループ 2B、EPA はグループ B2、ACGIH は A3 に分類している。

遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験では陽性と陰性の報告があり、再現性のある結論は得られていない。また、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験でも異なる結果が報告されている。*in vivo* 試験において、マウス小核試験では弱陽性の報告が一つあるが、コメットアッセイでの DNA 損傷性は検出されていない。他のマウスおよびラットにおける小核試験では陰性と報告されている。トランスジェニックマウス肝臓の遺伝子突然変異試験では、最高用量で 60 週間投与した場合に弱い増加が認められているが、10 週、および 40 週間投与では突然変異は検出されていない。したがって 60 週間投与で見られた突然変異の増加が発がんの引き金になっているとは考えがたい。このようにジクロロ酢酸の遺伝毒性については一貫した結果は得られていないため、現時点での判断は困難であるが、発がんに遺伝毒性が関与している可能性は少ないと考えられる。

上記のことから、ジクロロ酢酸の肝発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実と考えられ、数理モデルによる発がんリスクと TDI の試算を行った。マウスの発がん性試験（参照 33）における肝細胞癌の用量-反応データに基づき、ベンチマークドース法で多段階モデルを用いて算出した $BMDL_{10}$（12.9 mg/kg 体重/日）から直線外挿法により推定した当該物質の発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク）は 7.7×10^{-3}/(mg/kg 体重/日)となった。また、この $BMDL_{10}$ を NOAEL の代わりに用い、不確実係数 1,000（種差、個体差、発がん性に対して各 10）を適用して、ジクロロ酢酸の発がん性に関する TDI は、12.9 μg/kg 体重/日と試算された。

表 27　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス B6C3F1 系 雄 12	14 日間飲水投与	肝重量増加、肝細胞の肥大・限局性壊死（250-）	75[E]※1		
②	マウス B6C3F1 系 雄	3 週間／10 週間飲水投与	肝重量増加（125-）	25[E]	125[E]	EPA が 10 日間 HA 算出に使用。
③	ラット F344 系、LE 系 雄 9-18	13 週間飲水投与	歩行異常（16-） 肢の握力低下（88-）振戦、筋弛緩、瞳孔反射の阻害、自発運動低下、立ち直り反射阻害（173）		16[E]	
④	ラット SD 系 雌雄各 10	3 ヶ月間強制経口投与	脳白質有髄域の空胞変性、後肢の麻痺、頻尿（125-）		125[W]	
⑤	イヌ ビーグル 雌雄各 5	90 日間カプセル経口投与	肝重量増加、結膜炎、肝臓の空胞変性、膵臓の慢性炎症、脳白質有髄線維の空胞変性、精巣の変性（12.5-） 肝臓の炎症（39.5-）呼吸困難、後肢の麻痺、Hb 値低下（72）		12.5[A,E]	EPA(IRIS)の経口 RfD 算出に用いられたデータ。
慢⑥	マウス B6C3F1 系 雄 50	60 週間／75 週間飲水投与	肝重量増加（77-） 体重減少（410-） 腎重量増加（410） 肝腫瘍の発生頻度及び動物一匹あたり発生個数の増加（410-）	非腫瘍性病変；7.6[A] 腫瘍性病変；77		WHO が TDI 算出に用いたと思われるデータ。
⑦	マウス B6C3F1 系 雄 35-71	100 週間飲水投与	肝重量増加（84-） 肝臓の壊死（168-） 動物あたりの肝細胞癌発生個数増加（8-） 肝細胞癌発生頻度増加（168-）	非腫瘍性病変；84[A]		WHO、EPA(IRIS)が発がん評価に使用したデータ。
⑧	マウス B6C3F1 系 雌 40-90	82 週間飲水投与	肝の腺腫及び変異肝細胞巣増加（115-） 肝細胞癌増加（330）	40	115	
⑨	マウス B6C3F1 系 雄 20	52 週間飲水投与	肝腫瘍増加（0.5 g/L-）			
⑩	マウス B6C3F1 系 雌 25	104 週間飲水投与	体重減少、肝相対重量増加、肝細胞癌の発生頻度及び動物一匹あたり発生個数の増加（438 mg/kg/日）	94 mg/kg/日	438 mg/kg/日	
⑪	マウス Tg.AC ヘミ接合 雌雄 10-15	26 週間／41 週間飲水投与	肺腺腫の増加（150-）、肝細胞空胞変性の増加（75-）、肺腺癌（100-）	腫瘍性病変；75	腫瘍性病変；150 非腫瘍性病変；75	

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
⑫	ラット F344 系 雄 60	100 週間／103 週間飲水投与	不可逆的な末梢神経障害（139） 精巣重量の僅かな増加（40.2） 肝腫瘍増加（40.2-）	3.6[E]	40.2[E]	
生⑬	ラット LE 系 雌 19-21	妊娠 6-15 日に経口投与	親動物:肝重量増加(14-) 体重増加抑制、肝臓・腎臓・脾臓の腫大（140-） 腎臓・脾臓の重量増加（400－） 仔：軟組織の奇形増加（140-） 体重・頭殿長減少、心奇形増加（400-） 外表奇形増加（1400-） 一腹当たり着床後胚損失率増加（900-） 一腹当たり生存胎児数減少（2400）	親動物：14[E,W] 発生毒性：14[E,W]	親動物：140[E,W] 発生毒性：140[E,W]	
⑭	ラット SD 系 雄 8	14 日間経口投与	排精の遅れ、異型の残余体形成（54-） 精子数減少、融合精子数増加、精子形態異常、運動精子の割合減少(160-) 精巣上体重量減少、精子頭部・先体の変形（480-）	18[E]	54[E]	
⑮	ラット LE 系 雄 18-19	10 週間強制経口投与	包皮腺・精巣上体の重量減少（31.25-） 運動精子比率の減少、精子の運動性への影響、精巣上体の精子数減少、排精障害（62.5-） 前立腺･精嚢の重量減少、受精率低下(有意差なし)（125）		31.25[E]	
⑯	ラット SD 系 雌雄各 10	3 ヶ月間強制経口投与	雄：精上皮の変性、精巣の合胞体巨細胞形成（500-） 無精子症（2000）	125	500	
⑰	イヌ ビーグル 雌雄各 3-4	13 週間強制経口投与	雄：前立腺の萎縮、精上皮の変性、ライディッヒ細胞の空胞変性、合胞体巨細胞形成（50-）		50[E]	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[E]：US EPA、[W]：WHO、無印：本報告
※1； ACGIH（参照 9）は、異なる方法で水中濃度からの投与量を推定し、NOAEL を 60 mg/kg 体重/日としている。

＜参照＞

1 厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会．2003

2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 World Health Organization(WHO). Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition, vol.1, 2006

4 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

5 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 2005

6 US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS). Dichloroacetic acid (CASRN 79-43-6). Toxicological Review of Dichloroacetic acid (EPA 635/R-03/007). 2003

7 US EPA. Drinking Water Addendum to the IRIS Toxicological Review of Dichloroacetic Acid. EPA 822-R-05-009, 2005

8 International Agency for Research on Cancer（IARC）. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, volume 84: Some Drinking water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. 2004

9 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the threshold limit values for chemical substances; Dichloroacetic acid. 2005

10 James MO, Yan Z, Cornett R, Jayanti VMKM, Henderson GN, Davydova N et al. Pharmacokinetics and metabolism of [14C]dichloroacetate in male Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as urinary metabolites of dichloroacetate. Drug metabolism and disposition: The Biological Fate of Chemicals 1998; 26(11): 1134-43

11 Stacpoole PW. Dichloracetate derivatives. Metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. Life Sciences 1987; 41: 2167-2176

12 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1999; 158(2): 103-114

13 Kim H and Weisel CP. Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 1998; 8(4): 555-575

14 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, James MO. Clinical pharmacology and toxicology of dichloracetate. Environmental Health Perspectives 1998a; 106(Suppl. 4): 989-994

15 Evans OB. Dichloroacetate tissue concentration and its relationship to hypolactatemia and pyruvate dehydrogenase activity by dichloroacetate. Biochemical Pharmacology 1982; 31: 3124-3126

16 Lin EL, Mattox JK, Daniel FB. Tissue distribution , excretion, and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. Journal of Toxicology and Environmental Health 1993; 38(1): 19-32

17 Smith MK, Weller E, Chinchilli V, Read EJ, Christ SA, Randall JL, Kavlock RJ. Statistical analysis of a developmental toxicity interaction study. Teratology 1992; 118: 488-489

18 Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase Zeta catalyzes the oxygenation of the carcinogen DCA to glyoxylic acid. Biochemistry Journal 1998a; 331(2): 371-374

19 Tong Z, Board PG, Anders MW. Glutathione transferase zeta-catalyzed biotransformation of dichloroacetic acid and other alpha-haloacids. Chemical research in toxicology 1998b; 11: 1332-1338

20 Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. Metabolism 1989; 38(11): 1124-1144

21 Lukas G, Vyas KH, Brindle SD, Le Sher AR, Wagner WE Jr. Biological disposition of sodium dichloroacetate in animals and humans after intravenous administration. Journal of Pharmacology Science 1980; 69(4): 419-421

22 Jia M, Coats B, Chadha M, Frentzen B, Perez-Rodriguez J, Chadik PA et al. Human kinetics of orally and intravenously administered low-dose 1,2-(13)C-dichloroacetate. Journal of Clinical Pharmacology 2006; 46(12): 1449-1459

23 Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA, Levine F, Nyhan WL, Loupis-Geller A et al. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. Molecular Genetics and Metabolism. 2004; 83(1-2): 138-149

24 James MO, Cornett RZ, Yan Z, Henderson GN, Stacpoole PW. Glutathione-dependent conversion to glyoxylate, a major pathway of DCA biotransformation in hepatic cytosol from humans and rats, is reduced in DCA-treated rats. Drug Metabolism and Disposition 1997; 25(11): 1223-1227

25 Guo X, Dixit V, Liu H, Shroads AL, Henderson GN, James MO et al. Inhibition and recovery of rat hepatic glutathione S-transferase zeta and alteration of tyrosine metabolism following dichloroacetate exposure and withdrawal. Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals 2006; 34(1): 36-42

26 Shroads AL, Guo X, Dixit V, Liu HP, James MO, Stacpoole PW. Age-dependent kinetics and metabolism of dichloroacetate: possible relevance to toxicity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008; 324(3): 1163-1171

27 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ. Dichloroacetate toxicokinetics and disruption of tyrosine catabolism in B6C3F_1 mice: dose-response relationships and age as a modifying factor. Toxicology 2002; 173(3): 229-247

28 Cornett R, James MO, Henderson GN, Cheung J, Shroads AL, Stacpoole PW. Inhibition of glutathione S-transferase and tyrosine metabolism by dichloroacetate: A potential unifying mechanism for its altered biotransformation and toxicity. Biochemical and Biophysical Research Communications 1999; 262: 752-756

29 Gonzalez-Leon A, Schultz IR, Bull JR. Pharmacokinetics and metabolism of DCA in the F344 rat after prior administration in drinking. Toxicology and Applied Pharmacology 1997; 146: 189-195

30 Schultz IR, Shangraw RE. Effect of short-term drinking water exposure to dichloroacetate on its pharmacokinetics and oral bioavailability in human volunteers: a stable isotope study. Toxicological Sciences 2006; 92(1): 42-50

31 Keys DA, Schultz IR, Mahle DA, Fisher JW. A quantitative description of suicide inhibition of dichloroacetic acid in rats and mice. Toxicological Sciences 2004; 82(2): 381-393

32 Li T, Schultz I, Keys DA, Campbell JL, Fisher JW. Quantitative evaluation of dichloroacetic acid kinetics in human - a physiologically based pharmacokinetic modeling investigation. Toxicology 2008; 245(1-2): 35-48

33 DeAngelo AB, George MH, House DE. Hepatocarcinogenicity in the male $B6C3F_1$ mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. Journal of Toxicology and Environmental Health 1999; 58(8): 485-507

34 Michal G (ed.), Biochemical Pathways. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1999（入手不可）

35 Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO. The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 1941; 23: 78-82

36 Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS. Range-finding toxicity data: List IV. American Medical Association Archives, Industrial Hygiene and Occupational Medicine 1951; 4: 119-122

37 US EPA. Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. EPA 600/6-87/008. NTIS PB88-179874/AS, 1988

38 Sanchez IM and Bull RJ. Early induction of reparative hyperplasia in $B6C3F_1$ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology 1990; 64: 33-46

39 Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Kinder DH, Bull RJ. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male $B6C3F_1$ mice. Toxicology 1996; 110: 103-111

40 Moser VC, Phillips PM, McDaniel KL, MacPhail RC. Behavioral evaluation of the neurotoxicity produced by dichloroacetic acid in rats. Neurotoxicology and Teratology 1999; 21(6): 719-731

41 Katz R, Tai CN, Diener RM, McConnell RF, Semonick DE. Dichloroacetate, sodium: 3-Month oral toxicity studies in rats and dogs. Toxicology and Applied Pharmacology 1981; 57: 273-287

42 Cicmanec JL, Condie LW, Olson GR, Wang SR. 90-Day toxicity study of dichloroacetate in dogs. Fundamental and Applied Toxicology 1991; 17(2): 376-389

43 DeAngelo AB, Daniel FB, Stober JA, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male B6C3F$_1$ mouse. Fundamental and Applied Toxicology 1991; 16: 337-347

44 Pereira MA. Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female B6C3F$_1$ mice. Fundamental and Applied Toxicology 1996; 31: 192-199

45 Bull RJ, Orner GA, Cheng RS, Stillwell L, Stauber AJ, Sasser LB et al. Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. Toxicology and Applied Pharmacology 2002; 182: 55-65

46 Bull RJ, Sasser LB, Lei XC. Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male B6C3F$_1$ mice. Toxicology 2004; 199(2-3): 169-183

47 Schroeder M, DeAngelo AB, Mass MJ. Dichloroacetic acid reduces Ha-ras-codon 61 mutations in liver tumors from female B6C3F$_1$ mice. Carcinogenesis 1997; 18: 1675-1678

48 U.S. National Toxicology Program（NTP）. Toxicology Studies of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Genetically Modified (FVB Tg.AC Hemizygous) Mice (Dermal and Drinking Water Studies) and Carcinogenicity Studies of Dichloroacetic Acid in Genetically Modified [B6.129-*Trp53*^{tm1Brd} (N5) Haploinsufficient] Mice (Drinking Water Studies). 2007

49 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat. Toxicology 1996; 114: 207-221

50 Walgren JL, Kurtz DT, McMillan JM. Lack of direct mitogenic activity of dichloroacetate and trichloroacetate in cultured rat hepatocytes. Toxicology 2005; 211(3): 220-230

51 Carter JH, Carter HW, Deddens JA, Hurst BM, George MH, DeAngelo AB. A 2-year dose-response study of lesion sequences during hepatocellular carcinogenesis in the male B6C3F(1) mouse given the drinking water chemical dichloroacetic acid. Environmental Health Perspectives 2003; 111(1): 53-64

52 Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA. DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in mouse and rat kidney. Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology 2005; 87(2): 344-352

53 Tao L, Kramer PM, Ge R, Pereira MA. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F$_1$ mice. Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology 1998; 43(2): 139-144

54 Pereira MA, Wang W, Kramer PM, Tao L. Prevention by methionine of dichloroacetic acid-induced liver cancer and DNA hypomethylation in mice. Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology 2004; 77(2): 243-248

55 Hassoun EA, and Dey S. Dichloroacetate- and trichloroacetate-induced phagocytic activation and production of oxidative stress in the hepatic tissues of mice after acute exposure.Journal of Biochemical and Molecular Toxicology 2008; 22: 27-34

56 Felitsyn N, Stacpoole PW, Notterpek L. Dichloroacetate causes reversible demyelination in vitro: potential mechanism for its neuropathic effect. Journal of Neurochemistry 2007; 100(2): 429-436

57 U.S. NTP. Abstract for IMM98003: Immunotoxicity of Dichloroacetic Acid (CAS No. 79-43-6) in Female $B6C3F_1$ Mice. 2002

58 Cai P, Boor PJ, Khan MF, Kaphalia BS, Ansari GAS. Immuno- and hepato-toxicity of dichloroacetic acid in MRL+/+ and $B6C3F_1$ mice. Journal of Immunotoxicology 2007; 4: 107-115

59 Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, Eggers JS, Goodyear CD, Macmahon KL et al. Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? International Journal of Toxicology 2006; 25(4): 279-284

60 Linder RE, Klinefelter GR, Strader LF, Suarez JD, Roberts NL. Spermatotoxicity of dichloroacetic acid. Reproductive Toxicology 1997; 11(5): 681-688

61 Toth GP, Kelty KC, George EL, Read EJ, Smith MK. Adverse male reproductive effects following subchronic exposure of rats to sodium dichloroacetate. Fundamental and Applied Toxicology 1992; 19: 57-63

62 Hunter ES 3rd, Blanton MR, Rogers EH, Leonard Mole M, Andrews J, Chernoff N. Short-term exposures to dihaloacetic acids produce dysmorphogenesis in mouse conceptuses in vitro. Reproductive Toxicology 2006; 22(3): 443-448

63 Andrews JE, Nichols HP, Schmid JE, Mole LM, Hunter ES 3rd, Klinefelter GR. Developmental toxicity of mixtures: the water disinfection by-products dichloro-, dibromo- and bromochloro acetic acid in rat embryo culture. Reproductive Toxicology 2004; 19(1): 111-116

64 Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, Demarini DM. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. Mutation Research 2007; 636(1-3): 178-242

65 DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in *E. coli* and mutagenicity and mutation spectra in *Salmonella* TA 100. Mutagenesis 1994; 9: 429-437

66 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ. Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in Salmonella typhimurium. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis 2002; 22(2): 113-128

67 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. Environmental and Molecular Mutagenesis 2002;40(2): 134-142

68 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, Cornett R, James MO. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. Drug Metabolism Reviews 1998b; 30: 499-539

69 Stacpoole PW, Moore GW, Kronauser DM. Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. New England Journal of Medicine 1978; 298: 526-530

70 Stacpoole PW, Moore GW, Kornauser D. Toxicity of chronic dichloroacetate. New England Journal of Medicine 1979; 300: 372 (letter)

71 Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Jhung S, Sano MC, Shungu DC et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. Neurology 2006; 66: 324-330

72 Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch ST, Carney PR, Fennell EM et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. Pediatrics 2006: 117(5); 1519-1531

73 Stacpoole PW, Gilbert LR, Neiberger RE, Carney PR, Valenstein E, Theriaque DW et al. Evaluation of long-term treatment of children with congenital lactic acidosis with dichloroacetate. Pediatrics 2008: 121(5); e1223-e1228

74 Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. Environmental Health Perspectives 2005; 113(12): 1808-1813

75 Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. The effect of disinfection by-products and mutagenic activity on birth weight and gestational duration. Environmental Health Perspectives 2004; 112(8): 920-925

76 King WD, Dodds L, Allen AC, Armson BA, Fell D, Nimrod C. Haloacetic acids in drinking water and risk for stillbirth. Occupational and Environmental Medicine 2005; 62: 124-127

77 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. 1995

78 日本水道協会．水道統計　平成 19 年度版．2007

79 Fox AW, Yang X, Murli H, Lawlor TE, Cifone MA, Reno FE. Absence of mutagenic effects of sodium dichloroacetate. Fundamental and Applied Toxicology. 1996; 32: 87-95

80 Fuscoe JC, Afshari AJ, George MH, DeAngelo AB, Tice RR, Salman T et al. In vivo genotoxicity of dichloroacetic acid evaluation with the mouse peripheral blood micronucleus assay and the single cell gel assay. Environmental and Molecular Mutagenesis. 1996; 27: 1-9

81 Leavitt SA, DeAngelo AB, George MH, Ross JA. Assessment of mutagenicity of dichloroacetic acid in lacI transgenic B6C3F$_1$ mouse liver. Carcinogenesis. 1997; 18(11): 2101-2106

トリクロロ酢酸

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ. 調査対象物質の概要 …… 4
1. 用途 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 化学名 …… 4
4. 分子式 …… 4
5. 分子量 …… 4
6. 構造式 …… 4
7. 物理化学的性状 …… 4
8. 現行規制等 …… 5

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 …… 5
1. 毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 7
(3) ヒトへの影響 …… 22
2. 国際機関等の評価 …… 23
3. 曝露状況 …… 25

Ⅲ. 調査結果のまとめ …… 26

・

・　参照 …… 30

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、トリクロロ酢酸の食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等である。

ヒトにおいては、皮膚のピーリング処置や生殖器いぼへの塗布治療に用いると、紅斑を生じ、圧痛を生じることがあることが報告されている。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験は陰性と判断された。*in vivo* 試験では小核試験で陰性・陽性の相反する結果が報告されているが、陰性のほうがより信頼性が高いと考えられた。また、*in vitro* 試験において DNA との明らかな反応性が検出されていないことを考え合わせると、トリクロロ酢酸が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、トリクロロ酢酸は、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

非発がん毒性について、最も低い用量で見られた影響は、マウスにおける 60 週間飲水投与試験で見られた肝臓の絶対及び相対重量の増加、壊死の増加、パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、及び精細管の変性であり、NOAEL が 8 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に、不確実係数 1,000（個体差及び種差の係数として 100、多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないことについての係数 10）を適用し、トリクロロ酢酸の TDI を 8 μg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

医薬品の原料、除草剤、腐食剤、角質溶解剤、塗装剥離剤、除タンパク剤、生体内タンパク・脂質の分画剤として使用される。

水道においては、ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである（参照 1）。

２．一般名

トリクロロ酢酸

３．化学名

IUPAC

和名：トリクロロ酢酸

英名：2,2,2-trichloroacetic acid

CAS No.：76-03-9

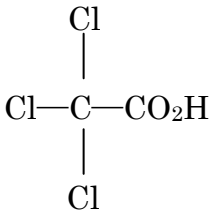
４．分子式

$C_2HCl_3O_2$ / CCl_3COOH

５．分子量

163.4

６．構造式



７．物理化学的性状

刺激臭のある無色で吸湿性の結晶

沸点（℃）：198

融点（℃）：58

密度（g/cm^3）：1.6

水への溶解性：非常によく溶ける

水オクタノール分配係数（log Pow）：1.7

蒸気圧（Pa（51℃））：133

その他（相対蒸気密度（空気＝1））：5.6

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.2
水質管理目標値（mg/L）：なし
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準　　なし
　　労働安全衛生法；作業環境評価基準　なし

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.2（第 3 版）
EU（mg/L）：なし
US EPA（mg/L）：ハロ酢酸類 5 種の和として 0.06（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～7）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

トリクロロ酢酸はラットでは消化管から（参照 8）、ヒトでは経皮及び経口経路の両方で急速に吸収される（参照 9）。

②　分布

経口投与で吸収されたトリクロロ酢酸の血液分析に基づくと、全身の組織へ分布している可能性がある。組織への分布は時間依存性がみられ、^{14}C 標識トリクロロ酢酸のラットへの静脈内投与では、最高濃度は投与後最初の 3 時間に、血漿、腎臓、肝臓の順にみられる。しかし、投与後 24 時間では肝臓の放射活性は血漿のそれ以上となった。肝臓からの排出速度が血漿に比べて低いことを反映していると推測される。他の組織の放射活性は中間レベルにあり、脂肪で最小であった（参照 10）。

ラットへの経口及び静脈内投与では、トリクロロ酢酸は血漿タンパク質とかなりの割合で結合することが明らかであり、血漿から組織へのトリクロロ酢酸の分配に関する重要な決定要因と推察される（参照 9,10,11）。血漿中の未結合比率は 0.53 であり、血液/血漿濃度比 0.76 を考慮すると、血液に分布するトリクロロ酢酸のほとんどは、組織への取込や分布に利用されることが示唆される（参照 8）。*in vitro* によるマウス、ラット、ヒトでのトリクロロ酢酸の血漿結合性の検討によると、ヒ

トでの血漿結合性は、マウスの最大 24 倍、ラットの 2.5 倍であり、ラットでの血漿結合性はマウスの 10 倍としている。*in vitro* の検討ではあるが、血漿結合性の違いが、トリクロロ酢酸がマウスで腫瘍を誘発し、ラットで誘発しない原因の一つと推察される（参照 12）。ヒトの組織におけるトリクロロ酢酸分布を実証する検討はないが、塩素系溶媒や抱水クロラールにヒトが経口曝露された時、血液及び尿中にトリクロロ酢酸がみられることから、これら塩素系物質の代謝物として全身に分布していることを示唆している（参照 5）。

③ 代謝

トリクロロ酢酸は容易には代謝されず、比較的少量のトリクロロ酢酸が肝臓中で代謝される。^{14}C 標識トリクロロ酢酸（20 又は 100 mg/kg 体重）をラット及びマウスに経口投与すると、二酸化炭素、グリオキシル酸、シュウ酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸の生成が認められ、著者らは、トリクロロ酢酸が還元的脱ハロゲン化によりジクロロ酢酸に代謝されるとした（参照 13）。さらに、ジクロロ酢酸が還元的脱ハロゲン化によりクロロ酢酸になり、最終的にチオジグリコール酸となる代謝経路が提案されている（参照 14）。しかし、他の研究者らは、以前の研究はジクロロ酢酸への代謝が過大報告されている可能性があるとしている（参照 15）。^{14}C 標識トリクロロ酢酸のラットへの静脈内投与における、血漿、尿、肝臓ホモジネートの高速液体クロマトグラフィ（HPLC）分析では、シュウ酸、グリオキサル酸、グリコール酸、ジクロロ酢酸はいずれも検出されず、ラットではトリクロロ酢酸があまり代謝されないことが示唆された（参照 10）。図 1 に考えられるトリクロロ酢酸の代謝経路を示す（参照 14,15）。

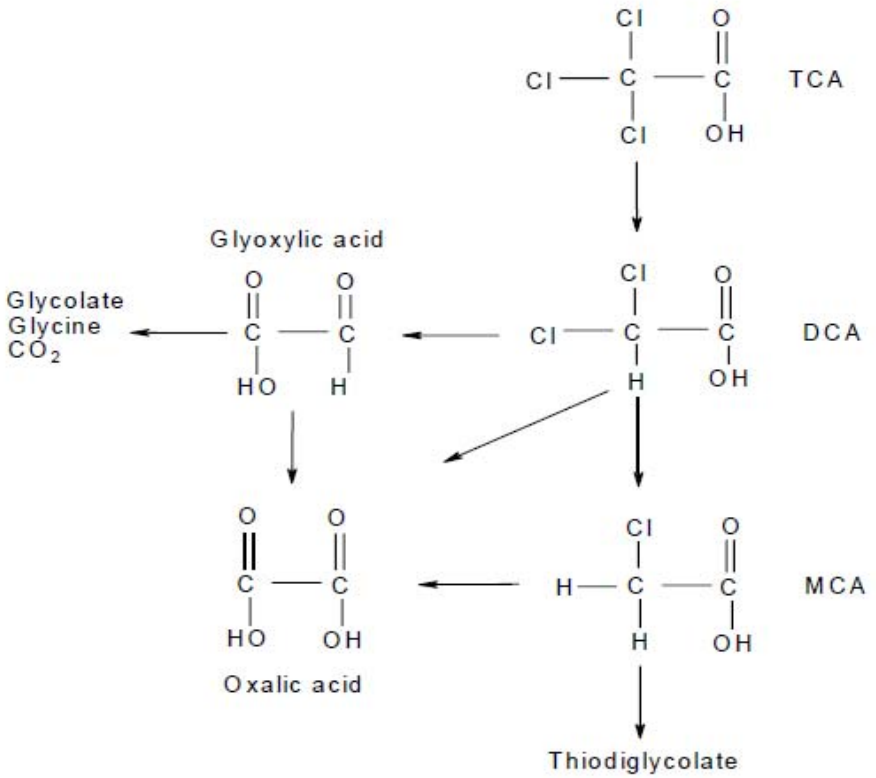


図１　トリクロロ酢酸の代謝経路（参照 14,15）
TCA:トリクロロ酢酸　DCA：ジクロロ酢酸　MCA：クロロ酢酸

④　排泄

排泄の主なルートは、尿を介している（参照 8,10,11）。^{14}C 標識トリクロロ酢酸のラットへの静脈内投与では、投与された放射活性の最大 84%が 24 時間以内に尿中に排泄された（参照 10）。ラットへのトリクロロ酢酸の単回静脈内投与では、血中からのトリクロロ酢酸クリアランスの 46%は腎クリアランスによるものであり、糞への排泄は無視できる程度であった。代謝が最小限であることを考慮すると、著者らは投与されたトリクロロ酢酸の残る 54%は、組織の取り込みによって血中から排出されたとしている。この試験でのトリクロロ酢酸の半減期は 8 時間であった（参照 8）。

尿以外の排泄ルートでの定量的なデータはないが、尿はヒトでもトリクロロ酢酸排泄の重要なルートである。ヒトでのデータは限られているものの、ヒト排泄速度はルート及び用量に依存する可能性を示唆している。テトラクロロエチレン（代謝されてトリクロロ酢酸になる）の吸入に関する研究では、ヒトにおけるトリクロロ酢酸の尿からの平均排泄半減期は 45.6 時間であり、ラットの 11.0 時間と比較する

と、ヒトの排泄はラットより遅いことが示唆される。しかし、これらの相違はテトラクロロエチレンの代謝の違いによる可能性もある（参照 16）。一方、ヒトでの早い尿クリアランスが、プール水からのトリクロロ酢酸の 30 分間経皮吸収に基づく低用量曝露で報告されている（参照 9）。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

トリクロロ酢酸の、ラット及びマウスにおける経口 LD_{50} は、それぞれ 3,320 mg/kg 体重及び 4,970 mg/kg 体重である。投与された動物は、直ちに昏睡又は半昏睡状態に陥り、36 時間以内には、完全に回復するか昏睡状態のまま死に至るかのどちらかであった（参照 17）。

②　亜急性毒性試験

a.　10 日間亜急性毒性試験（マウス及びラット）

B6C3F_1 系マウス（雄 8 匹）及び F344 系ラット（雄 6 匹）におけるトリクロロ酢酸（500 mg/kg 体重/日）の 10 日間強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 1 に示す。

両動物種とも、肝相対重量及びシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇が認められた（参照 18）。

WHO は、この試験における肝臓に対する影響から LOAEL をラット及びマウス共に 500 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。

表 1　マウス及びラット 10 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
500 mg/kg 体重/日	肝相対重量及びシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇

b.　11 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F_1 系マウス（雌雄、各投与群 5 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、100、250、 500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）の 11 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

全投与群で統計学的に有意な肝重量増加がみられたが、用量依存性はなかった。用量依存性の肝細胞増殖が、雄は 100 mg/kg 体重/日以上、雌は 250 mg/kg 体重/日以上でみられた（参照 19）。

EPA は、肝重量増加、肝細胞増殖から LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 2　マウス 11 日間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日以上	肝細胞増殖	肝細胞増殖
100 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加、肝細胞増殖	肝重量増加

c.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄、各投与群 6 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、250 mg/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 3 に示す。

250 mg/kg 体重/日群で、肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇がみられた（参照 20）。

EPA は、この影響から LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とした。しかし、1 用量での試験なので、用量依存性や NOAEL を決めることは出来ない（参照 5）。

表 3　マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
250 mg/kg 体重/日	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖の指標の上昇

d.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄、各投与群 12 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、0.3、1.0、2.0 g/L：0、75、250、500 mg/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

肝重量の用量依存的増加が 0.3 g/L 群以上で認められ、1.0 g/L 群以上では統計的に有意であった（参照 21）。

これらの影響に基づき、WHO は、NOAEL を 75 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は肝重量増加から、LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、NOAEL を 75 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 4　マウス 14 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
1.0 g/L (250 mg/kg 体重/日）以上	統計学的に有意な肝重量増加
0.3 g/L (75 mg/kg 体重/日)	用量依存的な肝重量増加

e.　3 週間又は 10 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄、各投与群 6 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、0.1、0.5、2.0 g/L：0、25、125、500 mg/kg 体重/日）の 3 又は 10 週間飲水投与試験が行われ、肝臓での酸化的 DNA 損傷が評価された。各投与群で認められた毒性所見を

表 5 に示す。

3 週間後、肝重量は 2 つの高濃度群で増加し、ラウリン酸の 12 位水酸化も増加していた。10 週間後、2 つの高濃度群での肝臓の絶対及び相対重量の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の用量相関性の上昇、ラウリン酸の 12 位水酸化の亢進、ペルオキシソーム増殖指標の上昇が認められた(参照 22)。

WHO は、これらの肝臓での影響に基づき NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は肝重量の増加及びペルオキシソーム増殖の増加から、LOAEL を 125 mg/kg 体重/日、NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 5　マウス 3 週間又は 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上 （3 週間）	肝重量増加、ラウリン酸の 12 位水酸化増加
0.5 g/L (125 mg/kg 体重/日) 以上 （10 週間）	肝絶対及び相対重量増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の用量相関性の上昇、ラウリン酸の 12 位水酸化の亢進、ペルオキシソーム増殖指標の上昇

f.　10、20、30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雄、6 匹）におけるトリクロロ酢酸の 5 g/L（約 312 mg/kg 体重/日）の 10、20、30 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 6 に示す。

5 g/L 群でトリクロロ酢酸に起因する体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査における変化は認められなかった（参照 23）。

WHO は、この試験における NOAEL を 312 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。

表 6　ラット 10、20、30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5 g/L (約 312 mg/kg 体重/日)	体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査における変化なし

g.　52 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雄、6 匹）におけるトリクロロ酢酸（致死未満量 2,000 ppm）の 52 日間経口投与試験が行われ、血液毒性及び肝毒性が検討された。認められた毒性所見を表 7 に示す。

2,000 ppm 投与で肝損傷バイオマーカーである血中ビリルビンの有意な増加、タンパク質及びコレステロールの減少がみられ、また、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及び

ヘマトクリット値の有意な増加、血小板数の減少がみられ、トリクロロ酢酸の致死未満量 2,000 ppm でのラットの亜急性曝露は肝臓傷害及び血液への影響をもたらすと結論した（参照 24）。

この報告では 2,000 ppm を 100 mg/kg 体重/日と換算して、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と推定した。

表 7　ラット 52 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 ppm (100 mg/kg 体重/日)	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の増加、血小板数の減少

h.　10 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 5～6 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、0.025 g/L：0、3.8 mg/kg 体重/日）の 10 週間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 8 に示す。

体重の減少、血清脂質及び炭水化物の代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）及び腎グルタチオン値の減少が認められた。肝臓の相対重量、血清中の肝臓の酵素活性及び肝臓のグルタチオン値に変化は認められなかった（参照 25）。病理組織学的変化を調べるための追加試験が同様の試験プロトコール及び濃度で実施され、肝臓では、小葉中心性の肝細胞壊死、小葉構造の消失、肝細胞肥大、腎臓では、尿細管上皮の変性、巨大核の出現、細胞増殖の亢進、ボーマン嚢基底膜の変性、糸球体の拡大・空胞変性を認めた（参照 26）。

WHO 及び EPA は、これらの影響に基づき、LOAEL を 3.8 mg/kg 体重/日とした（参照 3,5）。

表 8　ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
0.025 g/L (3.8 mg/kg 体重/日)	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）及び腎グルタチオン値の減少

i.　90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雄、各投与群 10 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、0.05、0.5、5.0 g/L：0、4.1、36.5、355 mg/kg 体重/日）の 90 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 9 に示す。

355 mg/kg 体重/日群で、体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソー

ムβ酸化活性の上昇が認められた（参照 27）。

WHO は、この試験における NOAEL を 36.5 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は、脾臓の重量の減少、肝重量の増加及び肝臓の組織病理学的変化から、LOAEL を 355 mg/kg 体重/日、NOAEL を 36.5 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 9　ラット 90 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
5.0 g/L (355 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシソームβ酸化活性の上昇

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　37 週間又は 52 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群雄 11～35 匹、雌 10 匹）におけるトリクロロ酢酸（雄；0、1.0、2.0 g/L：0、164、329 mg/kg 体重/日[1]、雌；0、2.0 g/L：0、329 mg/kg 体重/日）の 52 週間飲水投与試験が行われた。また、雄マウス（11 匹）におけるトリクロロ酢酸（2.0 g/L：309 mg/kg 体重/日）の 37 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10、11 に示す。

37 週間では、雄の 2.0 g/L 群で有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は各 0/11 匹、3/11 匹であった。

52 週間では、有意な肝臓の絶対及び相対重量の増加が雄の両投与群及び雌の 2.0 g/L 群でみられ、雌雄で肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積がみられた。また、雄の肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度は、1.0 g/L 群で 2/11 匹、2/11 匹、2.0 g/L 群で 1/24 匹、4/24 匹であった。雌の投与群ではいずれも腫瘍の増加は認められなかった（参照 28）。しかし、EPA/IRIS は、雄の両投与群で認められた肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇は有意ではないと述べている（参照 6）。

なお、EPA/IRIS のドラフト（2009）は、肝臓影響から LOAEL を 164 mg/kg 体重/日とした（参照 29）。

表 10　マウス 37 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
2.0 g/L (329 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）

[1] 投与量換算値は EPA:IRIS（参照 6）を使用した。WHO（参照 3）、EPA（参照 5）の換算値は、52 週（雄：WHO 換算；0、178、319 mg/kg 体重/日、EPA 換算；0、137、300 mg/kg 体重/日、雌：EPA 換算；0、300 mg/kg 体重/日）、37 週（EPA 換算；270 mg/kg 体重/日）と記述されている。文献（参照 28）には、投与期間の総投与量が図にプロットされているのみであり、換算値の違いは図からの計算によると推察される。

表 11　マウス 52 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
2.0 g/L (329 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積	
1.0 g/L (164 mg/kg 体重/日)	肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）	

b.　51 週間又は 82 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌、各投与群 93、46、38 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、2.0、6.67、20.0 nmol/L ; 0、0.3、1.1、3.3 g/L : 0、78、262、784 mg/kg 体重/日）の 51 又は 82 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

82 週間で投与量 262 mg/kg 体重/日以上の群で肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。また、投与開始後 51 週の 784 mg/kg 体重/日群では、25%の動物に肝細胞癌が認められたが、他の群では全く認められなかった。投与開始後 82 週の 784 mg/kg 体重/日群では、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇し、262 mg/kg 体重/日群でも変異肝細胞巣及び肝細胞癌が有意に上昇した。これらの病変部位を染色すると、大部分が好塩基性、又は好塩基性と好酸性の混合であり、グルタチオン S 転移酵素πの発現を欠いており、腫瘍形成へのペルオキシソーム増殖の関与と整合していた（参照 30）。

WHO は、これに基づき NOAEL を 78 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA は、肝重量の増加から 82 週間の LOAEL を 262 mg/kg 体重/日、NOAEL を 78 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 12　マウス 51 週間又は 82 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雌
20.0 nmol/L (784 mg/kg 体重/日)（51 週）	25%の動物に肝細胞癌
6.67 nmol/L 以上 (262 mg/kg 体重/日)（82 週）	肝臓の相対重量の増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌が有意に上昇

c.　60 週間又は 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄）におけるトリクロロ酢酸塩の 60 週間又は 104 週間（2 ケース）飲水投与試験が行われ、腫瘍発生頻度及び動物当たりの腫瘍発生個数が求められた。投与量は、60 週間では 0.05、0.5、5 g/L（8、68、602 mg/kg 体重/日、各投与群 50 匹）、104 週間では 4.5 g/L（572 mg/kg 体重/日、58 匹）及び 0.05、0.5 g/L（6、58 mg/kg 体重/日、各投与群 72 匹）である。各投与群で認められた毒性所見を表 13、14 に示す。

0.5 g/L（60 週及び 104 週）、4.5 g/L（104 週）、5 g/L（60 週）投与群で、有意な腫瘍発生頻度及び動物当たりの腫瘍発生個数の増加がみられた。ペルオキシソーム増殖の指標である肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加がみられ、ペルオキシソーム増殖と腫瘍誘導には線形相関性があった。

60 週間投与では、体重は、5 g/L 投与群での 15%減少（対照群比）を除けば顕著な減少はなかった。肝臓の絶対及び相対重量は 30 週後の 0.5 g/L 投与群を除き、0.5、5 g/L 投与群で増加した。

104 週間投与では、いずれの投与群でも体重、肝絶対重量に変化はみられず、肝相対重量は 4.5 g/L 投与群でのみ 15、30、35 週に増加した。

60 週間投与の肝臓でみられた非増殖性病変は、小葉中心性肝細胞変性、炎症、肝細胞壊死等の発生頻度及び重篤度の上昇であった。小葉中心性肝細胞変性は、発生頻度が 21～93%、重篤度は最小から軽度であったが、最もよく見られる変化であり、発生頻度及び重篤度は全投与群で有意に上昇した。しかし、用量と重篤度は必ずしも線形関係になかった。炎症発生頻度は 5 g/L 投与群で有意に上昇したが、0.05、0.5 g/L 投与群は有意に低く、重篤度は変化しなかった。壊死は 0.5、5 g/L 投与群の 30 週と 45 週の間にみられ、60 週で弱まった。用量依存性がみられたが、重篤度の有意な増加は 5 g/L 投与群でのみみられた。

104 週間の 0.5、4.5 g/L 投与群での非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度は 60 週間投与と同程度であった。

肝臓以外では、60 週間投与の 0.5、5 g/L 投与群で有意な用量依存性の精細管の変性のみがみられた。

著者らは、トリクロロ酢酸及びその代謝物が遺伝毒性を示すとする強い証拠がないことから、トリクロロ酢酸の作用機序はエピジェネティックなものであるとし、腫瘍性及び非増殖性肝病変に関して NOAEL を 6 mg/kg 体重/日とした（参照 31）。

なお、EPA/IRIS のドラフト（2009）は、肝臓の重量・肝臓ペルオキシゾーム増殖・壊死等の増加、精細管の変性から LOAEL を 68 mg/kg 体重/日、NOAEL を 8 mg/kg 体重/日とした（参照 29）。

表 13　マウス 60 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
5 g/L (602 mg/kg 体重/日)	肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇
0.5 g/L (68 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、精細管の萎縮
0.05 g/L (8 mg/kg 体重/日) 以上	肝臓の小葉中心性細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇

表 14　マウス 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
0.5 g/L (58 mg/kg 体重/日) 以上	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝病変の発生頻度及び重篤度の上昇

d.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344 系ラット（雌、各投与群 50 匹）におけるトリクロロ酢酸塩（trichloroacetate）（0、0.05、0.5、5.0 g/L：0、3.6、32.5、364 mg/kg 体重/日）の 2 年間（104 週間）飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 15 に示す。

364 mg/kg 体重/日群で、有意な体重減少、肝臓の絶対重量の減少（相対重量は減少なし）、アラニン-アミノ基転移酵素活性、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の有意な上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇が認められた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化は認められなかった。放射性ラベルしたチミジンの取り込みの測定では、肝細胞増殖亢進の証拠は認められなかった。32.5 mg/kg 体重/日群では、アスパラギン酸-アミノ基転移酵素活性の用量依存性のない有意な減少が認められたが、著者は、この影響は有害影響を反映したものではないとした。これら非腫瘍性影響に基づき、NOAEL は 32.5 mg/kg 体重/日とした（参照 32）。

また、EPA は、有意な体重減少、わずかな組織病理学的変化、アラニン-アミノ基転移酵素活性の増加から、LOAEL を 364 mg/kg 体重/日、NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 15　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雌
5.0 g/L (364 mg/kg 体重/日)	有意な体重減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇

e.　52 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄、各投与群 20 匹）におけるジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸及び混合物（ジクロロ酢酸：0.1、0.5、2.0 g/L；トリクロロ酢酸：0.5、2.0 g/L）の 52 週間飲水投与試験が行われた。トリクロロ酢酸の各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

トリクロロ酢酸では肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が、どの投与群でも有意に上昇していた。ジクロロ酢酸との混合物では肝細胞癌の発生頻度に対して相加作用を生じるようであった（参照 33）。

最近、vinyl carbamate の単回投与（3 mg/kg）でイニシエートされた B6C3F$_1$ 系マウス（雄）に、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸（0.1、0.5、2 g/L：25、125、500 mg/kg 体重/日）、あるいは四塩化炭素（20、50、100 mg/L）を 2 剤ずつ組み

合わせて最大 36 週間飲水投与し、プロモーター作用の相互作用について検討する試験が行われた。剤及び用量の組み合わせ及び投与期間により複雑な相互作用が見られたが、相加作用を超えるような相互作用は認められなかった(参照 34)。

表 16　マウス 52 週間慢性毒性試験

投与群	雄
2 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（9/20 匹）、一匹あたりの肝腫瘍発生個数 0.60 ±0.18
0.5 g/L	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇（11/20 匹）、一匹あたりの肝腫瘍発生個数 0.70 ±0.16

f.　60 週間又は 94 週間慢性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雄、各投与群 50 匹）におけるトリクロロ酢酸（0、0.05、0.5、5 g/L : 0、8、71、595 mg/kg 体重/日）の 60 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

2 つの高濃度群で、肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度が対照群に比べ有意に増加した（対照群 13.3%、71 mg/kg 体重/日群 37.9%、595 mg/kg 体重/日群 55.2%）。続いて実施された B6C3F$_1$ 系マウス（雄 50 匹、雌 55 匹）を用いた 4.5 g/L（583 mg/kg 体重/日）での 94 週間の飲水投与試験においても、肝腫瘍の発生頻度の有意な上昇が認められた（参照 35）。

表 17　マウス 60 週間又は 94 週間慢性毒性試験

投与群	雄
0.5 g/L (71 mg/kg 体重/日）以上 （60 週間）	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇
4.5 g/L (583 mg/kg 体重/日）(94 週間）	肝腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞癌）の発生頻度の上昇

＜腹腔内投与試験；参考データ＞

B6C3F$_1$ 系マウス新生児（雌雄、各投与群 12 匹）にトリクロロ酢酸（合計 1,000 又は 2,000 nmol）を腹腔内投与（8 日及び 15 日齢にわけて投与）し、高投与群については 12 か月間、低投与群については 20 か月間観察し肝腫瘍の発生状況を調べる試験が行われた。

いずれの投与群でも有意な肝腫瘍発生頻度の増加はみられなかった。高投与群及び低投与群の 4 匹の雄（17%）で腺腫、低投与群の 1 匹の雄（4%）で癌腫がみられたが、雌では腫瘍はみられなかった。

フリーラジカル及び脂質過酸化反応と関連する付加体の存在を肝臓 DNA で調べたところ、高投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間、7 日で 8-OHdG

（8-oxo-2'-deoxyguanosine）付加体の有意な増加がみられ、また、マロンジアルデヒド起因グアニン付加体（Malondialdehyde-associated guanine adducts）の増加が高投与群の雄において 15 日齢投与後の 24、48 時間でみられたが、7 日ではみられなかった。

著者らはフリーラジカル生成能を種々の物質で検討し、マウス新生児は酸化ストレスを生じる物質に高感度ではないと結論し、この試験で肝発がんがみられなかったのは、用量が低く投与時期が 8 及び 15 日齢であったことによる可能性があるとしている。また、トリクロロ酢酸により細胞増殖が高まったとしても、出生初期の肝成長期に生じる細胞増殖に比較すると小さいため、この時期においては間接的発がん物質としてのトリクロロ酢酸の作用は小さいであろうとしている（参照 36）。

＜発がんの機序；参考データ＞

トリクロロ酢酸は B6C3F$_1$ 系マウスに肝腫瘍を引き起こす。トリクロロ酢酸によるマウス肝発がん機序に関しては、遺伝毒性、細胞増殖の変更（正常細胞の増殖阻害及び特定細胞の増殖）の点から検討されており、後者の機序として、ペルオキシソーム増殖、DNA の低メチル化、細胞間連絡の低下が検討されている（参照 5）。

トリクロロ酢酸により誘発された雄 B6C3F$_1$ 系マウスの肝腫瘍では、K-及び H-*ras* プロトオンコジーンの変異パターンに被験物質投与の影響が認められなかったことから、トリクロロ酢酸は腫瘍イニシエーターではなくプロモーターであるとされている（参照 37）。他のマウスの発がん機序に関する研究でも、トリクロロ酢酸の肝腫瘍プロモーター作用が報告されている（参照 38,39,40）。Bull らは、トリクロロ酢酸は直接 DNA を損傷しないため、イニシエートされた細胞のクローン増殖を促進すること肝発がん機序として最も可能性が高いとしている（参照 14）。

トリクロロ酢酸はげっ歯類の肝細胞にペルオキシソーム増殖を引き起こす。トリクロロ酢酸によるヒトの肝発がんの可能性及びトリクロロ酢酸のヒト肝細胞に対するペルオキシソーム増殖作用を明らかにするために、ヒトの初代培養肝細胞を用いて調べたところ、ヒト肝細胞ではトリクロロ酢酸の作用によるペルオキシソーム増殖が低かった。このことから、ヒト細胞のトリクロロ酢酸のペルオキシソーム増殖因子に対する感受性がげっ歯類細胞に比較して低く、ヒトはトリクロロ酢酸の肝発がん作用を受けない可能性があるとされている（参照 41）。

マウス肝腫瘍に PPARα（peroxisome proliferator-activated receptor alpha）が主要な役割を果たしているかが、マウス（雄）におけるトリクロロ酢酸（0.25、0.5、1.0、2.0 g/L）の 7 日間飲水投与試験で検討された。2 g/L 投与群で小葉中心部肝細胞腫大が SV129 野生型マウスにみられるが、PPARα のないマウスにはみられないことから、トリクロロ酢酸のマウス肝臓への影響は、ペルオキシソーム増殖を誘導する物質の量に依存し、PPARα が必要であるとされた（参照 42）。また、最近発表された総説でも、トリクロロ酢酸が誘発するマウス肝腫瘍は PPAR

α依存の機序によることが示唆されている（参照 43）。しかし、トリクロロ酢酸はマウス、ラットのいずれでもペルオキシソーム増殖を誘導するが、ラットでは肝腫瘍は誘導しない。EPA はペルオキシソーム増殖がトリクロロ酢酸によるマウス肝発がんの鍵を握っているかどうかは明らかではないとしている（参照 5）。

トリクロロ酢酸によるマウス肝発がん機序として、DNA のメチル化との関係が研究されている。トリクロロ酢酸による腫瘍プロモーション試験で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の DNA に低メチルが見られることが報告されている（参照 40）。トリクロロ酢酸を飲水投与した B6C3F$_1$ 系マウス（雌）では肝細胞の細胞分裂が高まり、c-myc プロトオンコジーンのプロモーター領域の DNA で低メチル化が認められたことから、著者は、トリクロロ酢酸は DNA の複製を促進し、新規に合成された DNA 鎖のメチル化を妨げることにより低メチル化を引き起こし、この作用がトリクロロ酢酸の発がんの機序に関係しているとしている（参照 44,45）。

以上のように、トリクロロ酢酸によるマウスの発がん機序に関する研究が多数行われているが、EPA は現在までの証拠では、いずれの機序が観察された腫瘍反応の原因となっているかを判定するのには十分ではないとしている（参照 5）。

④ 神経毒性試験

特になし

⑤ 免疫毒性試験

トリクロロ酢酸曝露の自己免疫疾患発生への影響が自己免疫疾患になりやすいマウス（MRL$^{+/+}$マウス）を用いて検討された。MRL$^{+/+}$マウス（雌、各投与群 6～8 匹、5～7 週齢）におけるトリクロロ酢酸（0、0.1、0.9 mg/mL：0、27、205 mg/kg 体重/日）の 4 週間飲水投与試験が行われた。いずれの投与群でも有意な CD^{4+}T 細胞の活性化がみられたが、用量依存性はなかった。B 細胞の活性状態には変化はなかった。0.9 mg/mL 投与群で CD^{4+}T 細胞からのサイトカイン IL（インターロイキン）-2 放出の増加がみられたが、IL-4 には顕著な変化が見られず、CD^{4+}T 細胞の TH1（ヘルパーT 細胞 I 型）様の免疫反応への偏りが認められた。また、炎症性サイトカインであるγインターフェロンの生成の増加がみられた。これらの変化は自己免疫炎症性疾患の特徴である。また、0.9 mg/mL 投与群では CD^{4+}T 細胞のアポトーシスの有意な阻害がみとめられた。著者らは、これらのデータは、飲料水での低レベルのトリクロロ酢酸の短期間曝露は、CD^{4+}T 細胞の活性促進及び活性化細胞のアポトーシスの阻害を引き起こし、TH1 様の免疫反応への偏りを高めることを示唆しているとしている（参照 46）。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 発生毒性試験（ラット）

Long-Evans 系ラット（雌）におけるトリクロロ酢酸（0、330、800、1,200、1,800 mg/kg 体重/日）の妊娠 6 日～15 日の強制経口投与（経口挿管）試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

800 mg/kg 体重/日以上の群で母動物の体重増加抑制、330 mg/kg 体重/日以上の群で母動物の脾臓及び腎臓重量の用量依存的な増加、800 mg/kg 体重/日以上の群で吸収胚の増加が認められた。330 mg/kg 体重/日以上の群で、胎児体重及び体長の有意な減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加が認められ、眼窩を主とした骨格奇形が 1,200 mg/kg 体重/日以上の群で認められた。これらのデータからトリクロロ酢酸は 330 mg/kg 体重/日以上で発生毒性を示すものと判断される（参照 47）。

WHO は、体重増加抑制に基づき、母動物毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日、催奇形性及び胎児の成長への影響に基づき、発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日とした（参照 3）。EPA も、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 330 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 18　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
1,200 mg/kg 体重/日以上		眼窩の骨格奇形
800 mg/kg 体重/日以上	体重増加抑制、脾臓及び腎臓重量増加、吸収胚の増加	
330 mg/kg 体重/日以上	脾臓及び腎臓重量増加	体重及び体長の減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加

b.　発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌、投与群 19 匹）における妊娠 6 日～15 日のトリクロロ酢酸（300 mg/kg 体重/日）の強制経口投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 19 に示す。

母動物に有意な体重の増加抑制が認められ、妊娠 21 日の胎児の体重は、有意に低かったが、胎児あたり及び同腹児あたりの心奇形の発生頻度に有意な増加はみられなかった（参照 48）。

EPA は、この検討における母動物の体重の増加抑制及び胎児の体重減少から、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

上記の検討に続いて、眼球奇形への影響を同様な実験手法（妊娠ラット、投与量（300 mg/kg 体重/日））で行い、トリクロロ酢酸の眼球奇形への本質的な影響は見られず、眼球形態計測数値は減少したが有意ではなかったと報告している（参照 49）。

表 19　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
300 mg/kg 体重/日	体重の増加抑制	体重減少

c. 発生毒性試験（ラット）

妊娠した Charles Foster 系ラット（雌、各投与群 25 匹）におけるトリクロロ酢酸塩（0、1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/kg 体重/日）の妊娠 6 日～15 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 19 日目に胎児脳の外部奇形及び組織学的奇形が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

妊娠 19 日目に、1,000 mg/kg 体重/日群で脳重量の初期増加、1,200 mg/kg 体重/日以上の群で脳重量減少がみられた。1,000 及び 1,200 mg/kg 体重/日群の脳では、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質に分布する神経細胞のアポトーシスの増加がみられた。1,400 mg/kg 体重/日以上の群の脳では、神経細胞のアポトーシスの亢進だけでなく、皮質組織（cortical parenchyma）内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成がみられた。著者らは、トリクロロ酢酸は 1,200 mg/kg 体重/日以上の用量で、神経細胞のアポトーシス亢進が起こり、結果的に対照と比べて脳重量の減少をもたらす、また胎児の中枢神経系はトリクロロ酢酸の毒性に敏感であるとしている（参照 50）。

この報告では LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と推定した。

表 20　ラット発生毒性試験

投与群	児動物
1,400 mg/kg 体重/日以上	神経細胞のアポトーシスの亢進、脳皮質組織内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成
1,200 mg/kg 体重/日以上	脳重量減少
1,000 mg/kg 体重/日以上	水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神経細胞のアポトーシスの増加

d. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌）におけるトリクロロ酢酸（0、2.73 g/L：0、291 mg/kg 体重/日）の妊娠 1 日～22 日の飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 21 に示す。

母動物に有意な体重増加抑制が認められ、生殖影響としては、吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加が認められた（参照 51）。

WHO は、母動物毒性及び発生毒性の LOAEL を 290 mg/kg 体重/日[2]とした（参照 3）。EPA は、発生毒性及び母動物毒性の LOAEL を 291 mg/kg 体重/日とした（参照 5）。

表 21　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2.73 g/L （291 mg/kg 体重/日）	体重増加抑制	吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加

[2] 文献（参照 51）には、291 mg/kg 体重/日と記載されている。

＜参考データ＞

妊娠 10 日 Sprague-Dawley 系ラットから採取した培養胎児の成長及び発生に与えるトリクロロ酢酸塩（Trichloroacetate）の影響を *in vitro* で評価した。胎児の奇形はトリクロロ酢酸塩濃度 1 mM ではみられず、2.5 mM でみられた。1 mM で、成長への僅かな影響（総 DNA 及び胎児当たりのタンパク含有量の有意ではない減少）がみられた（参照 52）。また、トリクロロ酢酸塩の濃度 1～5 mM で、マウスの培養胎児に、有意な用量依存的な奇形（神経管欠損、回位異常、眼球異常、咽頭弓異常、心臓欠損）発生頻度の増加がみられたと報告されている（参照 53）。

トリクロロ酢酸の催奇形性は、非哺乳類であるヒドラ（Hydra attenuata）を用いた発生毒性スクリーニング試験では認められなかった（参照 54）。

⑦ 遺伝毒性試験

トリクロロ酢酸の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の試験結果を表 22、23 に示す（参照 7）。

a. *in vitro* 試験

トリクロロ酢酸は、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）の TA100 株において変異原性を示した報告が一つあるが（参照 55）、その他複数の試験においては変異原性が検出されず再現性がないことから、復帰突然変異試験は陰性であると考えられる。マウスリンパ腫を用いた突然変異試験では代謝活性化系の存在下で弱い変異原性を示したが（参照 56）、培養ヒト末梢リンパ球を用いた試験では染色体異常誘発性は認められず（参照 57）、CHO 細胞を用いたコメットアッセイも陰性であった（参照 58）。*in vitro* 遺伝毒性は陰性と判断される。

表 22　トリクロロ酢酸 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者
		代謝活性　有	代謝活性　無	
原核生物				
プロファージ誘発試験	*Escherichia coli* WP2s	－	－	DeMarini et al. 1994（参照 62）
DNA 損傷試験（SOS 試験）	*Escherichia coli* PQ37	－	－	Giller et al.1997（参照 55）
DNA 修復試験（Rec-assay）	*Bacillus subtilis* H17 rec^+ and M45 rec^-	No data	－	Shirasu et al. 1976（参照 63）
復帰突然変異試験	*Escherichia coli, B/r try* WP2	No data	－	Shirasu et al. 1976（参照 63）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium*	－	－	Waskell 1978

	TA100 、 TA98 、TA1537、TA1538、TA98			（参照 64）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100、TA1535	－	－	Nestmann et al.1980（参照 65）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	No data	－	Rapson et al.1980（参照 59）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100、TA98	－	－	Moriya et al.1983（参照 66）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	－	－	DeMarini et al.1994（参照 62）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100	＋	＋	Giller et al.1997（参照 55）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100 、 RSJ100 、TA98	－	－	Kargalioglu 2002（参照 60）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA104	－	－	Nelson 2001（参照 61）
復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA1535、TA1536、TA1537、TA1538	－	－	Shirasu et al. 1976（参照 63）
真核生物				
DNA 鎖切断試験	マウス肝細胞 ラット肝細胞 ヒトリンパ芽球	No data	－ － －	Chang et al. 1992（参照 67）
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO 細胞	No data	－	Plewa et al. 2002（参照 58）
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y/TK$^{+/-}$細胞	±	－	Harrington-Brock et al. 1998（参照 56）
染色体異常試験	培養ヒト末梢リンパ球	－	－	Mackay et al. 1995（参照 57）

＋：陽性　　－：陰性　　±：弱陽性

b. *in vivo* 試験

マウス及びラット肝における DNA 鎖切断試験では相反する結果が報告されている（参照 67,68,69）。1987 年インドで実施されたマウス骨髄細胞を用いた小核試験（腹腔内投与）、及び染色体異常試験（腹腔内投与と経口投与）のいずれ

においても陽性と報告されている（参照 70）。一方、1995 年の Mackay らのマウス骨髄細胞を用いた小核試験報告では、半致死量に近い用量まで腹腔内投与したが結果は陰性であった（参照 57）。従ってトリクロロ酢酸の小核誘発活性に関しては疑わしく、現時点では遺伝毒性をもつ可能性は低いと考えられる。

表 23　トリクロロ酢酸 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
DNA 鎖切断試験（経口）	マウス肝臓 ラット肝臓	＋	Nelson & Bull 1988 Nelson et al. 1989 （参照 68,69）
DNA 鎖切断試験（経口）	マウス肝臓、胃、十二指腸上皮細胞 ラット肝臓	－	Chang et al. 1991 （参照 67）
小核試験（腹腔内）	マウス（雌雄）骨髄細胞 300～1300 mg/kg	－	Mackay et al. 1995 （参照 57）
染色体異常試験（腹腔内、経口） 小核試験（腹腔内）	マウス骨髄細胞 125～500 mg/kg	＋ ＋	Bhunya & Behera 1987（参照 70）

＋：陽性　　－：陰性

（３）ヒトへの影響

トリクロロ酢酸の 16.9%～50%溶液は、長年にわたり皮膚のピーリング（剥離）治療剤として臨床使用されており、軽度の紅斑と浮腫が数日間続いた後に壊死した皮膚が剥落する。病理組織学的には、トリクロロ酢酸による皮膚障害として、表皮の喪失、初期の炎症反応及びコラーゲン変性が特徴的である（参照 71,72）。トリクロロ酢酸を生殖器いぼの塗布治療に用いた 2 例で、膣前庭部に顕著な紅斑と圧痛が 2～15 週間続いたと報告されている（参照 73）。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer (IARC)

グループ 3:ヒトに対する発がん性について分類できない。

トリクロロ酢酸は、ヒトでの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物では発がん性の証拠が限られている（参照 7）。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし。

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 4）及び第 3 版根拠文書（参照 3）

トリクロロ酢酸はマウスの肝臓に腫瘍を誘発することが示されている。*in vitro*

変異原性試験及び染色体異常試験では陰性・陽性の混在する結果を示し、*in vivo* の試験では染色体異常を誘起することが報告されている。IARC（参照 7）は、トリクロロ酢酸をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。証拠の重み付けから、トリクロロ酢酸は、遺伝毒性発がん物質ではない。

ラットにおけるトリクロロ酢酸塩（trichloroacetate）の 2 年間飲水投与試験（参照 32）での体重減少、血清中の肝臓関連酵素の増加及び肝臓の病理組織学的変化を指標にした NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日を基に、不確実係数 1,000 を用いて、TDI を 32.5 μg/kg とした。不確実係数は、個体差及び種差の係数として 100、多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないこと及びその全病理組織学的データがないことについての係数 10 の積に相当する。

〔参考〕

TDI を 32.5 μg/kg 体重/日とし、ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定し、飲料水に 20%を割り当てると、トリクロロ酢酸のガイドライン値は 200 μg/L（端数処理値）となる。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)（参照 6）

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD：項目なし

EPA（参照 6）では、F344 系ラットにおける 2 年間飲水投与試験（参照 32）での肝臓の病理組織学的変化についての NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 1,000（種差 10×個人差 10×データベース不足 10）を適用して、RfD を 0.0325 mg/kg 体重/日（端数処理 0.03 mg/kg 体重/日）とした。

〔参考〕

EPA（参照 6）では、Lifetime Health Advisory（Lifetime HA、生涯健康勧告値）を下記の式により 0.021 mg/L（端数処理 0.02 mg/L）とした。

Lifetime HA（mg/L）= DWEL×RSC

DWEL（Drinking water equivalent level. mg/L）

= RfD×BW／WI（Drinking water intake. 2 L/day）

BW= adult body weight. 70 kg

WI =Drinking water intake. 2 L/day

RSC（Relative source contribution. 総曝露量の飲料水への配分）= 20%

また、Ten-day HA、Longer-Term HA を次の値とした。

Ten-day HA=2.5 mg/L

NOAEL 25 mg/kg 体重/日：マウスにおける 21 日間（3 週間）飲水投与試験で

の肝毒性に基づく（参照 22）
子ども体重：10 kg　　子どもの飲料水消費：1 L/日
不確実係数：100（種差 10×個人差 10）
Longer-Term HA（子ども）=0.4 mg/L
NOAEL 36.5 mg/kg 体重/日：ラットにおける 90 日間飲水投与試験での肝臓の病理組織学的変化に基づく（参照 27）
子ども体重：10 kg　　子どもの飲料水消費：1 L/日
不確実係数：1,000（種差 10×個人差 10×データベース不足 10）
Longer-Term HA（成人）=1.3 mg/L
NOAEL 36.5 mg/kg 体重/日：ラットにおける 90 日間飲水投与試験での肝臓の病理組織学的変化に基づく（参照 27）
成人体重：70 kg　　成人の飲料水消費：2 L/日
不確実係数：1,000（種差 10×個人差 10×データベース不足 10）

② 発がん性

トリクロロ酢酸についてのヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみがあること、ラットでの発がん性が認められないこと、遺伝毒性試験の結果に一貫性がなく、トリクロロ酢酸に点突然変異誘発性がないとみられることから、グループ C（ヒトに対して発がん性をもつかもしれない物質（possible human carcinogen））に分類されている（参照 6）。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

トリクロロ酢酸は、マウスで肝腫瘍を引き起こすが、変異原性や染色体異常などの *in vitro* 系の試験では陰性及び陽性の結果が混在して報告されている。IARC（1995）では Group3（ヒト発がん性物質として分類できない）に分類されている。また、平成 4 年の専門委員会の評価では、Bull ら（1990）をもとに発がん性のおそれを考慮して 0.3 mg/L 以下の基準値を設定しているが、発がん性を示す知見はラットでは認められず(De Angelo et al., 1997）、マウスで行われた実験でしか得られていないことから、TDI 法による評価値の設定が適当であると考えられた。

雄の F344 系ラット群に飲水中 0、0.05、0.5、5.0g/L（0、3.6、32.5、364 mg/kg /day）のトリクロロ酢酸を２年間投与した結果、364 mg/kg/day で、体重増加[3]、肝臓重量（相対値ではなく絶対値）の減少、血清アラニンアミノ基転移酵素活性の増加、シアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝細胞壊死の重症化が見られた。腎臓、脾臓、精巣の重量に変化はなかった。放射標識されたチミジンの取り込み量として測定された肝細胞増殖の証拠はなかった。32.5 mg/kg/day で、血清アスパラギン酸アミノ基転移酵素活性が有意に増加したが、化合物投与による有害影響ではないと判断された。非腫瘍性影響に基づいて、この研究の NOAEL は

[3] De Angelo et al., 1997（参照 32）には、「decrease in body weight」と記載されている。

32.5 mg/kg/day であった（De Angelo et al., 1997）。

３．曝露状況

平成１９年度水道統計におけるトリクロロ酢酸の水道水の検出状況（表 24）は、原水において、363 地点すべて水道法水質基準値（0.02mg/L）の 10%以下であった。

一方、浄水においては、最高検出値が水質基準値の 10%超過～20%以下で 21 箇所みられたが、それ以外はすべて水質基準値の 10%以下（5,833/5,854 地点）であった。

表 24　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 74）

			基準値に対する度数分布表										
浄水/原水の別	水源種別	測定地点数	10%以下 ～ 0.020 (mg/L)	10%超過20%以下 ～ 0.040 (mg/L)	20%超過30%以下 ～ 0.060 (mg/L)	30%超過40%以下 ～ 0.080 (mg/L)	40%超過50%以下 ～ 0.100 (mg/L)	50%超過60%以下 ～ 0.120 (mg/L)	60%超過70%以下 ～ 0.140 (mg/L)	70%超過80%以下 ～ 0.160 (mg/L)	80%超過90%以下 ～ 0.180 (mg/L)	90%超過100%以下 ～ 0.200 (mg/L)	100%超過 0.201 (mg/L) ～
原水	全体	363	363	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	79	79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	15	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	113	113	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	156	156	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,854	5,833	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	1,033	1,030	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	304	297	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,206	3,198	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	1,311	1,308	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 19 年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

ヒトにおいては、トリクロロ酢酸に慢性的に経口曝露された時の毒性や発がん性に関する知見はない。皮膚のピーリング処置や生殖器いぼへの塗布治療に用いると、紅斑を生じ、圧痛を生じることがあることが報告されている。

実験動物においては、亜急性及び慢性曝露における主たる標的臓器は肝臓である。複数世代の生殖・発生毒性試験は実施されていないが、母動物に影響がみられる用量で発生毒性がみられる。発がん性に関しては、B6C3F$_1$系マウスにおける 60 週間（68 mg/kg 体重/日）、82 週間（262 mg/kg 体重/日）、104 週間（68 mg/kg 体重/日）の飲水投与試験で、いずれも肝腫瘍の増加が認められた。しかし、ラットにおける 2 年

間飲水投与試験（364 mg/kg 体重/日）では、肝腫瘍の増加は認められなかった。IARC は、ヒトの発がんデータがないこと、1 系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみであり、ラットでの発がん性が認められないことから、トリクロロ酢酸をグループ 3（ヒトに対する発がん性について分類できない）に分類している。

遺伝毒性については、*in vitro* 試験は陰性と判断された。*in vivo* 試験では小核試験で陰性・陽性の相反する結果が報告されているが、1995 年の試験結果（陰性）のほうがより信頼性が高いと考えられた。また、*in vitro* 試験において DNA との明らかな反応性が検出されていないことを考え合わせると、トリクロロ酢酸が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、トリクロロ酢酸は、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

非発がん毒性について、最も低い用量で見られた影響は、マウスにおける 60 週間飲水投与試験で見られた肝臓の絶対及び相対重量の増加、壊死の増加、パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、及び精細管の変性であり、LOAEL が 68 mg/kg 体重/日、NOAEL が 8 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL を基に、不確実係数 1,000（個体差及び種差の係数として 100、多世代の生殖毒性試験及び 2 種の動物での発生毒性試験がないことについての係数 10）を適用して、トリクロロ酢酸の TDI は 8 μg/ kg 体重/日と試算された。

表 25　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス $B6C3F_1$ 系雄 8 及びラット F344 系雄 6	10 日間強制経口投与	肝相対重量及びシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇(500)		500[W]	肝臓への影響(W)
②	マウス $B6C3F_1$ 系雌雄 5	11 日間強制経口投与（溶媒：コーンオイル）	雌雄肝重量増加(100)、肝細胞増殖(雄(100-)、雌(250-))		100[E]	
③	マウス $B6C3F_1$ 系雄 6	14 日間飲水投与	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(250-)		250[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
④	マウス $B6C3F_1$ 系雄 12	14 日間飲水投与	統計学的に有意な肝重量増加(250)	75[W,E]	250[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
⑤	マウス $B6C3F_1$ 系雄 6	3 又は 10 週間飲水投与	肝重量増加、ペルオキシソーム増殖指標の上昇(125-)	25[W,E]	125[E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
⑥	ラット Sprague-Dawley 系雄 6	10、20、30 日間飲水投与	体重、臓器重量、解剖学的検査及び病理組織学的検査での変化なし(312)	312[W]		
⑦	ラット 雄 6	52 日間経口投与	血中ビリルビンの増加、タンパク質及びコレステロールの減少、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、 ヘモグロビン及びヘマトクリット値増加、血小板数の減少(100)		100	

⑧	ラット Wistar 系雄 5～6	10 週間飲水投与	体重の減少、血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化（コハク酸デヒドロゲナーゼの上昇、グリコーゲン蓄積の増加、肝トリグリセリド及びコレステロール値の低下）及び腎グルタチオン値の減少(3.8)		3.8[W,E]	用量は飲水量既定値から算出(E)
⑨	ラット Sprague-Dawley 系雄 10	90 日間飲水投与	体重増加抑制、脾臓の絶対重量の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝細胞腫大、肝臓へのグリコーゲン蓄積、肝ペルオキシゾーム β 酸化活性の上昇(355)	36.5[W,E]	355[E]	
慢⑩	マウス $B6C3F_1$ 系雄：11～35、雌：10	37 週間飲水投与	肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）(309)		164[F]	LOAEL は EPA/IRIS ﾄﾞﾗﾌﾄから引用
		52 週間飲水投与	肝臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の巨大細胞、グリコーゲン蓄積(329)、肝臓の絶対及び相対重量増加、腫瘍発生頻度の増加（有意ではない）(164-)			
⑪	マウス $B6C3F_1$ 系雌 93、46、38 の群	51 又は 82 週間飲水投与	肝臓の相対重量増加、変異肝細胞巣及び肝細胞癌が有意に上昇(262-)	78[W,E]	262[E]	
⑫	マウス $B6C3F_1$ 系雄 50、58、72 の群	60 週間飲水投与	肝臓の炎症発生頻度及び重篤度の上昇(602)、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、精細管の萎縮(68-)、肝臓の小葉中心性細胞変性の発生頻度及び重篤度の上昇(8-)	6[A] 8[F]	68[F]	EPA/IRIS ﾄﾞﾗﾌﾄから引用

		104 週間飲水投与	腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、肝病変の発生頻度及び重篤度の上昇(58-)			
⑬	ラット F344 系 雌 50	2 年間飲水投与	体重の減少、肝臓の絶対重量の減少、アラニン-アミノ基転移酵素活性、シアン耐性パルミトイル CoA 酸化酵素活性の上昇、肝細胞壊死の重篤度の上昇(364)	32.5[A,E]	364[E]	用量は著者計算(E)
生⑭	ラット Long-Evans 系	妊娠 6 日～15 日強制経口投与	親動物 : 脾臓及び腎臓重量増加 児動物：体重及び体長の減少、軟組織（主に心血管系（心室中隔欠損症、左胸心））の奇形発生頻度の増加(330-)		330[A,W,E]	IRIS(1994) RfD の主試験、親動物毒性と発生毒性の LOAEL は同じ(E)
⑮	ラット Sprague-Dawley 系 19	妊娠 6 日～15 日強制経口投与	親動物：体重の増加抑制(300) 児動物：体重減少(300)		300[E]	親動物毒性と発生毒性の LOAEL は同じ(E)
⑯	ラット Charles Foster 系	妊娠 6 日～15 日強制経口投与	神経細胞のアポトーシスの亢進、脳皮質組織内の赤血球溢出、神経網の空胞変性、複数の空洞形成(1,400-)、脳重量減少(1,200-)、水頭症、脈絡膜叢の構造変形、大脳皮質神経細胞のアポトーシスの増加(1,000-)		1,000	
⑰	ラット Sprague-Dawley 系	妊娠 1 日～22 日飲水投与	体重増加抑制、吸収胚及び心臓の軟組織奇形の増加(290)		290[W] 291[E]	用量は著者算出、標準発生毒性ｴﾝﾄﾞﾎﾟｲﾝﾄが評価されていない(E)

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[W]：WHO、[E]：US EPA、[F]：EPA/IRIS、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000

3 WHO:World Health Organization. Trichloroacetic acid in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/120. 2004

4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition. Vol.1, 2006

5 US EPA (Environmental Protection Agency). Drinking Water Addendum to the Criteria Document for Trichloroacetic Acid. U.S. Environmental Protection Agency Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division Washington, DC 20460 www.epa.gov/safewater/, EPA Document Number: 822-R-05-010 Date: November, 2005

6 US EPA (Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Trichloroacetic acid (CASRN 76-03-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 01/01/1994, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 03/01/1996.Available online at http://www.epa.gov/iris/subst/0655.htm 2003

7 IARC International Agency for Research on Cancer: Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon, 2004; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 84).

8 Schultz IR, Merdink JL, Gonzalez-Leon A, Bull RJ: Comparative Toxicokinetics of Chlorinated and Brominated Haloacetates in F344 Rats. Toxicology and Applied Pharmacology 1999;158(2): 103-114.

9 Kim H and Weisel CP: Dermal absorption of dichloro- and trichloroacetic acids from chlorinated water. Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 1998;8(4):555-575.

10 Yu K O, Barton HA, Mahle DA, Frazier JM: In vivo kinetics of trichloroacetate in male Fisher 344 rats. Toxicological Sciences 2000; 54:302-311.

11 Templin MV, Parker JC, Bull RJ: Relative formation of dichloroacetate and trichloroacetate from trichloroethylene in male B6C3F$_1$ mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1993;123: 1-8.

12 Lumpkin MH, JV Bruckner, JL. Campbell, CE. Dallas, CA White and JW Fisher: Plasma binding of trichloroacetic acid in mice, rats, and humans under cancer bioassay and environmental exposure conditions. Drug Metabol. Dispos 2003;31:1203-1207.

13 Larson JL and Bull RJ: Metabolism and lipoperoxidative activity of trichloroacetate and dichloroacetate in rates and mice. Toxicology and Applied Pharmacology 1992;115: 268-277.

14 Bull RJ: Mode of action of liver introduction by trichlorethylene and its metabolites trichloroacetate and dichloroacetate. Environmental Health Perspectives 2000;108 (Suppl 2); 241-259.

15 Lash LH, Fisher JW, Lipscomb JC, Parker JC: Metabolism of trichlorethylene. Environmental Health Perspectives 2000; 108(Suppl. 2): 177-200.

16 Volkel W, Friedwald M, Lederer E, Pahler A, Parker J and Dekant W: Biotransformation of perchloroethene: Dose-dependent excretion of trichloroacetic acid, dichloroacetic acid, and Nacetyl-s-(trichlorovinyl)-l-cysteine in rats and humans after inhalation. Toxicology and Applied Pharmacology 1998;153:20-27.

17 Woodard G, Lange SW, Nelson KW, Calvery HO: The acute oral toxicity of acetic, chloroacetic, dichloroacetic and trichloroacetic acids. The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology 1942;23:78-82.

18 Goldsworthy TL and Popp JA: Chlorinated hydrocarbon-induced peroxisomal enzyme activity in relation to species and organ carcinogenicity. Toxicology and Applied Pharmacology 1987;88:225-233.

19 Dees C and C Travis.: Trichloroacetate stimulation of liver DNA synthesis in male and female mice. Toxicology Letters 1994;70:343-355.

20 Austin E.W, JR Okita, RT Okita, JL. Larson and RJ Bull: Modification of lipoperoxidative effects of dichloroacetate and trichloroacetate is associated with peroxisome proliferation. Toxicology 1995;97:59-69.

21 Sanchez IM and Bull RJ: Early induction of reparative hyperplasia in $B6C3F_1$ mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate. Toxicology 1990;64: 33-46.

22 Parrish JM, Austin EW, Stevens DK, Bull RJ: Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male $B6C3F_1$ mice. Toxicology 1996;110:103-111.

23 Parnell MJ, Koller LD, Exon JH: Assessment of hepatic initiation-promotion properties of trichloroacetic acid. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 1988;17:429-436.

24 Celik I, Temur A: Determination hematotoxic and hepatotoxic effects of trichloroacetic acid at sublethal dosage in rats. Food Chem Toxicol. 2009;47(6):1324-1326.

25 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: Administration of subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid to male Wistar rats to study the interactive toxicity. Toxicology Letters 1995;80:97-104.

26 Acharya S, Mehta K, Rodrigues S, Pereira J, Krishnan S, Rao CV: A histopathological study of liver and kidney in male Wistar rats treated with subtoxic doses of t-butyl alcohol and trichloroacetic acid. Experimental Toxicology and Pathology 1997;49:369-373.

27 Mather GG, Exon JH, Koller LD: Subchronic 90-day toxicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid in rats. Toxicology 1990;64: 71-80.

28 Bull RJ, Sanchez IM, Nelson MA, Larson JL, Lansing AJ: Liver tumor induction in $B6C3F_1$ mice by dichloroacetate and trichloracetate. Toxicology 1990;63:341-359.

29 US EPA (Environmental Protection Agency): TOXICOLOGICAL REVIEW OF TRICHLOROACETIC ACID (CASRN 76-03-9) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2009 (External Review Draft). Available online at http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=56896

30 Pereira MA: Carcinogenic activity of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Fundamental and Applied Toxicology 1996;31:192-199.

31 DeAngelo AB, Daniel FB, Wong DM, George MH: The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male $B6C3F_1$ mouse. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(16):1056-1068.

32 DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR: Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. Journal of Toxicology and Environmental Health 1997;52:425-445.

33 Bull RJ, Orner GA, Cheng RS, Stillwell L., Stauber AJ, Sasser L.B et al.: Contribution of dichloroacetate and trichloroacetate to liver tumor induction in mice by trichloroethylene. Toxicol. appl. Pharmacol 2002;182:55–65.

34 Bull RJ, Sasser LB, Lei XC: Interactions in the tumor-promoting activity of carbon tetrachloride, trichloroacetate, and dichloroacetate in the liver of male $B6C3F_1$ mice. Toxicology 2004;199(2-3):169-183.

35 US EPA (Environmental Protection Agency). Toxicology of the chloroacetic acids, by-products of the drinking water disinfection process. II. The comparative carcinogenicity of dichloroacetic and trichloroacetic acid: Implication for risk assessment. Document No. HERL-0820. Research Triangle Park, NC: Health Effects Research Laboratory, US EPA. 1991

36 Von Tungeln LS, Yi P, Bucci TJ, Samokyszyn VM, Chou MW, Kadlubar FF et al.: Tumorigenicity of chloral hydrate, trichloroacetic acid, trichloroethanol, malondialdehyde, 4-hydroxy-2-nonenal, crotonaldehyde, and acrolein in the B6C3F(1) neonatal mouse. Cancer Lett. 2002;185(1):13-19.

37 Ferreira-Gonzalez A, DeAngelo AB, Nasim S, Garrett CT: Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in $B6C3F_1$ male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids. Carcinogenesis 1995;16(3): 495-500.

38 Latendresse JR and Pereira MA: Dissimilar characteristics of N-methyl-N-nitrosourea-initiated foci and tumors promoted by dichloroacetic acid or trichloroacetic acid in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Toxicologic Pathology 1997;25(5): 433-440.

39 Pereira MA and Phelps JB: Promotion by dichloroacetic acid and trichloroacetic acid of Nmethyl-N-nitrosourea-initiated cancer in the liver of female $B6C3F_1$ mice. Cancer Letters 1996;102:133-141.

40 Tao L, Li K, Kramer PM, Pereria MA: Loss of heterozygosity on chromosome 6 in dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced liver tumors in female $B6C3F_1$ mice. Cancer Letters 1996;108: 257-261.

41 Walgren JE, Kurtz DT, McMillan JM: The effect of the trichloroethylene metabolites trichloroacetate and dichloroacetate on peroxisome proliferation and DNA synthesis in cultured human hepatocytes. Cell Biol Toxicol. 2000;16(4):257-273.

42 Laughter AR, Dunn CS, Swanson CL, Howroyd P, Cattley RC, Corton JC: Role of the peroxisome proliferator-activated eceptor alpha (PPARalpha) in responses to trichloroethylene and metabolites, trichloroacetate and dichloroacetate in mouse liver. Toxicology. 2004;203(1-3):83-98.

43 Corton JC: Evaluation of the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mouse liver tumor nduction by trichloroethylene and metabolites. Crit Rev Toxicol. 2008;38(10):857-875.

44 Ge R, Yang S, Kramer PM, Tao L, Pereira MA: The effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation and cell proliferation in $B6C3F_1$ mice. J Biochem Mol Toxicol. 2001;15(2): 100-106.

45 Tao L, Wang W, Li L, Kramer PK, Pereira MA: DNA hypomethylation induced by drinking water disinfection by-products in ouse and rat kidney. Toxicol Sci. 2005;87(2):344-352.

46 Blossom SJ, NR Pumford and KM Gilbert: Activation and attenuation of apoptosis of CD4+ T cells following in vivo exposure to two common environmental toxicants,

trichloroacetaldehyde hydrate and trichloroacetic acid. J. Autoimmunity 2004;23:211-220.

47 Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA: Teratogenic effects of trichloroacetic acid in the rat. Teratology 1989;40:445-451.

48 Fisher JW, Channel SR, Eggers JS, Johnson PD, MacMahon KL, Goodyear CD et al.: Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect fetal rat heart development? Int J Toxicol. 2001;20(5):257-267.

49 Warren DA, Graeter LJ, Channel SR, Eggers JS, Goodyear CD, Macmahon KL et al.: Trichloroethylene, trichloroacetic acid, and dichloroacetic acid: do they affect eye development in the Sprague-Dawley rat? Int J Toxicol. 2006;25(4):279-284.

50 Singh R: Neuroembryopathic effect of trichloroacetic acid in rats exposed during organogenesis. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2006;77(1):47-52.

51 Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ: Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. Journal of the American College of Cardiology 1998;32(2):540-545.

52 Saillenfait AM, Langonne I and Sabaté JP: Developmental toxicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene and four of their metabolites in rat whole embryo culture. Arch. Toxicol. 1995;70:71-82.

53 Hunter III E.S, E.H Rogers, JE. Schmid and A Richard: Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. Teratology 1996;54:57-64.

54 Fu L, Johnson EM, Newman LM: Prediction of the developmental toxicity hazard potential of halogenated drinking water disinfection by-products tested by the in vitro hydra assay. Regulatory Toxicology and Pharmacology 1990;11:213-219.

55 Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D: Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. Mutagenesis 1997;12(5):321-328.

56 Harrington-Brock K, Doerr CL, Moore MM: Mutagenicity of three disinfection by-products; diand trichloroacetic acid and chloral hydrate in L5278Y/TK+/- -3.7.2C mouse lymphoma cells. Mutation Research. 1998;413:265-276.

57 Mackay JM, Fox V, Griffiths K, Fox DA, Howard CA, Coutts C et al.: Trichloroacetic acid investigation into the mechanism of chromosomal damage in the in vitro human lymphocyte cytogenetic assay and the mouse bone marrow micronucleus test. Carcinogenesis 1995;16(5): 1127-1133.

58 Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA and Wagner E.D: Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. Environ. mol. Mutag. 2002;40:134-142.

59 Rapson WH, Nazar MA, Butsky VV: Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 1980;24:590-596.

60 Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA and Plewa MJ: Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in Salmonella typhimurium. Teratog. Carcinog. Mutag. 2002;22:113-128.

61 Nelson GM, Swank AE, Brooks L.R, Bailey KC and George SE: Metabolism, microflora effects, and genotoxicity in haloacetic acid-treated cultures of rat cecal microbiota. Toxicol. Sci. 2001;60:232-241.

62 DeMarini DM, Perry EP, Sheldon ML: Dichloroacetic acid and related compounds: Induction of prophage in E. coli and mutagenicity and mutation spectra in Salmonella TA 100. Mutagenesis 1994;9:429-437.

63 Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Furuhashi A and Kada T: Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. Mutat. Res. 1976;40:19-30.

64 Waskell L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. Mutat. Res. 1978;57:141-153.

65 Nestmann E.R, Chu I, Kowbel DJ and Matula TI: Short-lived mutagen in Salmonella produced by reaction of trichloroacetic acid and dimethyl sulphoxide. Can. J. Genet. Cytol. 1980;22:35-40.

66 Moriya M, Ohta T,Watanabe K, Miyazawa T, Kato K and Shirasu Y: Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res. 1983;116:185-216.

67 Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB: Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chloroacetic acids and chloroacetaldehydes. Environmental and Molecular Mutagenesis 1991;20:277-288.

68 Nelson MA and Bull RJ: Induction of strand breaks in DNA by trichloroethylene and metabolites in rat and mouse liver in vivo. Toxicology & Applied Pharmacology 1988;94:45-54.

69 Nelson MA, Lansing AJ, Sanchez IM, Bull RJ and Springer DL: Dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced DNA strand breaks are independent of peroxisome proliferation. Toxicology 1989;58:239-248.

70 Bhunya SP and Behera BC: Relative genotoxicity of trichloroacetic acid (TCA) as revealed by different cytogenetic assays: Bone marrow chromosome aberration, micronucleus and spermhead abnormality in the mouse. Mutation Research 1987;188:215-221.

71 Moy LS, Peace S, Moy RL: Comparison of the effect of various chemical peeling agents in a mini-pig model. Dermatologic Surgery 1996;22(5):429-432.

72 Tse Y, Ostad A, Lee H, Levine VJ, Kamino H: A clinical and histologic evaluation of two medium-depth peels: glycolic acid versus Jessner's trichloroacetic acid. Dermatologic Surgery 1996;22:781-786.

73 Nunns D and Mandal D: Tri-chloroacetic acid: a cause of vulvar vetibulitis. Acta Dermato-Venereologica 1996;76:334.

74 日本水道協会: 水道統計　平成 19 年度版.　2007

ほう素

目次

頁

○　検討会委員名簿　・・・　2
○　要約　・・・　3

Ⅰ．調査対象物質の概要　・・・　4
　1.　用途　・・・　4
　2.　一般名　・・・　4
　3.　化学名　・・・　4
　4.　元素名　・・・　4
　5.　原子量　・・・　4
　6.　物理化学的性状　・・・　4
　7.　現行規制等　・・・　4

Ⅱ．安全性に係る知見の概要　・・・　5
　1.　毒性に関する科学的知見　・・・　5
　　(1)　体内動態　・・・　5
　　(2)　実験動物等への影響　・・・　7
　　(3)　ヒトへの影響　・・・　26
　2.　国際機関等の評価　・・・　31
　3.　曝露状況　・・・　36

Ⅲ．調査結果のまとめ　・・・　37

○　参照　・・・　42

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ホウ素の健康影響について調査を行った。

調査した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ 等)、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット、イヌ)、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

ヒトにおけるホウ素の健康影響に関する情報には、症例報告、および職業曝露や飲料水からの摂取についての疫学調査がある。症例報告では、ホウ素は主として曝露部位（胃腸、皮膚）に障害を起こすことが報告されている。疫学調査では、労働環境または飲料水からホウ素に高濃度曝露された男性を対象として生殖影響が調べられており、男女比率への影響を示唆するようなデータも存在するが、ホウ素の生殖影響を明確に示す結果は得られていない。

実験動物においては、ホウ素は精巣毒性および発生毒性を示すことが報告されている。発がん性については、実験動物を用いた研究で陽性を支持する証拠は得られていない。また、遺伝毒性はない。

以上のことから、ホウ素については耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

信頼性のある最も低い NOAEL は、ラットの発生毒性試験における胎児の骨格奇形に基づく値であり、ホウ素として 9.6 mg/kg 体重/日であった。

不確実係数については、デフォルト値 100（種差に関して 10、個体差に関して 10）を適用するケースと、トキシコキネティクスデータを採用するケースが考えられた。後者は個体差に関する不確実係数について、トキシコキネティクスに関しては妊婦の腎臓からのホウ素のクリアランスデータから 1.8 を採用し、トキシコダイナミクスに関するデフォルト値 3.2 と合わせて、6 とした。

以上からホウ素の耐容一日摂取量（TDI）は、ケース 1（不確実係数 100：種差、個体差ともデフォルト値 10）では 0.1 mg/kg 体重/日、ケース 2（不確実係数 60：種差 10、個体差 6）では 0.16 mg/kg 体重/日と試算された。

Ⅰ．調査対象物質の概要

ホウ素は、「ほう素」や「硼素」などの表記を用いることがあるが、本報告では「ホウ素」を用いることとする。

１．用途

自然水中に含まれることはまれであるが、火山地帯の地下水、温泉にはメタホウ酸の形で含まれることがあり、また金属表面処理剤、ガラス、エナメル工業などで使用されるので、工場排水から自然水に混入することがある（参照 1)。

２．一般名

ホウ素

３．化学名

IUPAC

和名：ホウ素

英名：boron

CAS No.：7440-42-8

４．元素名

B

５．原子量

10.81

６．物理化学的性状　（参照 1、参照 2）

天然には、ホウ酸またはホウ酸塩として存在する。

名称	ホウ素	ホウ酸	ホウ砂（10 水和物）
分子式（分子量）	B（10.81）	H_3BO_3（61.83）	$Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$（381.43）
物理的性状	黒色金属光沢を持つ固体	無臭で、無色の結晶あるいは粉末	白色単斜昌
沸点（℃）	4000℃		
融点（℃）	2075℃	170.9℃	75℃（分解）
比重（水=1）	2.34	1.5	1.73（20℃）
水溶解度 g/100 g（25℃）	不溶	5.80	3.17

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：1.0

水質管理目標値（mg/L）：なし
環境基準値（mg/L）：1 （海域については適用しない）
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他の基準
水道施設の技術的基準（mg/L）：1.0（海水等を原水とする場合）
薬品基準（mg/L）：0.1
資機材基準（mg/L）：0.1
給水装置の構造及び材質の基準（mg/L）：0.1（水栓その他の末端の給水用具）、
1.0（末端以外の給水用具及び給水管）
労働安全衛生法： 作業環境評価基準 なし
食品衛生法： 食品、添加物等の規格基準（清涼飲料水の製造基準；ミネラルウォーター類の原水）（mg/L）：30（ホウ酸として；ホウ素換算 5.2）

（２）諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO（mg/L）：0.5 （第 3 版）
EU（mg/L）： 1.0
US EPA（mg/L）： なし
欧州大気質ガイドライン（参照 3）： なし
その他基準： Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；
5（calculated as B）

Ⅱ． 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル、初期リスク評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 4～14）。

なお、本報告書Ⅱ.１.及び２.においては、ホウ素化合物の重量から換算したホウ素元素としての重量を mg B と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

① 吸収

ホウ酸およびホウ砂（四ホウ酸ナトリウム）に曝露されたヒトまたは実験動物では、血液、組織、尿中のホウ素濃度の上昇、あるいは全身性中毒症状が見られることから、これらの化合物が消化管および気道から吸収されることが、多くの研究で示されている（参照 4）。

傷のない皮膚からの吸収はほとんどないが、傷のある皮膚からはかなりの量が吸収される（参照 4）。

② 分布

Fischer 系ラット（雄）にホウ酸（ホウ素として 61 mg B/kg 体重　ATSDR 換算）を 7 日または 28 日間混餌投与し、ホウ素の体内分布を調べた試験がある。 7 日間投与試験では、対照群での各組織での濃度は副腎を除き 4 μg/g 以下であったが、投与群では、投与 1 日後で血漿、及び脂肪組織を除く脳・肝臓・腎臓・筋肉・生殖組織等の軟組織のホウ素濃度は 2～20 倍に上昇していた。血漿および軟組織のホウ素濃度は 3～4 日で定常状態（12～30 μg/g）に達したが、骨では 7 日間の投与期間を通して増加し続け、非曝露に対し約 40 倍である 40～50 μg/g となった。これは血漿中濃度の 2～3 倍で、体内で最も高く、一方、脂肪組織中では、血漿中濃度の 20%であった（参照 15)。ホウ酸投与を中止すると骨中のホウ酸濃度は急速に減少し、9 週間後には大幅に回復していた。その後の 5 ヶ月間も徐々に減少したが、完全な回復には至らず、非曝露時の 3 倍程度までであった（参照 16)。28 日間投与試験でも血液及び軟組織中のホウ素濃度は 4 日で定常状態（10～19 μg/g）に達していた。また血液中のホウ素はほぼ全量が血漿中に存在していた（参照 16、17)。

③ 代謝

ホウ素は微量元素であり、体内では代謝されない。体内ではホウ酸として存在し、これが尿中で検出される唯一の形態である（参照 11)。

④ 排泄

男性ボランティアにホウ酸水溶液を経口または静脈投与した試験で、尿中の回収率は経口投与 96 時間後で 94%、静脈投与 120 時間後で 99%であり、半減期は両者とも 24 時間以内であった。経口投与のホウ酸はほぼ完全に消化管から吸収され（参照 18)、また投与経路にかかわらず 90%以上が尿から排泄されることが示された（参照 19)。

公表されている文献データを評価した結果、ヒトの場合、種々の経路（食事、飲料水、経口、静脈注射）により摂取されたホウ素の吸収率は 64～98%、除去率は 67～98%の範囲であり、ラットの場合も同様であった。また、投与量と血中ホウ素濃度の関係を整理し算出したクリアランスは、ラットで 163 mL/kg 体重/時、ヒトで 41 mL/kg 体重/時であり、両者のクリアランスの比は 4 であった。また、妊娠ラットのクリアランスは 397 mg/kg 体重/時であった（参照 20)。

妊婦のホウ素の腎クリアランスは、妊婦 15 人のデータから 1.02 mL/kg 体重/分（66.1 mL/分）と算出された（参照 21（参照 9 より引用))。

妊娠ラットにホウ素として 0.05～5 mg/kg 体重/日を強制投与した試験では、妊娠、非妊娠ラットの血中濃度の半減期は 3.2、2.9 時間、クリアランスは 3.2～3.4、3.0～3.2 mL/kg 体重/分であり、妊娠による腎クリアランスへの影響は認められなかったとの報告もある（参照 22)。

WHO はラットとヒトにおけるクリアランスの比 3～4 は TDI（耐容 1 日摂取量）算出の際に用いる種差の不確実係数 10 のうち、トキシコキネティクス要素のデフォルト値（$10^{0.5}$ ≒ 3.2）（参照 23）に近いことを指摘している（参照 4）。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

ホウ酸またはホウ砂のマウスおよびラットにおける経口 LD_{50} は、ホウ素として約 400～700 mg B/kg 体重の範囲である（参照 24、25）。

モルモット、イヌ、ウサギおよびネコでは、経口 LD_{50} はホウ素として 250～350 mg B/kg 体重とされている（参照 24、26）。

ホウ砂およびホウ酸を高用量で単回経口投与された動物の急性中毒症状として、抑鬱状態、運動失調、痙攣、死亡が観察された。また、腎の変性および精巣萎縮も見られた（参照 27）。

②　亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F_1 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるホウ酸（0、1,200、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm：ホウ素として雄 0、34、70、141、281、563 mg B/kg 体重/日、雌 0、47、97、194、388、776 mg B/kg 体重/日　EPA 換算）の 13 週間混餌投与試験が行われた。20,000 ppm 群の雌雄で死亡率の増加、前胃の過角化及び棘細胞増生がみられた。5,000 ppm 以上の群の雌雄で体重増加抑制、雄で精細管の変性または萎縮が観察された。すべてのホウ酸投与群においてごく軽度ないし軽度の脾臓の髄外造血が見られた（参照 28、29）。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

EPA は本試験での LOAEL を脾臓の髄外造血に基づき雄：34 mg B/kg 体重/日、雌：47 mg B/kg 体重/日とし、NOAEL は求められないとしている（参照 10）。

表 1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	20,000 ppm (雄；563mg B/kg 体重/日、雌；776mg B/kg 体重/日)	死亡率増加（8/10） 前胃の過角化及び棘細胞増生	死亡率増加（6/10） 前胃の過角化及び棘細胞増生
	10,000 ppm (雄；281mg B/kg 体重/日、雌；388mg B/kg 体重/日)	死亡例（1/10）	
	5,000 ppm (雄；141mg B/kg 体重/日、雌；194mg B/kg 体重/日）以上	体重増加抑制 精細管の変性または萎縮	体重増加抑制
	1,200 ppm (雄；34mg B/kg 体重/日、雌；47mg B/kg 体重/日）以上	ごく軽度ないし軽度の脾臓の髄外造血	ごく軽度ないし軽度の脾臓の髄外造血

b. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるホウ酸またはホウ砂（ホウ素として 0、52.5、175、525、1,750、5,250 ppm）の 90 日間混餌投与試験が行われた。

ホウ酸投与試験での用量はホウ素として 0、3.9、13、38、124、500 mg B/kg 体重/日（EPA 換算）であった。最高用量群では動物全数が 3～6 週間以内に死亡した。525 ppm 群では部分的な精巣萎縮、1,750 ppm 群では完全な精巣の萎縮がみられた。1,750 ppm 群の雌雄で浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制、体重減少、肝臓及び脾臓の重量減少がみられ、また、雄の腎臓、副腎及び雌の卵巣の重量減少がみられた。

ホウ砂投与試験での用量はホウ素として 0、4.0、14、42、125、455 mg B/kg 体重/日（EPA 換算）であった。ホウ酸投与と同様に、最高用量群での全数死亡、525 ppm 群での部分的な精巣萎縮、1,750 ppm 群での完全な精巣の萎縮がみられた。外観、及び内臓重量変化についてもほぼ同様の所見であった（参照 25）。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

EPA は精巣萎縮を基に、本試験の LOAEL を 1,750 ppm（124～125 mg B/kg 体重/日）、NOAEL を 525 ppm（38～42 mg B/kg 体重/日）としている（参照 10）。

表 2　ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 5,250 ppm （500 mg B/kg 体重/日）	死亡（10/10） 浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰嚢萎縮、体重増加抑制	死亡（10/10） 浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制
	B 濃度 1,750 ppm （124 mg B/kg 体重/日）	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰嚢萎縮、体重増加抑制、体重減少、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣の重量低下 精巣の完全萎縮 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制 体重減少、肝臓、脾臓、卵巣の重量低下
	B 濃度 525 ppm （38 mg B/kg 体重/日）	精巣の部分的萎縮	
ホウ砂	B 濃度 5,250 ppm （455 mg B/kg 体重/日）	死亡（10/10） 浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰嚢萎縮、体重増加抑制	死亡（10/10） 浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制
	B 濃度 1,750 ppm （125 mg B/kg 体重/日）	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、陰嚢萎縮、体重増加抑制 体重減少、脳、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の重量低下 精巣の完全萎縮 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大	浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離 体重減少、肝臓、脾臓、副腎、卵巣の重量低下 副腎皮質の脂質含有量増加、網状帯細胞領域の拡大
	B 濃度 525 ppm （42 mg B/kg 体重/日）	精巣の部分的萎縮	

c. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬(雌雄､各投与群 5 匹)におけるホウ酸またはホウ砂(ホウ素として 0、17.5、175、1,750 ppm)の 90 日間混餌投与試験が行われた。ホウ酸投与試験での用量は、雄で 0、0.34、4.1、32 mg B/kg 体重/日、雌で 0、0.25、2.6、23 mg B/kg 体重/日（EPA 換算）であった。175 ppm 以上の群で精巣相対重量の減少がみられた。病理組織検査では､175 ppm 以下の群では精巣の異常所見は見られなかったが、1,750 ppm 群では重度の精巣萎縮が認められた。また、高用量群の雄に甲状腺の相対重量の減少、雌に肝臓相対重量の増加が見られた。

ホウ砂投与試験での用量は、雌雄ともに 0、0.46、4.2、35 mg B/kg 体重/日（EPA 換算）であった。175 ppm 以下の群における精巣の病理組織検査所見については触れられていないが、1,750 ppm 群で重度の精巣萎縮が見られた。1,750 ppm 群ではこの他、雄に甲状腺相対重量の減少、雌に脳相対重量の減少、また雌雄にヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少がみられたが、その他の一般状態または組織病理検査における毒性所見は報告されていない（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

EPA は本試験の LOAEL を 1,750 ppm（23～35 mg B/kg 体重/日）、NOAEL を 175 ppm（2.6～4.2 mg B/kg 体重/日）としている。しかし、精巣毒性の用量-反応直線は非常な急勾配であることが他の動物試験での NOAEL と LOAEL から明らかであり、本試験での NOAEL と LOAEL の 10 倍の相違は、正しい用量-反応関係を示すものではないことが示唆されると指摘している（参照 10）。

表 3　イヌ 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,750 ppm (雄；32 mg B/kg 体重、雌；23 mg B/kg 体重)	死亡（1/5） 精巣萎縮 甲状腺相対重量減少	肝臓相対重量減少
	B 濃度 175 ppm (雄；4.1 mg B/kg 体重、雌；2.6 mg B/kg 体重）以上	精巣相対重量減少	
ホウ砂	B 濃度 1,750 ppm (雌雄；35 mg B/kg 体重)	精巣萎縮 甲状腺相対重量減少 ヘマトクリット値及びヘモグロビン量減少	脳相対重量減少 ヘマトクリット値及びヘモグロビン量減少

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるホウ酸（0、2,500、5,000 ppm：0、275、550 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、48、96 mg B/kg 体重/日）の 2 年間（103 週間）混餌投与試験が行われた。高低両用量群とも、雄に有意な死亡率の増加がみられた。5,000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制がみられた。

病理組織学的所見として両用量群の雄で精巣の萎縮、高用量群の雄で精巣間細胞の過形成が認められた。精巣の萎縮は、精細管からの精原細胞、一次・二次精母細胞、精細胞、精子の消失と、それに伴うセルトリ細胞のみからなる精細管の出現・増加などにより判断された。ホウ酸投与による腫瘍発生頻度の上昇は認められなかった（参照 28、29)。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

NTP は、本試験での雌雄 $B6C3F_1$ 系マウスへの 2,500、5,000 ppm（48、96 mg B/kg 体重/日）のホウ酸投与に関し「発がん性の証拠はない」と結論している（参照 28、参照 29)。

表 4　マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 5,000 ppm (96 mg B/kg 体重/日)	体重増加抑制 精巣間細胞の過形成	体重増加抑制
	B 濃度 2,500 ppm (48 mg B/kg 体重/日) 以上	死亡率の増加 精巣の萎縮（精細管からの精原細胞、一次・二次精母細胞、精細胞、精子の消失と、それに伴うセルトリ細胞のみからなる精細管の出現・増加)	

b. 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌雄、各投与群 35 匹）におけるホウ砂およびホウ酸（ホウ素として 0、117、350、1,170 ppm : 0、5.9、18、59 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。ホウ酸投与試験では 1,170 ppm 群の雌雄で、被毛の粗剛、尾の鱗状化、円背位、足の肉趾の腫脹と落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制など、雄で精巣の絶対及び相対重量の低下、精上皮及び精細管の萎縮が、雌でヘマトクリットとヘモグロビン濃度の有意な低値が見られた。117、350 ppm 投与群では、一般症状、行動、成長、摂餌、血液学的検査、血清生化学的検査、組織学的検査結果のいずれにおいても統計学的に有意な影響は認められなかった。

ホウ砂投与でも 1,170 ppm 群の雌雄にホウ酸投与と同様の一般症状及びヘマトクリットとヘモグロビン濃度の有意な低値、雄に精巣異常がみられた。117、350 ppm 投与群では、ホウ酸同様、有意な影響は認められなかった（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

著者らは、本試験、及び後述の生殖毒性試験結果などから、ラットに対する慢性毒性及び生殖毒性の NOEL をホウ素換算 350 ppm（18 mg B/kg 体重/日）としている。

EPA は本試験の NOAEL を 18 mg B/kg 体重/日、LOAEL を 59 mg B/kg 体重/日（参照 10)、初期リスク評価書（参照 12）では NOAEL を 18 mg B/kg 体重/日と判断している。

本試験について NTP は、ホウ酸はラットに対し発がん性がないことを示す適切

なデータであると結論付けている（参照 28）が、EPA は病理組織検査が行われた組織は限られており、腫瘍に関する所見の記載も無いことから、発がん試験としてデザインされたものではない（参照 10）としている。

表 5　ラット 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,170 ppm (59 mg B/kg 体重/日)	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹と落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 精巣の絶対及び相対重量低下 精上皮及び精細管の萎縮	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹と落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下
ホウ砂	B 濃度 1,750 ppm (59 mg B/kg 体重/日)	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹と落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下 精巣の絶対及び相対重量低下 精上皮及び精細管の萎縮	被毛の粗剛、尾の落屑化、円背位（背湾姿勢）、足の肉趾の腫脹と落屑、足指の爪の異常伸長、眼瞼炎症、血様眼脂及び体重増加抑制 ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下

c. 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 4 匹）におけるホウ酸またはホウ砂（ホウ素として 0、58、117、350 ppm：0、1.5、2.9、8.8 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。投与に関連した変化は見られなかった（参照 25)。結果を表 6 に示す。

表 6　イヌ 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 58 ppm (1.5 mg B/kg 体重/日) 以上	投与に関連した変化なし	投与に関連した変化なし
ホウ砂	B 濃度 58 ppm (1.5 mg B/kg 体重/日) 以上	投与に関連した変化なし	投与に関連した変化なし

d. 38 週間亜急性毒性試験（イヌ）[1]

上記試験の追加試験として、ビーグル犬（雌雄、各投与群 4 匹）におけるホウ酸またはホウ砂（ホウ素として 1,170 ppm：29 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の 38

[1] 本試験は 38 週間の試験であり慢性毒性試験ではないが、上記 c の追加試験であるため、続けて記載した。

週間混餌投与試験が行われた。本試験では、26 週で 2 匹、38 週で 1 匹、38 週の投与後 25 日間の回復期間後に 1 匹の剖検が行われた。26 週時点で、ホウ酸投与群に精子形成不全と精細管上皮の萎縮、ホウ砂投与群に重度の精巣萎縮及び精子形成不全がみられた。投与後に 25 日間の回復期間を設けたホウ酸、ホウ砂投与各 1 匹のうち 1 匹（いずれの投与か不詳）に精巣病変の回復が認められた（参照 25、参照 30（参照 10 より引用））。なお、雌に関する所見の記載はない。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

WHO は、ビーグル犬を用いた試験に関し動物数が少ないうえに数が不揃いのため（剖検を行った 3 時点においていずれも 1 または 2 匹）、統計解析には不十分であるとしている（参照 4）。

表 7　　イヌ 38 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	26 週 精子形成不全 精細管上皮の萎縮	（記載なし）
ホウ砂	B 濃度 1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	26 週 重度の精巣の萎縮、 精子形成不全	（記載なし）
ホウ酸またはホウ砂	B 濃度 1,170 ppm (29 mg B/kg 体重/日)	38 週投与後 25 日回復期間 精巣異常の回復（1/2）	

WHO は、上記の c、d の試験は、GLP（優良試験所基準）の施行以前のものであるため、試験に対する信頼性は十分でなく、次の理由からリスク評価に含めるには適当でないと指摘している（参照 4）。すなわち、(1) 供試動物の数が少なくかつ不揃いであること、(2) 対照群に種々の病変が現れておりバックグラウンドが多様なため、処理による影響を明確にできないこと、(3) GLP 施行前であったこと、(4) 最近の科学的に質の高い研究で、同様のホウ素摂取レベルのケース（参照 31、参照 32：後述）での新しい知見が得られていること等である。

④　神経毒性試験

神経毒性試験に関する報告は得られなかった。

⑤　免疫毒性試験

免疫毒性試験に関する報告は得られなかった。

⑥　生殖・発生毒性試験

② 亜急性毒性試験、③ 慢性毒性試験で言及したマウス、ラット、イヌを用いた諸試験に、精巣への影響が所見として報告されているが、このほかにもマウス、ラット、ウサギを用いた生殖毒性試験で精巣病変の発生が多数報告されている。

また、胎児への影響を調べた試験では、骨格異常が多数報告されている。その他、毒性発現メカニズムを解明するための試験等、生殖・発生毒性に関連した試験もいくつか報告されている。

a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）[2]

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるホウ酸（0、1,200、2,500、5,000、10,000、20,000 ppm：ホウ素として雄 0、34、70、141、281、563 mg B/kg 体重/日、雌 0、47、97、194、388、776 mg B/kg 体重/日　EPA 換算）の 13 週間混餌投与試験が行われた。生殖毒性所見として 5,000 ppm 以上の群の雄で精細管の変性または萎縮が観察された（参照 28、29）。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

表 8　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	5,000 ppm （雄；141mg B/kg 体重/日、雌；194mg B/kg 体重/日）以上	精細管の変性または萎縮	

b. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）[3]

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるホウ酸（0、2,500、5,000 ppm：0、275、550 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、48、96 mg B/kg 体重/日）の 2 年間（103 週間）混餌投与試験が行われた。生殖毒性所見として両用量群の雄で精巣の萎縮、高用量群の雄で精巣間細胞の過形成が認められた。精巣の萎縮は、精細管からの精原細胞、一次・二次精母細胞、精細胞、精子の消失と、それに伴うセルトリ細胞のみからなる精細管の出現・増加などにより判断された。（参照 28、29）。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

表 9　マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	5,000 ppm （96 mg B/kg 体重/日）	精巣間細胞の過形成	
	2,500 ppm 以上 （48 mg B/kg 体重/日）	精巣の萎縮（精細管からの精原細胞、一次・二次精母細胞、精細胞、精子の消失と、それに伴うセルトリ細胞のみからなる精細管の出現・増加）	

c. 三世代生殖発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌雄、各投与群雄 8 匹、雌 16 匹）におけるホウ砂

[2] ②　亜急性毒性試験 a. から生殖毒性関連部分を再掲
[3] ③　慢性毒性試験 a. から生殖毒性関連部分を再掲

またはホウ酸（ホウ素として 0、117、350、1,170 ppm : 0、5.9、17.5、58.5 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の三世代混餌投与試験が行われた。その結果、ホウ砂及びホウ酸投与のいずれも、1,170 ppm 群は不妊であり、雄では、精巣萎縮および無精子、雌では排卵減少が見られた。また、この群の雌を対照群の雄と交配させたところ妊娠はみられなかった。一方、117、350 ppm 群ではホウ素投与による生殖・授乳、児動物の体重・外観への悪影響はみられなかった。

著者らは、この試験の NOEL はホウ素濃度 350 ppm（17.5 mg B/kg 体重/日：WHO による換算）であるとしている（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

表 10　ラット三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	精巣萎縮および無精子	排卵減少 不妊（対照群の雄と交配させた場合）
ホウ砂	B 濃度 1,170 ppm (58.5 mg B/kg 体重/日)	精巣萎縮および無精子	排卵減少 不妊（対照群の雄と交配させた場合）

d. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）[4]

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるホウ酸またはホウ砂（ホウ素として 0、52.5、175、525、1,750、5,250 ppm）の 90 日間混餌投与試験で、以下の生殖毒性所見が見られた。

ホウ酸投与の雄では 525 ppm 群では部分的な精巣萎縮、1,750 ppm 群では完全な精巣の萎縮がみられ、雌では 1,750 ppm 群に卵巣の重量減少がみられた。なお、最高用量では全数死亡であった。

ホウ酸投与と同様に、最高用量群では全数死亡、525 ppm 群での部分的な精巣萎縮、1,750 ppm 群での完全な精巣の萎縮がみられた。(参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

表 11　ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,750 ppm (124 mg B/kg 体重/日)	精巣の重量低下 精巣の完全萎縮	卵巣の重量低下
	B 濃度 525 ppm (38 mg B/kg 体重/日)	精巣の部分的萎縮	
ホウ砂	B 濃度 1,750 ppm (125 mg B/kg 体重/日)	精巣の重量低下 精巣の完全萎縮	卵巣の重量低下
	B 濃度 525 ppm (42mg B/kg 体重/日)	精巣の部分的萎縮	

[4] ②　亜急性毒性試験 b. から生殖毒性関連部分を再掲

e. 2 年間慢性毒性試験（ラット）[5]

Sprague-Dawley 系ラット（雌雄、各投与群 35 匹）におけるホウ砂およびホウ酸（ホウ素として 0、117、350、1,170 ppm : 0、5.9、18、59 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の 2 年間混餌投与試験で、以下の生殖毒性所見が見られた。ホウ酸投与試験では 1,170 ppm 群の雄で精巣の絶対及び相対重量の低下、精上皮及び精細管の萎縮がみられた。

ホウ砂投与でも 1,170 ppm 群の雄に精巣異常がみられた（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

表 12　ラット 2 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,170ppm (59mg B/kg 体重/日)	精巣の絶対及び相対重量低下 精上皮及び精細管の萎縮	
ホウ砂	B 濃度 1,750ppm (59mg B/kg 体重/日)	精巣の絶対及び相対重量低下 精上皮及び精細管の萎縮	

f. 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雄、各投与群 8 匹、110～112 日齢）におけるホウ酸（ホウ素として 0、44、87、175、350 mg B/kg 体重）の生殖毒性試験が行われた。ホウ酸は 1 日のみ（2 回にわけて）経口投与し、投与後 14 日に剖検した。精巣および精巣上体の病理組織検査の結果、350 および 175 mg B/kg 体重群では、排精障害、精巣上体での精子形態異常および精巣上体頭部での精子数減少が観察された。

著者らはこの試験の NOEL は、ホウ素として 87 mg B/kg 体重としている（参照 33)。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

表 13　ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
ホウ酸	175 mg B/kg 体重以上	排精障害、精巣上体での精子形態異常および精巣上体頭部での精子数減少

g. 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雄、各投与群 18 匹）におけるホウ砂（ホウ素として 0、500、1,000、2,000 ppm : 0、25、50、100 mg B/kg 体重/日　著者らによる換算）の 30 日または 60 日間混餌投与試験が行われた。1,000 および 2,000 ppm 群で精巣及び精巣上体重量の有意な減少、精細管径の減少や精母細胞、精細胞および精子の減少が用量依存的に認められた。精細管径の減少は 500 ppm で 60 日投与した群にも見られた。この形態変化と関連して、減数分裂後の生殖細胞のマーカーで

[5] ③　慢性毒性試験 b. から生殖毒性関連部分を再掲

あるヒアルロニダーゼ、ソルビトール脱水素酵素、乳酸脱水素酵素アイソザイム X の比活性低下と、減数分裂前の精原細胞に関連するグリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素、リンゴ酸脱水素酵素の比活性の上昇、及び血漿中の卵胞刺激ホルモン濃度の上昇が用量依存的かつ有意に認められた。

ホウ素の投与後、雌と交配し受精能力を検査した。1,000 および 2,000 ppm 群で受精能力の低下ないし消失が認められた。受精能力は 2,000 ppm を 60 日投与した群を除きその後回復したが、最高投与群では 8 ヵ月後も回復せず、交尾行動は正常であったが、妊娠はしなかった（参照 34)。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

EPA は精巣への毒性に基づき、本試験の LOAEL を 50 mg B/kg 体重/日、NOAEL を 25 mg B/kg 体重/日としている（参照 10)。

表 14　ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	雄
ホウ砂	B 濃度 2,000 ppm (100 mg B/kg 体重/日)	30 日	精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の顕著な減少 受精能力の低下（投与後 6 週間は受精能力消失、その後も対照群の 25～50%）
		60 日	精巣、精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の完全な無形成 精細管径の減少 受精能力の消失（投与後 8 ヶ月間まで観察）
ホウ砂	B 濃度 1,000 ppm (50 mg B/kg 体重/日)	30 日	精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の減少 受精能力の低下（投与後 4 週間後には対照群の 80%程度に回復）
		60 日	精巣、精巣上体重量減少 精母細胞、精細胞、精子の大部分の消失 精細管径の減少 受精能力の低下（投与後 5～6 週間後には対照群の 60～80%に回復）
	B 濃度 500 ppm (25mg B/kg 体重/日)	30 日	異常所見なし
		60 日	精細管径の減少

h. 生殖毒性試験（ラット）

Fischer 344 系ラット（雄、各投与群 6 匹）におけるホウ酸（0、3,000、4,500、6,000、9,000 ppm：0、26、38、52、68 mg B/kg 体重/日　著者らによる換算）の 9 週間混餌投与試験が行われ、投与終了後最大 32 週間まで回復状態が観察された。3,000 および 4,500 ppm 群では排精の抑制、6,000 および 9,000 ppm 群では時間経過とともに排精抑制から精巣萎縮への進行が認められた。これらの病変発現には精巣中ホウ素濃度の閾値があり、排精抑制は 5.6 μg B/g 精巣、精巣萎縮は 11.9 μg B/g 精巣であった。投与期間を通して、精巣でのホウ素蓄積はなく、精巣中ホウ素濃度は血中ホウ素濃度を超えることはなかった。投与終了後には、すべての用量群にお

いて、血清および精巣ホウ素濃度はバックグラウンドレベルまで回復した。4,500 ppm 群における排精の抑制は投与終了後 16 週までに回復したが、6,000 および 9,000 ppm 群の精巣萎縮は投与終了後最大 32 週まで回復しなかった（参照 31)。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

EPA は本試験の LOAEL を 26 mg B/kg 体重/日としている（参照 10）。

表 15　ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄	
		所見	精巣中ホウ素濃度 (9 週間後)
ホウ酸	9,000 ppm (68 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制（2 週～） 精巣の萎縮（5 週～ 精巣の完全な萎縮（6 週） 精巣萎縮は投与終了後 32 週間でも回復せず	15.1 μg/g
	6,000 ppm (52 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制（2 週～） 精巣の萎縮（7 週～ 精巣の完全な萎縮（9 週） 精巣萎縮は投与終了後 32 週間でも回復せず	11.9 μg/g
	4,500 ppm (38 mg B/kg 体重/日)	重度の排精抑制（2 週～） 排精抑制は投与終了後 16 週間で回復	8.8 μg/g
	3,000 ppm (26 mg B/kg 体重/日)	軽度の排精抑制（5 週～）	5.6 μg/g

i. 生殖毒性試験（ラット）

精巣病変の進行を調べる目的で、Fischer 344 系ラット（雄）にホウ酸（9,000 ppm：61 mg B/kg 体重/日　著者らによる換算）を混餌投与し、投与開始後 4～28 日の間に剖検する試験が行われた。ホウ酸摂取量は 348 mg/kg 体重（61 mg B/kg 体重/日）であった。剖検は、各回、投与群 6 匹、対照群 4 匹について実施した。顕微鏡観察では、投与 4 日では異常は見られなかったが、7 日では投与群の半数、10 日では全数に排精抑制がみられ、28 日では、すべてのラットの精細管で精母細胞および精子細胞の有意な減少がみられた。血清テストステロン濃度は 4 日以降に有意な減少がみられた（参照 17)。各投与期間で認められた毒性所見を表 16 に示す。

表 16　ラット生殖毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	雄
ホウ酸	9,000 ppm (61 mg B/kg 体重/日)	4 日	顕微鏡観察で異常所見なし
		4 日以降	血清テストステロン濃度減少
		7 日	排精抑制（3/6)
		10 日	排精抑制（6/6)
		28 日	排精抑制 精細管での精母細胞および精子細胞の有意な減少

j. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[6]

ビーグル犬（雌雄、各投与群 5 匹）におけるホウ酸またはホウ砂（ホウ素として 0、17.5、175、1,750 ppm）の 90 日間混餌投与試験で以下の生殖毒性所見が見られた。ホウ酸 175 ppm 以上の群で精巣相対重量の減少、1,750 ppm 群では重度の精巣萎縮が認められた。

ホウ砂 1,750 ppm 群で重度の精巣萎縮が見られた（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

表 17　イヌ亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,750 ppm (雄；32 mg B/kg 体重、 雌；23 mg B/kg 体重)	精巣萎縮	
	B 濃度 175 ppm (雄；4.1 mg B/kg 体重、 雌；2.6 mg B/kg 体重) 以上	精巣相対重量減少	
ホウ砂	B 濃度 1,750 ppm (雌雄；35 mg B/kg 体重)	精巣萎縮	

k. 2 年間慢性毒性試験及び 38 週間追加試験（イヌ）[7]

ビーグル犬（雌雄、各投与群 4 匹）におけるホウ酸及びホウ砂（ホウ素として 0、58、117、350 ppm）の 2 年間混餌投与試験では、生殖毒性所見は見られなかった。追加として実施したホウ酸及びホウ砂（ホウ素として 1,170 ppm：29 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）の 38 週間混餌投与試験では、26 週時点で、ホウ酸投与群に精子形成不全と精細管上皮の萎縮、ホウ砂投与群に重度の精巣萎縮及び精子形成不全がみられた。投与後に 25 日間の回復期間を設けたホウ酸、ホウ砂投与各 1 匹のうち 1 匹（いずれの投与か不詳）に精巣病変の回復が認められた（参照 25、参照 30（参照 10 より引用))。なお、雌に関する所見の記載はない。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

表 18　イヌ 38 週間追加(亜急性毒性)試験

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	B 濃度 1,170ppm (29mg B/kg 体重/日)	26 週 精子形成不全 精細管上皮の萎縮	
ホウ砂	B 濃度 1,170ppm (29mg B/kg 体重/日)	26 週 重度の精巣の萎縮、 精子形成不全	
ホウ酸またはホウ砂	B 濃度 1,170ppm (29mg B/kg 体重/日)	38 週投与後 25 日回復期間 精巣異常の回復（1/2)	

[6] ③　亜急性毒性試験 c. から生殖毒性関連部分を再掲
[7] ③　慢性毒性試験 c., d. から生殖毒性関連部分を再掲

l. 発生毒性試験（マウス）

Swiss（CD-1）系マウス（雌、各投与群 28～29 匹）におけるホウ酸（0、0.1、0.2、0.4%：0、248、452、1,003 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、43、79、175 mg B/kg 体重/日）の妊娠 0～17 日の混餌投与試験が行われた。母動物では 0.1%以上の群で軽度の腎臓障害、0.4%群で体重の増加抑制、腎臓相対重量の増加がみられた。児動物では 0.2%以上の群で胎児体重の減少、0.4%群で吸収胚の発生頻度および一腹あたり奇形発生頻度の増加がみられた。奇形は主に第 13 肋骨の短縮であった。一方、第 1 腰椎での痕跡状過剰肋骨または腰肋の発生（解剖的変異）は逆に減少していた。

著者らは、本試験において母動物毒性に関する NOAEL は把握できないが、発生毒性に関する NOAEL は 248 mg/kg 体重/日（ホウ素換算 43 mg B/kg 体重/日）としている（参照 35)。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

表 19　マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	0.4% (175 mg B/kg 体重/日)	妊娠 0～17 日	体重の増加抑制、腎臓相対重量の増加	吸収胚の発生頻度増加 一腹の奇形発生頻度の増加 （奇形は主に第 13 肋骨の短縮）
	0.2% (79 mg B/kg 体重/日）以上			胎児体重の減少
	0.1% (43 mg B/kg 体重/日）以上		軽度の腎臓障害（用量依存性の尿細管の拡張/再生）	

m. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌、各投与群 29 匹）におけるホウ酸（0、0.1、0.2、0.4%：0、78、163、330 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、14、29、58 mg B/kg 体重/日）の妊娠 0～20 日の混餌投与試験が行われた。また、追加群（各投与群 14 匹）としてホウ酸（0、0.8%：0、539 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、94 mg B/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日に混餌投与した（用量設定試験において妊娠 0 日からの 0.8%投与は胎児死亡率が極めて大きかったため、着床前胚損失及び胚死亡率を低下させるべく妊娠 6～15 日間にのみ投与）。追加群を含むすべての投与群において、一腹当たり平均胎児体重は対照群に比べて用量依存的かつ有意に減少した。0.2%以上の群では、一腹あたりの奇形胎児発生頻度および、1 例以上の奇形胎児を生じた腹数の割合が有意に増加した。最も多く見られた奇形は側脳室の拡張および第 13 肋骨の無形成または短縮であり、その他、眼、中枢神経系（CNS)、心血管系および中軸骨格の異常など広範にわたっていた。0.8%

群では胎児死亡率の増加が見られた。母動物については、0.2%以上の群で肝臓と腎臓の重量増加、0.4%以上の群で体重増加抑制、0.8%群で摂餌量減少と腎臓絶対重量の増加が見られた。

著者らはこの試験での母動物毒性の NOAEL は 14 mg B/kg 体重/日とし、発生毒性の NOAEL は把握できないが、母動物毒性を示さない用量で発生毒性が発現されるとしている（参照 35)。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

表 20　ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	0.8% (94 mg B/kg 体重/日)	妊娠 6～15 日	摂餌量減少 腎臓絶対重量の増加	胎児死亡率の増加
	0.4% (58 mg B/kg 体重/日）以上	妊娠 0～20 日	体重増加抑制	
	0.2% (29 mg B/kg 体重/日）以上		肝臓と腎臓の相対重量増加	一腹あたりの奇形胎児の発生頻度増加 1 例以上の奇形胎児を生じた腹数の割合増加 （奇形は主に側脳室の拡張および第 13 肋骨の無形成または短縮）
	0.1% (14 mg B/kg 体重/日）			胎児体重減少

n. 発生毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley（CD）系ラット（雌、各投与群 60 匹）におけるホウ酸（0、250、500、750、1,000、2,000 ppm : 0、19、36~37、55～56、76～74、143～145 mg/kg 体重/日　著者らによる換算 ; ホウ素として 0、3.3、6.3～6.5、9.6～9.7、13.3～12.9、25.0～25.3 mg B/kg 体重/日）の妊娠 0～20 日の混餌投与試験が行われた。母動物の約半数は妊娠 20 日に剖検し残りは出産後 21 日目に検査した。児動物は生後 21 日目に検査した。母動物では、2,000 ppm 群の妊娠 20 日目にのみ腎臓の相対重量の増加がみられた。胎児では、1,000 および 2,000 ppm 群で体重が減少し、第 13 肋骨の短縮および波状肋骨の発生頻度上昇がみられた。生後 21 日目の児動物では、有意な体重減少および波状肋骨はいずれの群にも認められなかったが、第 13 肋骨の短縮が 2,000 ppm 群でみられた。

著者らは出生前後の発生毒性の NOAEL について、出生前 750 ppm（ホウ素換算 9.6 mg B/kg 体重/日）、出生以後 1,000 ppm（ホウ素換算 12.9 mg B/kg 体重/日） としている（参照 32)。各投与群で認められた毒性所見を表 21 に示す。

なお、WHO（参照 4、参照 5）及び我が国の水質基準見直しの際の評価（参照 1）も本試験の NOAEL を著者らと同じく 9.6 mg B/kg 体重/日として、リスク評価に用いている。

また、EPA は、本試験と上記 m. 発生毒性試験のデータを併せて Allen らにより解析された $BMDL_{50}$ 10.3 mg B/kg 体重/日（参照 36）を用いて RfD を算出してい

る（参照 8～10）。Allen らによる解析の概要は ２．国際機関等による評価 (4) 米国環境保護庁の項に参考として記載した。

表 21　ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	胎児 （妊娠 20 日目）	児動物 （生後 21 日目）
ホウ酸	0.2% (25.0～25.3 mg B/kg 体重/日)	妊娠 0～20 日	腎臓の相対重量増加 （妊娠 20 日目のみ）	体重減少 第 13 肋骨の短縮（奇形）および波状肋骨（変異）の発生頻度上昇	第 13 肋骨の短縮（奇形）および波状肋骨（変異）の発生頻度上昇
	0.1% (13.3～12.9 mg B/kg 体重/日)			体重減少 第 13 肋骨の短縮（奇形）および波状肋骨（変異）の発生頻度上昇	

o. 発生毒性試験（ウサギ）

New Zealand White ウサギ（雌、各投与群 18～23 匹）にホウ酸（0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日　著者らによる換算；ホウ素として 0、11、22、44 mg B/kg 体重/日）を妊娠 6～19 日に強制経口投与し、妊娠 30 日に検査する発生毒性試験が行われた。母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重の低値、妊娠子宮重量の減少、黄体数の減少および膣出血が認められた。胎児については、250 mg/kg 体重/日投与群で出生前死亡率の上昇（吸収胚の増加）、生存胎児のない妊娠母動物数の増加、妊娠 30 日における一腹当たり生存児数の減少がみられた。また、一腹あたりの生存奇形胎児数が有意に増加した。奇形は主に心室中隔欠損を主とする心血管系障害であった。62.5、125 mg/kg 体重/日投与群では母動物、児動物とも異常所見は認められなかった。

著者らは母動物毒性および発生毒性に関する NOAEL をともに、125 mg/kg 体重/日（ホウ素換算 22 mg/kg 体重/日）としている（参照 37）。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

表 22　ウサギ発生毒性試験

試験物質	投与群	投与期間	母動物	児動物
ホウ酸	250 mg/kg 体重/日 (44 mg B/kg 体重/日)	妊娠 6～19 日	摂餌量の減少、体重の低値、妊娠子宮重量の減少、黄体数の減少および膣出血	出生前死亡率（吸収胚の増加）の上昇 生存胎児のない妊娠母動物数の増加 妊娠 30 日における一腹の生存児数の減少 一腹あたりの生存奇形胎児数の増加 （奇形は主に心室中隔欠損を主とする心血管系障害）

＜マウス発生毒性試験における投与時期と奇形発生との関係：参考データ＞

実験動物でホウ素による胎児の肋骨形成異常が知られているが、ホウ素投与時期と奇形発生との関係（発生の有無、発生部位など）を調べるために、ホウ酸を種々の妊娠日齢の CD-1 系妊娠マウスに経口投与し、GD17 に胎児の一般状態及び骨格の検査を行った結果が報告されている。ホウ酸（500、750 mg/kg 体重/日；ホウ素として 87.5、131 mg B/kg 体重）を GD6～10（1 回/日）に投与した場合、第 13 肋骨の短縮が全ての投与群で認められた。400 mg/kg 体重（ホウ素として 70 mg B/kg 体重）を GD6～10（2 回/日）に投与すると肋骨の癒合および／または分岐、および肋骨の無発生が多数認められ、また頚肋の増加も認められた。400 mg/kg 体重を GD6、7、8、9、10 のうち 1 日のみ 2 回投与した場合、GD7 で頚椎の骨化／頚肋の発生頻度が増加し、GD8 で肋骨の無発生が増加した。GD8 に 750 mg/kg 体重を 2 回投与すると、種々の胸部骨格異常が増加した。肋骨異常を生じさせる最初の部分的な変化とそれが影響していく過程を明らかにするには、作用機序に関する研究が必要であるが、著者らは GD8 における胚の肋骨無発生に対する感受性からすると、ホウ酸は、嚢胚形成や前体節中胚葉の形成、あるいはこの領域でのパターニングのような初期過程に影響を与える可能性が示唆されるとしている（参照 38)。各投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

表 23　マウス発生毒性試験

試験物質	動物数	投与日(GD)	投与量	胎児（GD17）
ホウ酸	10 匹/群	6～10	750 mg/kg 体重/日 (131 mg B/kg 体重/日)	第 13 肋骨の短縮 大腿骨の短縮
			500 mg/kg 体重/日 (87.5 mg B/kg 体重/日)	第 13 肋骨の短縮
	16 匹/群	6～8	400 mg/kg 体重/回 (70 mg B/kg 体重/回) 2 回/日	体重減少 大腿骨の短縮 頚椎の骨化/頚肋の発生頻度増加 肋骨の無発生、肋骨の短縮、過剰肋骨発生頻度の減少、肋骨の癒合および/または分岐発生頻度の増加
		6	400 mg/kg 体重/回 (70 mg B/kg 体重/回) 2 回	体重減少
ホウ酸	16 匹/群	7	400 mg/kg 体重/回 (70 mg B/kg 体重/回) 2 回	体重減少 大腿骨の短縮 頚椎の骨化/頚肋の発生頻度増加
		8		体重減少 大腿骨の短縮 肋骨の無発生
		9		体重減少 （骨格異常に関して対照群がなく、統計処理せず）

試験物質	動物数	投与日(GD)	投与量	胎児（GD17）
		10		体重減少 （骨格異常に関して対照群がなく、統計処理せず）
	10 匹/群	8	750 mg/kg 体重/回 (131 mg B/kg 体重/回) 2 回	体重減少 肋骨の癒合、無発生 その他、胸椎、腰椎での骨格異常

＜マウスでの奇形発生のメカニズム：参考データ＞

ホウ素による奇形発生のメカニズムとして、酵素阻害に着目した研究がある。

妊娠 8 日目のマウス（20 匹）に、奇形を誘発する量であるホウ酸 1,000 mg/kg 体重（ホウ素として 175 mg B/kg 体重）を腹腔内投与し、10 匹について投与 1、3、4 時間後に胚を分析し、残りは妊娠 18 日目に剖検を行った。剖検ではホウ酸投与群胎児の 68%に中軸骨格の異常がみられた。胚の分析では、時間依存的なヒストンの過アセチル化が認められ、過アセチル化ヒストンは大部分が胚中葉節に分布していた。また、ホウ酸はヒストンデアセチラーゼ（HDAC）活性を阻害することが別途確認された。著者らはホウ酸が HDAC 活性を阻害し、かつ、組織特異的に作用していることから、これが奇形の直接原因であるとしている（参照 39)。

＜ラットでの奇形発生のメカニズム：参考データ＞

ホウ酸曝露を受けた妊娠ラットの胎児に見られる脊椎骨格異常の発生メカニズムについて、遺伝子レベルの研究報告がある。ホウ酸（500 mg/kg 体重；ホウ素として 87.5 mg B/kg 体重）を妊娠 9 日目に 2 回強制経口投与された Sprague-Dawley 系ラットの胎児（妊娠 13.5 日齢）においては、脊椎発生に関与する hox 遺伝子の発現パターンが乱れ、最も前方の脊椎発生に関与する hoxc6 および hoxa6 遺伝子の発現の境界が頭部側にシフトしていた。この遺伝子の発現の乱れが胎児期にホウ酸曝露されたラット胎児に見られる奇形（頸椎数が 7 から 6 に減少する）に関与している可能性が指摘されている（参照 40)。

＜ラットの骨強度への影響：参考データ＞

ホウ素摂取が骨の強度に与える影響を調べた試験がある。ラット（雌雄）におけるホウ酸（0、200、1,000、3,000、9,000 ppm：0、1.8、8.8、26、79 mg B/kg 体重/日　本報告換算）の 1～12 週間混餌投与試験で、200 ppm 以上投与群の雄に脊椎の圧縮強度（降伏荷重、破壊荷重、降伏応力、破壊応力）の 5～10%の有意な上昇がみられた。雌にも同様な傾向が認められた。著者らは、骨強度の上昇が著者らの実施した生殖毒性試験での NOAEL 2,000 ppm（未発表）よりもかなり低い用量で認められていることを指摘している（参照 41)。結果を表 24 に示す。

表 24　ラットの骨強度への影響

試験物質	投与群	雄	雌
ホウ酸	9,000 ppm (79 mg B/kg 体重/日)	大腿骨曲げ強度（破壊応力）の低下	
	3,000 ppm (1.8 mg B/kg 体重/日)	脊椎圧縮強度（降伏荷重、破壊荷重、降伏応力、破壊応力）の上昇	脊椎圧縮強度（破壊荷重、破壊応力）の上昇
	1,000 ppm (8.8 mg B/kg 体重/日)		脊椎圧縮強度（破壊荷重、弾性係数）の上昇
	200 ppm 以上 (26 mg B/kg 体重/日)	脊椎圧縮強度（降伏荷重、破壊荷重、降伏応力、破壊応力）の上昇	

＜ラットでのホウ素と高温の複合下での発生毒性試験：参考データ＞

ホウ酸投与や高温が中軸骨格の発生に影響を与えることが知られているが、両者が複合した場合について試験が行われた。妊娠 10 日のラットにホウ酸（0、250、500 mg/kg 体重）を強制投与した後、水浴させ、37℃で 30 分間（温度の対照）、または直腸温が 41、42℃に到達後 5 分間保持することにより高温曝露とした。複合による児動物の骨格異常への影響は、胸椎、前仙椎の欠損に関しては相乗的（ホウ酸投与と高温の相互作用がある）であり、分節化に関しては相加的であった（参照 42）。

＜ラットでのエストロゲン作用：参考データ＞

ホウ素の生殖毒性と関連して、エストロゲン様作用についての試験が行われた。卵巣摘出 SD 系ラット（各投与群 8 匹）にホウ酸（4、25、75 mg/kg 体重/日）を 3 日間投与（投与量合計はホウ素として 2.1、13.1、39.4 mg B/kg 体重）した子宮肥大試験において、75 mg/kg 体重/日で有意な子宮相対重量の増加がみられた。その他、子宮の粘膜上皮細胞の高さの増加、増殖細胞核抗原の増加、エストロゲン受容体密度の減少が認められたが、MCF-7 ヒト乳癌培養細胞は増殖せず、血清中エストラジオール濃度の変化は見られなかった。著者らは、ホウ酸は *in vivo* でエストロゲン様作用を示したとしている（参照 43）。各投与群で認められた毒性所見を表 25 に示す。

表 25　ラットのエストロゲン作用

試験物質	投与群	雌
ホウ酸	75 mg/kg 体重/日×3 日 (計 39.4 mg B/kg 体重)	有意の子宮相対重量の増加、増殖細胞核抗原の増加
	4 mg/kg 体重/日×3 日 (計 2.1 mg B/kg 体重) 以上	子宮の粘膜上皮細胞の高さの増加、エストロゲン受容体密度の減少

⑦　遺伝毒性試験

ホウ酸またはホウ砂を用いた *in vitro*、*in vivo* の遺伝毒性試験が行われている。

ホウ酸は多くの *in vitro* 試験で陰性であったが、最近、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験で陽性の結果が報告されている。*in vivo* 小核試験は陰性であった。

ホウ砂の *in vitro* 試験は全て陰性であった。

a. *in vitro* 試験

ホウ酸を用いた試験では、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）を用いた復帰突然変異試験が S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった（参照 44、参照 28）。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果は、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった（参照 28）。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験は、S9 の添加の有無にかかわらず陰性であった（参照 28）。ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験（S9 無添加）では陽性であり、複製指数（replication index）及び分裂指数が有意に減少していた（参照 45）。CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験は S9 添加の有無にかかわらず陰性であり（参照 28）、ヒト末梢リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（S9 無添加）も陰性であった（参照 45）。

ホウ砂を用いた試験では、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験が S9 添加の有無にかかわらず陰性であった（参照 44）。チャイニーズハムスター肺細胞、マウス胚細胞およびヒト包皮線維芽細胞を用いた遺伝子突然変異試験（いずれも S9 無添加）は、いずれの細胞においても陰性であった（参照 46）。マウス胚細胞を用いた細胞形質転換試験（S9 無添加）も陰性であった（参照 46）。

in vitro 試験結果を表 26 に示す。

表 26　ホウ素の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無	
ホウ酸	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100	－	－	Benson et al. 1984 （参照 44）
ホウ酸	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537	－	－	NTP 1987 （参照 28）
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	－	－	NTP 1987 （参照 28）
	染色体異常試験	CHO 細胞	－	－	NTP 1987 （参照 28）
	染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	ND	＋	Arslan 2008 （参照 45）
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	－	－	NTP 1987 （参照 28）
	姉妹染色分体交換試験	ヒト末梢リンパ球	ND	－	Arslan 2008 （参照 45）
ホウ砂	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100	－	－	Benson et al. 1984 （参照 44）
	遺伝子突然変異試験	CHL 細胞	ND	－	Landolph 1985 （参照 46）
	遺伝子突然変異試験	マウス胚細胞	ND	－	Landolph 1985 （参照 46）
	遺伝子突然変異試験	ヒト包皮線維芽細胞	ND	－	Landolph 1985 （参照 46）
	細胞形質転換試験	CHO 細胞	ND	－	Landolph 1985 （参照 46）

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞、CHL 細胞: チャイニーズハムスター肺細胞
＋: 陽性、－: 陰性、ND: データなし

b. *in vivo* 試験

マウスにホウ酸（900～3,500 mg/kg 体重）を 2 日間投与した後の骨髄細胞における小核試験は陰性であった （参照 47（参照 9 より引用））。結果を表 27 に示す。

表 27 ホウ素の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類	対象	試験結果	著者名、発行年
ホウ酸	小核試験	マウス骨髄	－	O’Loughlin 1991 （参照 47）

＋: 陽性、－: 陰性、ND: データなし

（３）ヒトへの影響

ホウ素のヒトへの影響に関する情報として、偶発的または中期的な摂取による症例報告とその解析、及びホウ素への職業曝露や飲料水からの摂取について、特に生殖毒性に着目した疫学調査がある。

① 症例報告

摂取による症例報告には以下のものがある。

a. ホウ酸による致死事例

ホウ酸の最小致死量は、経口で 640 mg/kg 体重、経皮で 8,600 mg/kg 体重、静脈注射で 29 mg/kg 体重であり、成人はホウ酸の総量 5～20 g で、乳児は 5 g 未満で、死亡するとの報告がある（参照 48）。

なお、Litovitz らは、一般に引用されている致死の可能性のあるホウ酸摂取量は、乳児では総量 3～6 g、成人では 15～20 g であるが、ここには単回摂取と慢性的な摂取とのかなりの混同があると述べている（参照 49；後述 f. 参照）。

b. 乳児の経口摂取事例

生後 6～16 週の乳児 7 人がホウ砂と蜂蜜の混合物で被覆したおしゃぶりを 4～10 週間使用し、ホウ砂として 12～90 g を摂取（平均 1 日摂取量はごく粗い推定値で、ホウ素として 18～56 mg B/kg 体重/日　WHO 換算）した事例では、けいれん、易刺激性、および胃腸障害が見られた（参照 50）。

c. 乳児の皮膚反復塗布事例

ホウ酸を成分とするベビーパウダーを局所的に反復塗布された乳児の症例 4 件では、皮膚病変（全身の紅斑、臀部の表皮剥離および落屑）、胃腸障害および発作が見られた（参照 51）。

d. ホウ酸中毒の症例解析

ホウ酸中毒に関する 109 の症例を解析した報告がある。

報告症例の約 35%は 1 歳未満の小児に関するものであった。全症例中の死亡率は 55.0%であったが 1 歳未満の小児については 70.2%であった。報告症例中、摂取経路ごとの死亡率は、摂食が 53%（27/51）、ホウ酸による胃洗浄が 75%（3/4）、火傷、傷および皮膚発疹のホウ酸治療による経皮曝露が 68%（19/28）、その他の経路が 42%（11/26）であった。80 人の患者の症状に関しては、胃腸障害が 73%、中枢神経系への影響が 67%であった。皮膚病変は発症率が高く、全症例の 76%、2 歳未満の小児症例の 88%に認められた。致死症例の肉眼的および顕微鏡的病理所見から、総じてホウ酸は投与部位や排泄部位および濃度が最も高い器官（脳、肝臓）に、化学的一次刺激を与えたと判断された。中枢神経系に認められた所見は脳および髄膜の浮腫および充血であった。その他共通的所見として、肝臓の所見（肝肥大、うっ血、脂肪変性、肝細胞の腫脹および顆粒状変性）が認められた（参照 51）。

e. 毒物センターに報告されたホウ酸摂取事例の解析（1）

1983 年～1984 年の間に米国コロラド州の毒物センターに報告されたホウ酸摂取事例 364 件についての後ろ向き調査報告がある。1983 年の摂取事例 276 件について発症率は記録されていないが、症状として嘔吐、下痢および腹痛が見られた。1984 年の報告例のうち 72 例の医療記録が完備されているが、その 79%は無症候であり、20%は軽い症状（自然に収まる悪心、嘔吐、下痢及び腹痛）であった。2 歳児の死亡が 1 例あったが、これは恐らく、99%のホウ酸を含有する殺虫剤を繰返し摂取したことが原因と見られている（参照 52）。

f. 毒物センターに報告されたホウ酸摂取事例の解析（2）

1984～1985 年に米国の 2 つの地域毒物センターに報告された 784 件のホウ酸摂取事例について後ろ向き調査が行われた。事例は 2 例を除きすべて単回摂取であった。また、80.2%は 6 歳未満の小児のケースであった。事例中、重度の毒性症状は認められず、88.3%は無症候であった。症状の多くは嘔吐、腹痛、下痢であり、その他嗜眠、発疹、頭痛、めまいなどが見られた。ホウ酸摂取事例での平均摂取量は全事例 1.4 g、無症候事例 0.9 g（10 mg～88.8 g）、発症事例 3.2 g（100 mg～55.5 g）であった。6 歳未満の小児 21 人（内 15 人は 2 歳未満）、および成人 8 人は潜在的致死量として報告されている量（小児：3 g、成人：15 g）以上を摂取したが、致死的影響の証拠は得られなかった（参照 49）。

これらの事例に関し WHO は、上述の c.及び d.の症例報告（参照 51）とは異なり、ホウ素のヒトに対する経口毒性は以前に考えられていたよりも弱いことを示唆しているとし、全体として、臨床症状を引き起こすホウ酸の平均用量はなお不明確であるが、恐らく Litovitz（参照 49）が報告した 100 mg～55.5 g（上記 f.）の範囲にあると思われるとコメントしている（参照 4）。

② 疫学調査等

生殖・発生への影響及び発がんまたは発がん抑制についての疫学調査が行われている。また、ホウ素欠乏がヒトに及ぼす影響をみた低ホウ素食餌試験がある。

a. 生殖能への影響（トルコ）

トルコのホウ素を産出する地域におけるホウ素曝露と生殖能に関する調査が行われた。曝露については、飲料水からの曝露、ホウ砂等の採掘及び後処理における職業曝露及びその両者による曝露が考慮された。飲料水中ホウ素濃度は高濃度地域では 2～29 mg/L、低濃度地域では 0.03～0.4 mg/L であった。職場でのホウ素濃度は 10 mg/m^{3}以下であった。聞き取り調査では既婚の成人（主に男性）を対象に本人、親、子の三世代について、子供の有無・人数・性別などが聴取された。ホウ素を産出せず、かつ飲料水中ホウ素濃度が低い地域が対照として調査され、またトルコ全国での不妊率も調査された（不妊とは、調査地域の生活慣習を考慮し、結婚 2 年以内に子供の誕生または妊娠が無いことと定義されている）。

不妊率に関しては、飲料水中ホウ素濃度の異なる地域間、職業曝露の有無、世代間、親族間、調査群と対照群のいずれにおいても有意差は無かった。子供の性別に関して、男児／女児比率が高曝露地域では 1 以下であるのに対し、対照とした非曝露地域では 1.37 と大きな差があったが、この点については更に検討が必要としている。著者は不妊率に有意差がないことから、本調査で用いた用量範囲のホウ素曝露はヒトの生殖能に影響を与えないと結論している（参照 53～56）。

b. 男性生殖能への影響（フランス）

北フランスの 3 地域での飲料水中ホウ素濃度と男性の血中ホウ素濃度及び健康影響の指標として出生率、死亡率、児の男女比の関係について調査が行われた。各地域の飲料水中のホウ素濃度は、0.00～0.09 mg B/L、0.10～0.29 mg B/L、及び 0.30 mg B/L 以上（最高値は 1 mg B/L 近辺）であった。0.30 mg B/L 以上の地域で出生率の有意な増加及び死亡率の有意な減少が見られた。なお、同地域で血中ホウ素濃度のわずかな上昇、及び新生児における女児比率のわずかな上昇が見られたが、有意差はなかった。いずれにせよ、本調査で用いたホウ素濃度の範囲（1 mg B/L 以下）では、健康への悪影響は認められなかった（参照 57）。

c. 男性生殖能への影響（米国）

米国・カリフォルニアでホウ砂の採掘、製造に従事する男性労働者の生殖能について調査が行われた。生殖能は調査対象群での出生数と、米国全体のデータから期待される出生数（結婚年齢、結婚歴等を調整）との比である標準化出生率（SBR）により評価された。SBR は調査群全体のほか、曝露量の大小、経時推移の観点から解析されたが、いずれも 100 以上[8]であり、ホウ素曝露による生殖能への悪影響は認められないと結論された。なお、新生児の男女比は米国の平均とは逆転し、女児

[8] 単位は明記されていないが、記載されている数値から%単位と判断される。

の比率が高かったが、曝露量との相関はなかった（参照 58）。

ATSDR は本報告について、調査計画に厳密さが無く、定量的な曝露データに欠け、対照群が設定されていないため、限定的な研究であるとしている（参照 11）。

d. 男性生殖能への影響（中国）

中国のホウ素鉱採掘と処理を行う鉱業所における 936 人の男性作業者を対象に、251 人の男性を対照群として生殖の健全性についての調査が行われた。職業曝露によるホウ素摂取は調査対象群では 0.06～51 mg B/日であり、対照群では 0.005～0.016 mg B/日であった。ホウ素関連地域での表層水中ホウ素濃度は 2～3.8 mg B/L、井水中では 1.2～25.1 mg B/L、土壌中では最大 1,195 mg B/kg に達していたが、対照群地域のホウ素濃度は表層水、井水中とも 0.67 mg B/L 以下、土壌中では最大 82 mg B/kg であった。人口統計面や生活様式の面では両者は大差ないが、両群とも喫煙者の比率が 64%以上と大きかった。調査対象群において、妊娠の遅れ（子供を欲してから 1 年以内の妊娠が無いことと定義）の増加と、平均生児出生数の減少が見られたが、喫煙、アルコール消費量、教育及び人種を補正すると統計的に有意ではなく、また、男児出生率が低かったものの統計的に有意ではなかった（参照 59）。

EPA は、この調査は信頼性に欠けるとし、その理由として喫煙者または副流煙曝露者の比率が大きいこと、記憶違いの可能性、人工流産の比率が高いこと（対照群の方が高い）、及び一人っ子政策を挙げている（参照 10）。

e. Y:X 染色体比率（中国）

いくつかの疫学調査で、高濃度ホウ素曝露群では男児出生率が低下する傾向が認められているが、父親由来の可能性が考えられた。そこで、中国のホウ素鉱山または製造所があり環境中ホウ素濃度の高い地域において、ホウ素関連の労働者（曝露群）と非ホウ素関連の居住者（地域対照群）及び低ホウ素濃度地域の居住者（対照群）の 3 群について、ホウ素曝露と精液中の Y:X 染色体比率の関係が調査された。粉塵、食品及び水からの推定ホウ素曝露量は曝露群、地域対照群、対照群それぞれ 41.2、4.3、2.3 mg B/日であり、曝露群は対照群に比べ有意に高かった。Y:X 染色体の比率は血中、精液中および尿中ホウ素濃度とそれぞれ相関していた。また、調査群間でこの比率は有意に異なっており、曝露群では明らかに Y:X 染色体の比率が低下していた（参照 60）。

f. ヒト胎児への影響（フランス）

ラットなどの動物試験でホウ素の発生毒性（胎児への影響）が知られているが、ヒト胎児への影響についてはこれまで知見がなかった。最近、胎児への影響を見る指標として、無機元素に対する親和性が知られている造血系の酵素（ALA-D：δ-アミノレブリン酸デヒドラターゼ）およびイオン膜輸送制御に関する酵素（カルシウムポンプおよび Na^+K^+-ATP アーゼ）を調べ、ホウ素曝露との関係を調査した報告がある。パリ郊外の病院で出生した正常な新生児 197 人を対象とし、ホウ素曝露の指標として胎盤中のホウ素濃度を測定すると共に、臍帯血中の ALA-D 活性、赤

血球膜懸濁液の Na^+K^+-ATP アーゼ活性と Ca-ポンプ活性を測定した。鉛の影響（胎盤および臍帯血中の鉛濃度を測定）その他種々の交絡因子を調整後の統計検定の結果、胎盤中のホウ素濃度と ALA-D 活性の間には負の相関関係が有意に認められたが、Na^+K^+-ATP アーゼ活性および Ca-ポンプ活性はホウ素曝露とは無関係のようであった（参照 61）。

g. 催奇形性（ハンガリー）

ホウ酸の催奇形性を評価するため、先天性異常（CA）を持つ幼児 22,843 人および対照幼児 38,151 人について、妊娠中に膣治療に用いられたホウ酸の影響がハンガリーで調査された。母親のホウ酸使用率は両群でそれぞれ 0.19%、0.14%であった。解析の結果、CA 発生のリスクは、妊娠初期のホウ酸使用により 2.8 倍に増加していた。著者らは、妊娠期のホウ酸治療が弱い催奇形性を有する可能性は否定できないとしている（参照 62）。

h. 子宮頸癌検査における異常所見発見率、口腔細胞での小核発現頻度（トルコ）

トルコのホウ素濃度が大及び小の地域に居住する女性（それぞれ 472 人、587 人）を対象に、子宮頸癌検査における細胞学的有害所見の発見確率及び口腔細胞での小核発現頻度の調査が行われた。ホウ素濃度大の地域では飲料水用原水中のホウ素濃度は 1.20～20.75 mg B/L であり、尿中濃度から求めたホウ素摂取量は平均 8.41 mg B/日（2.17～25.0 mg B/日）であった。ホウ素濃度小の地域ではそれぞれ 0.07～0.56 mg B/L、1.26 mg B/日（0.02～5.32 mg B/日）であった。子宮頸癌検査で ASCUS（意義不明な異型扁平上皮）などの異常の診断例はホウ素濃度小の地域居住者には 16 例見られたが大の地域居住者にはなく、その差は有意であった。口腔細胞の小核発現頻度に両群で有意な差異はなかった（参照 63）。

＜前立腺癌防止効果（米国）－１：参考データ＞

米国テキサス州の地下水中ホウ素濃度と前立腺癌発症率及び死亡率との関係が調査された。地下水中のホウ素濃度測定値から推定したホウ素摂取量は 0.6～12.0 mg B/日であり、食事からの摂取量は 1.4 mg B/日であった。解析の結果、地下水中ホウ素濃度と、前立腺癌発症率の減少及び死亡率の減少とに相関が見られた（参照 64）。

＜前立腺癌防止効果（米国）－２：参考データ＞

米国ワシントン州在住の 50～76 歳の男性 37,382 名を対象とした疫学調査が行われた。アンケート調査による食事、飲料水、ビタミン剤などからのホウ素摂取量をベースデータとし、その後の 2 年間での前立腺癌発症例 832 件の解析を行った。この結果、ホウ素摂取量と前立腺癌発症リスクとには相関が認められなかった（参照 65）。

＜低ホウ素摂食実験：参考データ＞

ヒトについて得られた結果によると、ホウ素は、カルシウム、銅、マグネシウム、窒素、グルコース、トリグリセリド、活性酸素、エストロゲンなどの生命プロセスに関与するさまざまな物質の代謝または利用に影響を及ぼしうる微量元素であることが示されている。

低ホウ素摂食実験によるホウ素欠乏に関する 45 歳以上の男性、閉経後の女性およびエストロゲン治療を受けている閉経後の女性を対象とした一連の研究では、ホウ素の欠乏によりカルシウム、銅、グルコース、トリグリセリド、エストロゲンの血中濃度、スーパーオキサイドディスムターゼ活性、尿中のカルシウム、マグネシウム濃度などに変化がみられた。著者は、ホウ素の生化学的な機能はまだ解明されていないものの、ホウ素はカルシウムの代謝や利用に関して栄養上重要な役割を担っていることは明らかであるとし、食事における必須元素である可能性を示唆している（参照 66～72）。

２． 国際機関等の評価

ホウ素の非発がん有害性についての各国機関の評価では同一のデータを用いているが、不確実係数の取り扱いがそれぞれ異なり、異なった値の TDI を与えている。

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）（参照 13）

評価されていない。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）（参照 14）

ホウ酸及びホウ砂についての評価が行われ、要約には両者とも「ADI」は設定されていないとの記載があるが、いずれも最新の評価が 1961 年ときわめて古く、参照しない。

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版及び第 3 版根拠文書（参照 4、5）

ホウ素の TDI は、クリティカルエフェクト（ラットの発生毒性試験（参照 32）における胎児体重の減少）に対する NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日を、適切な不確実係数で割ることによって得られる。不確実係数は 60 が適切と判断された。

不確実係数の種差（動物からヒトへの外挿）に関する部分は、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスについてのデータがないため、デフォルト値である 10 が用いられた。一方、個人差についての部分は、デフォルト値の変更を裏付けるトキシコキネティクスデータが得られ、デフォルト値 10 から 6（参照 23）に変更された。

ホウ素のトキシコキネティクスに関する種差は、主にクリアランスと関連している。妊娠していないラットと妊娠していないヒトでの、ホウ素の平均クリアランス

値の比（評価対象とするのが適当と判断された全てのデータから算出）は 3～4 である。しかし、ラットに関する十分な動態学的研究がなく、この比の基礎となる多くのデータの信頼性が十分でなかったため、種差に関する不確実係数のトキシコキネティクス成分のデフォルト値を置き換えることは現時点では時期尚早であると考えられる。したがって、種差に関する総不確実係数は 10 である。

ホウ素のトキシコキネティクスに関する個人差も、主にクリアランスの変動と関連するが､TDI の基となるクリティカルエフェクトは発生に関するものであるため、妊娠中の女性が検討の対象となる集団となる。複数の研究から得られた個々のデータを合算すると、36 人の健康な女性の糸球体濾過速度（GFR）の平均値は、妊娠初期では 145±23 mL/分、妊娠後期では 144±32 mL/分であった。標準偏差（σ）は、妊娠後期については平均値の 22%であった。集団の約 95%での変動を対象とすると、平均値の上下 2σ の範囲に母集団の約 95%が属するので、平均 GFR（144 mL/分）を平均よりも 2σ 小さい GFR（80 mL/分）で割ると、個人差に関するトキシコキネティクスの比は 1.8 となる（デフォルト値は 3.2)。個人差に関する不確実係数のトキシコダイナミクス成分についてはデフォルト値（3.2）を変える根拠となるデータがないため、個人差に関する総不確実係数は 1.8×3.2＝5.7 である（端数処理して 6)。

したがって、不確実係数 60 を用いて、TDI は 0.16 mg/kg 体重/日となる。

〈参考〉

TDI の飲料水からの寄与率を 10%とし、体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定して、WHO のガイドライン値は 0.5 mg/L としている。なお、この値は原水のホウ素濃度が高い地域では現状の技術での達成が困難であるとの理由で、暫定値とされている。

（４）米国環境保護庁 （参照 8～10）

① 経口 RfD

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

臨界影響	用量* ($BMDL_{05}$)	不確実係数 (UF)	参照用量 (RfD)
胎児体重減少（発生影響）（妊娠ラットのホウ酸混餌投与試験（参照 32、35)）	10.3 mg B/kg 体重/日	66	0.2 mg B/kg 体重/日

* ホウ酸からホウ素への用量換算：分子量比（10.81/61.84=0.1748）を乗じた。
ホウ砂からホウ素への用量換算：分子量比（4×10.81/381.3=0.1134）を乗じた。

$BMDL_{05}$ は Allen ら（参照 36）が、Price ら（参照 32）と Heindel ら（参照 35）の 2 つの研究のデータを統合した解析により導出したもので、解析の出発点となる BMR（benchmark response）には胎児体重の 5%減少（対照との比較）が選択されている。

なお、$BMDL_{05}$ 値の 10.3 mg B/kg 体重/日は、Price ら（参照 32）の研究からの NOAEL 9.6 mg B/kg 体重/日に非常に近かった。

不確実係数は、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスに関するデータから導出されたものである。

種差および個人差の不確実係数（UF_A 及び UF_H）は、それぞれトキシコキネティクス成分とトキシコダイナミクス成分に分割され（$UF_A=AF_{AK}\times AF_{AD}$、$UF_H=AF_{HK}\times AF_{HD}$）、これらの調整係数（AF）に既存のラットとヒトのトキシコキネティクスデータを適用することにより、ホウ素の RfD の不確実性は減じられた。なお、AF のデフォルト値はいずれも $10^{0.5}$ （=3.16）と設定されている。

ホウ素は代謝されずほぼ完全に尿中に排泄されるので、腎臓でのホウ素のクリアランスは、ラットとヒト間の分布の相対量を考えると、トキシコキネティクスの主要要因として使用できる。3 つのキネティクス研究で測定された妊娠ラットと妊娠女性の平均ホウ素クリアランス、平均体重及び摂取したホウ素の吸収率から、AF_{AK}（種差トキシコキネティクス調整係数）は 3.3 と算出された。

AF_{HK}（個人差トキシコキネティクス調整係数）の評価では、ホウ素クリアランスの代わりに糸球体濾過速度が用いられ、腎機能が低下した妊娠女性へのリスクを考慮することに力点が置かれた。3 つの異なる研究で測定された妊娠女性の糸球体濾過速度の平均値と標準偏差から、AF_{HK} 値はおおよそ 2 と計算された。

トキシコダイナミクス成分については、デフォルト値を置き換える十分な根拠となるホウ素についてのトキシコダイナミクスデータがないため、AF_{AD} 及び AF_{HD} にはそれぞれ 3.16 のデフォルト値が当てはめられた。

こうして全体的な不確実係数は、66（3.3×3.16×2×3.16）となった。

〈参考〉

Lifetime Health Advisory（Lifetime HA, 生涯健康勧告値）を下記の式により 5.4 mg/L としている。

Lifetime HA（mg/L）= DWEL×RSC
DWEL（Drinking water equivalent level.（mg/L））
= RfD×BW（妊娠女性の推定体重値； 67 kg）／WI（Drinking water intake；2 L/日）

RSC[9]（Relative source contribution. 総曝露量の飲料水への配分）= 80%

〈参考〉

ベンチマークドース（BMD）の導出

Allen らは、Heindel ら（参照 35）及び Price ら（参照 32）の発生毒性試験における有意な所見について BMD 解析を行った。BMD 解析は、用量-反応の全てのデータを用い、比較的低レベルでの反応に対応する用量である BMD を求めるものである。NOAEL には、全てのデータが考慮されたものではない、サンプルの大きさに左右される、研究ごとに異なる値を与え一貫性がないなどの問題点があるが、BMD 解析はこれらの問題点を克服すべく提案されたもので、BMD は NOAEL を代替するものである。

Allen らの研究では、エンドポイントとして胎児体重の減少、第 13 肋骨の欠損または短縮、第 1 腰肋の変異が選択され、種々の用量-反応関係の関数モデルの検討が行われた。また、2 つの試験データはそれぞれ単独での検討とともに、両者を一連の研究とみなして両者のデータを統合しての検討も行われた。

この結果、胎児体重の減少をエンドポイントとした BMD が最も低く、RfD 算出の基礎として最適と判断された。なお、胎児体重は一腹当たり平均胎児体重が用いられ、対照群に対する平均体重の 5%減少がベンチマークエフェクト（BME：最近の文献はベンチマークレスポンス(BMR)を使用している)として設定されている。BMDL は、BME に対応する用量の 95%信頼下限である。

関数モデルは累乗関数が適用されているが、2 つの試験データそれぞれ単独での用量－反応（胎児体重）曲線は同一の形状を示し、更に、統合した試験データを用いた場合も同一形状である上、検定の結果、最も試験データにフィットしていることが示された。得られた $BMDL_{05}$ はホウ素換算で 10.3 mg B/kg 体重/日であり、Price らの試験（参照 32）で示された NOAEL 9.6 mg B/kg 体重/日と近似した値であった。

著者らは、これら 2 つの試験データは同一の実験室で、同一の実験デザインで行われたものであるが、両者を統合して用いることにより、単独で算出するよりも正確かつ精度の高い BMD が算出されたと述べている（参照 36)。

② 発がん性

ヒト発がん性データ：利用できるデータなし

動物発がん性データ：不十分

発がん物質リスク評価改訂ガイドライン案に従うと、ホウ素のヒト発がん性を評価するには、データが不十分である。この判定は、入手可能な証拠に基づくものであり、その概要を以下に示した。

ヒトでのがんとホウ素曝露との関連についてのデータは見出されていない。

[9] RSC は RfD から飲料水以外から摂取する量を差し引いた値を基に設定

入手できた動物試験データはホウ素ががんを誘発するか否かを確認するには不十分である。混餌投与によるラットの慢性毒性試験（参照 25）は、試験自体が発がん性試験として設計されていない。NTP によるマウスの長期試験（参照 28）は、試験自体は適切に設計されていたが、結果の解釈は困難である。すなわち、高用量群では見られなかった肝細胞癌の増加が、既存対照の範囲内ではあるが低用量群の雄マウスで見られた。生命表評価を行うとこの増加は有意であったが、偶発腫瘍解析では有意でなかった。問題となっている腫瘍がこの試験のように死因となっていない場合には、後者の解析法がより適切である。また、低用量群の雄マウスにおいて皮下腫瘍の有意な増加が見られたが、これも既存対照の範囲内であり、また高用量群では見られなかった。低用量群および高用量群双方の雄の生存率が低かったことが（それぞれ 60%および 44%）、発がん性の検出感度を低下させたのかもしれない。Schroeder & Mitchener のマウスの長期試験（参照 73）は、用量が非常に低い 1 用量（ホウ素として 0.95 mg B/kg 体重/日）のみで最大耐量（MTD）にも達していないため、発がん性の検出には不適切である。吸入によるホウ素化合物の発がん性試験は未だ行われていない。

ホウ素化合物の遺伝毒性試験では、細菌、哺乳類細胞、及びマウス（*in vivo*）など各種試験系での結果は、総じて陰性であった。

以上のように、いかなる経路においても、発がん可能性の定量的評価は不可能である

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価　（参照 1）

（１）評価値

①平成 10 年の専門委員会においては、次のように評価値が設定されている。

・毒性評価に関し、WHO において、種内差のトキシコキネティクスについて通常 3.2 とするところをデータから 1.8 と変更している。しかし、これは生理的なパラメーター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。このことから不確実係数は種内差及び種間差として 100 とする。したがって、NOAEL 9.6 mg/kg/day から不確実係数 100 を用いて TDI は 0.096 mg/kg/day とすべきである。

・一方、食品経由のホウ素摂取量は、全国 9 地域において平成 6 年から平成 9 年の間に行われたマーケットバスケット調査によると次表（略）のとおりである。なお、調査地域には、海水中のホウ素の影響を受ける島嶼地域が含まれている。この結果を整理すると次のとおりである。

ア 食品からの摂取量には地域による大きなばらつきはないが、水道水からの摂取量（1 日 2 水摂取）には地域によるばらつきが大きい。このため、水道水からの寄与率を、こうしたデータの平均的な値に設定することは合理的でない。

イ 一方、TDI 0.096 mg/kg/day から体重 50 kg を用いて 1 日受認摂取量は 4.8 mg/day となるが、食品経由の摂取量と水道水からの摂取量（1 日 2 水摂取）を合計した値は、海水淡水化の場合を除き、十分低い。

ウ したがって、評価値は、海水淡水化の場合に対して設定することが適当であ

る。

エ この場合､海水淡水化を行っている地域での寄与率が 50～60%であることから、食品及び水道以外の曝露経路の寄与率を考慮し、水道水の寄与率は 40%とすることが適当と考えられる。

・したがって、海水淡水化の場合に設定される評価値は、TDI 0.096 mg/kg/day から水道水の寄与率を 40%として、1 mg/L。

・なお、WHO でガイドライン値を暫定値としているのは、実用可能な浄水技術では自然由来のホウ素レベルが高い地域において、これを達成することが困難であるからである。

②その後、これに代わる新たな知見はないことから、海水淡水化における評価を 1 mg/L とすべきである。また、それ以外の地域においても、水道のホウ素濃度が 1 mg/L 以下であれば、ホウ素の平均摂取量は 1.92 mg（食事）＋2 mg（水）＝3.92 mg≦4.8 mg（TDI×50）となり、安全は確保されると考えられる。

③従って、ホウ素の評価値を 1 mg/L とすることとする。

（2）項目の位置づけ

水道水（原水・浄水）での検出状況等の結果から、評価値 1 mg/L を越える原水・浄水が検出されることから、水質基準とすることが適当である。なお、ホウ素については、問題となるのは、基本的に、海水淡水化、地質等の影響など、ホウ素の影響を受ける地域であることに留意すべきである。

３．曝露状況

平成19年度水道統計（参照74）におけるホウ素の水道水の検出状況を表28に示した。

原水においては、最高検出値は、水道法水質基準値（1.0 mg/L）の100%超過が5箇所、検出値が10%超過～100%以下が合計で181箇所みられたが、それ以外はすべて（5,122/5,308地点）10%以下であった。

一方、浄水においては、最高検出値は、水質基準値の 80%超過～90%以下で 1 箇所みられたが、大部分の測定地点で水質基準値の 10%以下（5,330/5,497 地点）であった。

表 28　水道水（原水・浄水）での検出状況

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10%超過20%以下	20%超過30%以下	30%超過40%以下	40%超過50%以下	50%超過60%以下	60%超過70%以下	70%超過80%以下	80%超過90%以下	90%超過100%以下	100%超過
			～0.1 mg/L	～0.2 mg/L	～0.3 mg/L	～0.4 mg/L	～0.5 mg/L	～0.6 mg/L	～0.7 mg/L	～0.8 mg/L	～0.9 mg/L	～1.0 mg/L	1.01～ mg/L
原水	全体	5,308	5,122	82	46	13	17	13	5	2	3	0	5
	表流水	1,024	998	13	7	1	3	1	1	0	0	0	0
	ダム湖沼	305	302	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,199	3,064	58	34	9	13	11	3	1	3	0	3
	その他	780	758	9	4	3	1	1	1	1	0	0	2
浄水	全体	5,497	5,330	98	27	13	14	10	4	0	1	0	0
	表流水	964	949	10	3	1	0	0	1	0	0	0	0
	ダム湖沼	280	275	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,058	2,947	65	18	8	11	6	2	0	1	0	0
	その他	1,195	1,159	21	3	4	3	4	1	0	0	0	0

（平成 19 年度調査）

Ⅲ. 調査結果のまとめ

ヒトにおいては、ホウ素の健康影響に関する情報として、症例報告、および職業曝露や飲料水からの摂取についての疫学調査がある。症例報告では、ホウ素は主として曝露部位（胃腸、皮膚）に障害を起こすことが報告されている。疫学調査では、労働環境あるいは飲料水からホウ素に高濃度曝露された男性を対象として生殖影響が調べられており、児の男女比率への影響を示唆するようなデータも存在するが、ホウ素の生殖影響を明確に示す結果は得られていない。

実験動物においては、ホウ素は精巣毒性および発生毒性を示すことが報告されている。発がん性については、実験動物を用いた研究で陽性を支持する証拠は得られておらず、IARC も評価を行っていない。遺伝毒性はない。

以上のことから、ホウ素については耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断された。

実験動物を用いた試験におけるもっとも低い NOAEL（ホウ素としての値）は、ビーグル犬の 90 日間混餌投与試験における精巣萎縮に基づく 4.1 mg/kg 体重/日である。また、次に低い NOAEL はビーグル犬の 38 週間混餌投与試験における精巣影響に基づく 8.7 mg/kg 体重/日である。しかし、これらの試験では使用された動物数が 4～5 匹と少なく、信頼性が低い。次に低い NOAEL を報告しているのはラットの発生毒性試験であり、胎児の骨格奇形（第 13 肋骨の短縮および波状肋骨の発生頻度増加）に基づき LOAEL を 13.3 mg/kg 体重/日、NOAEL を 9.6 mg/kg 体重/日と報告している。この試験は動物数も十分であり信頼性が高いと判断されることから、この値を NOAEL として採用した。

不確実係数は、既存の評価書でも取り扱いが異なっているため、デフォルト値を適用するケース 1 と、既存のデータを用いデフォルト値を低減するケース 2 とを考慮した。

ケース 1 では、不確実係数 100（種差に関して 10、個体差に関して 10）を適用する。

ケース 2 では種差に関する不確実係数については、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスに関してデフォルト値の変更の根拠となるデータがないため、10 とした。個体差に関する不確実係数に関しては、トキシコダイナミクスのデフォルト値（3.2）を変更する根拠となるデータはなかったが、トキシコキネティクスについては妊婦の腎臓からのホウ素のクリアランスに関するデータ（糸球体濾過速度（GFR）：144±32 mL/分）が存在したため、これをもとに検討を行った。一般に集団の約 95%が集団の平均値の上下 2σ の範囲に入るとされている。GFR をもとに個体差の幅を算出したところ、1.8 となった（144/80）。このトキシコキネティクスに関する個体差の係数 1.8 とトキシコダイナミクスに関する個体差のデフォルト値 3.2 を合わせると個体差に関する不確実係数は約 6（1.8×3.2＝5.76≒6）となる。従って、種差に関する不確実係数 10、個人差に関する不確実係数 6 を適用して、合計の不確実係数は 60 となる。

以上からホウ素の耐容一日摂取量（TDI）は、NOAEL 9.6 mg/kg 体重/日にケース 1 では不確実係数 100（種差、個体差ともデフォルト値 10）を適用し 0.1 mg/kg 体重/日、ケース 2 では不確実係数 60（種差 10、個体差 6）を適用し 0.16 mg/kg 体重/日と試算された。

表 29　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質 試験種	エンドポイント （ ）内の数値は、各所見がみられたホウ素換算の（最小）投与量	NOAEL（mg B/kg 体重/日）	LOAEL（mg B/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄各 10	ホウ酸 13 週間混餌投与	脾臓の髄外造血（雄 34-/雌 47-） 体重増加抑制（雄 141-/雌 195-） 精細管の変性または萎縮(雄 141-) 死亡（雄 281-/雌 388-） 前胃の過角化及び棘細胞増生（雄 563/雌 776）		34(雄)/47（雌）[E]	
②	ラット SD 系 雄 18	ホウ砂 60 日間混餌投与	肝臓、精巣および精巣上体の重量の有意な低下、および精細管の萎縮（50-）	25[E]	50[E]	
③	ラット SD 系 雌雄各 10	ホウ酸 90 日間混餌投与	部分的な精巣萎縮（雄 38） 一般状態変化（浅速呼吸、眼の炎症等）、体重減少、肝臓・脾臓重量低下（雌雄）、腎臓・副腎・精巣重量低下、精巣萎縮（雄）、卵巣重量低下（雌）（124） 死亡（雌雄 500）	38[E]	124[E]	
④	ラット SD 系 雌雄各 10	ホウ砂 90 日間混餌投与	部分的な精巣萎縮（雄 42） 一般状態変化（浅速呼吸、眼の炎症等）、体重減少、肝臓・脾臓重量低下(雌雄)、腎臓・精巣重量低下・精巣萎縮（雄）、副腎・卵巣重量低下（雌）（125） 死亡（雌雄 500）	42[E]	125[E]	
⑤	イヌ ビーグル 雌雄各 5	ホウ酸 90 日間混餌投与	精巣相対重量減少（雄 4.1） 精巣萎縮、甲状腺相対重量減少（雄)、肝臓相対重量減少(雌)(32)	2.6（雌）[E]	23(雌)[E]	
⑥	イヌ ビーグル 雌雄各 5	ホウ砂 90 日間混餌投与	精巣萎縮、甲状腺相対重量減少（雄)、脳相対重量減少（雌)、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量減少（雌雄）(35)	4.2[E]	35[E]	EPA は正しい用量-反応関係を示すものではないことが示唆されると指摘
慢⑦	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 50	ホウ酸 2 年間混餌投与	死亡率の増加､精巣の萎縮(雄 48-) 体重増加抑制（雌雄)、精巣間細胞の過形成（雄）　(96)		48	NTP は本試験結果に対し「ホウ酸のマウスに対する発がん性の証拠はない」と結論
⑧	ラット SD 系 雌雄各 35	ホウ酸 2 年間混餌投与	一般状態変化（被毛の粗剛、尾の落屑化 等)､体重増加抑制(雌雄)、精巣の絶対及び相対重量低下、精上皮及び精細管の萎縮（雄)、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下（雌）　(59)	18[A、E]	59[E]	著者らは NOEL と記載している。 NTP は「ホウ酸はラットに対し発がん性がない」と評価している。 EPA は、発がん性試験としてデザインされた試験ではないとしている。

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質試験種	エンドポイント（ ）内の数値は、各所見がみられたホウ素換算の（最小）投与量	NOAEL（mg B/kg 体重/日）	LOAEL（mg B/kg 体重/日）	備考
⑨	ラット SD 系 雌雄各 35	ホウ砂 2 年間混餌投与	一般状態変化（被毛の粗剛、尾の落屑化 等)、体重増加抑制、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の低下（雌雄)、精巣の絶対及び相対重量低下、精上皮及び精細管の萎縮（雄） (59)	18[A、E]	59[E]	著者らは NOEL と記載している。
⑩	イヌ ビーグル 雌雄各 4	ホウ酸 2 年間混餌投与	（投与に関連した変化なし）（max8.8）			著者らは NOEL と記載している。 NOEL は、⑩～⑬の試験を総合しての判断。 ⑩～⑬の試験に関し、WHO はリスク評価に含めるのは不適当としている。
⑪	イヌ ビーグル 雌雄各 4	ホウ砂 2 年間混餌投与	（投与に関連した変化なし）（max8.8）			
⑫	イヌ ビーグル 雌雄各 4	ホウ酸 38 週間混餌投与	精子形成不全、精細管上皮の萎縮（雄）(29)	8.7[A]		
⑬	イヌ ビーグル 雌雄各 4	ホウ砂 38 週間混餌投与	重度の精巣の萎縮、精子形成不全（雄）(29)	8.7[A]		
生⑭	ラット SD 系 雄 8、雌 16	ホウ酸 三世代混餌投与	精巣萎縮および無精子（雄)、排卵減少、不妊（対照群の雄と交配させた場合）（雌） (175)	17.5[A 、W]	175	著者らは NOEL と記載している。
⑮	ラット SD 系 雄 8、雌 16	ホウ砂 三世代混餌投与	精巣萎縮および無精子（雄)、排卵減少、不妊（対照群の雄と交配させた場合）（雌） (175)	17.5[A 、W]	175	著者らは NOEL と記載している。
⑯	ラット SD 系 雄 8	ホウ酸 単回、経口投与	排精、精巣上体での精子形態および精嚢頭 （caput sperm reserves） での有害影響 175-）	87[A、W]	175[W]	著者らは NOEL と記載している。
⑰	ラット SD 系 雄 18	ホウ砂 30 日または 60 日間混餌投与	精細管径の減少（60 日：25） 精巣上体重量減少、精母細胞、精細胞、精子の減少ないし消失、受精能力の低下（30、60 日：50-）	25[E]	50[E]	
⑱	ラット Fischer 344 系 雄 6	ホウ酸 9 週間混餌投与	排精抑制（26-） 精巣萎縮（52-）	26[E]		
⑲	マウス Swiss（CD-1）系 妊娠動物 28-29	ホウ酸 GD 0-17 混餌投与	母動物 軽度の腎臓障害（用量依存性の尿細管の拡張/再生） (43-) 体重増加抑制、腎臓相対重量の低下（175-） 児動物 胎児体重の減少（79-） 吸収胚の発生頻度増加、一腹の奇形発生頻度の増加（175）	児動物 43[A、W]	児動物 79[W]	

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験物質試験種	エンドポイント（ ）内の数値は、各所見がみられたホウ素換算の（最小）投与量	NOAEL（mg B/kg 体重/日）	LOAEL（mg B/kg 体重/日）	備考
⑳	ラット SD 系 妊娠動物 29 または 14	ホウ酸 GD 0-20 または 6-15	母動物 肝臓と腎臓の相対重量増（29-） 体重増加抑制（58-） 摂餌量減少、腎臓絶対重量の増加（94） 児動物 胎児体重減少（14） 一腹あたりの奇形胎児の発生頻度増加、1 例以上の奇形胎児を生じた腹数の割合増加（29-） 胎児死亡率の増加（94）	母動物 14[A]	母動物 29 児動物 14[W]	
㉑	ラット SD 系 妊娠動物 60	ホウ酸 GD 0-20 混餌投与	母動物 腎臓の相対重量増加（25.0） 児動物（GD 20） 体重減少、第 13 肋骨の短縮および波状肋骨の発生頻度上昇（12.9-） 児動物（生後 21 日） 第 13 肋骨の短縮および波状肋骨の発生頻度上昇（25.3）	児動物 9.6（出生前）[A、W、E] 12.9（出生後）[A]	児動物 13.3（出生前） [E]	WHO、EPA、日本・水道基準とも本試験の NOAEL を採用して評価を行っている。
㉒	ウサギ NZW 妊娠動物 18-23	ホウ酸 GD 6-19 混餌投与	母動物 摂餌量の減少、体重の低値、妊娠子宮重量の減少、黄体数の減少および膣出血（44） 児動物 出生前死亡率の上昇、生存胎児のない妊娠母動物数の増加、妊娠 30 日における一腹の生存児数の減少、一腹あたりの生存奇形胎児数の増加（44）	児動物 22[A、W] 母動物 22[A、W]	児動物 44[E] 母動物 44[E]	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[E]：US EPA、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省：水質基準の見直しにおける検討概要。平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員。2003

2 Lide, D.R,（ed）：CRC Handbook of Chemistry and Physics 88th Edition, CRC Press, Boca Raton,FL. 2008

3 WHO（World Health Organization）：Air Quality Guidelines for Europe,Second edition, 2000

4 WHO：Boron in drinking-water, Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality, 2003

5 WHO：Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004

6 WHO：Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition, vol.1, 2006

7 WHO：Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition, 2008

8 US EPA（Environmental Protection Agency）：Integrated Risk Information System（IRIS） Boron and Compounds （CASRN 7440-42-8）. last revised Aug. 2004

9 US EPA：Toxicological review of boron and compounds （CAS No. 7440-42-8） in support of summary information on the Integrated Risk Information System（IRIS）, June. 2004

10 US EPA：Drinking Water Health Advisory For Boron, May. 2008

11 ATSDR（Agency for Toxic Substances and Disease Registry）：Draft Toxicological Profile for Boron, Sep. 2007

12 独立行政法人 製品評価技術基盤機構、財団法人 化学物質評価研究機構：化学物質の初期リスク評価書 No.127 ホウ素及びその化合物, 2008 年 12 月

13 IARC（International Agency for Research on Cancer）:Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.（ホウ素については評価されていないことを下記 URL にて確認。http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/crthall.php）

14 JECFA（the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives）：Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Boric acid, Borax （Latest evaluation 1961）
Boric acid http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_226.htm
Borax http://www.inchem.org/documents/jecfa/jeceval/jec_225.htm

15 K u WW, Chapin RE, Moseman RF, RE Brink, KD Pierce, KY Adams：Tissue disposition of boron in male Fischer rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;111:145-151

16 Moseman RF：Chemical disposition of boron in animals and humans. Environ Health

Perspect. 1994;102:113-117

17 Treinen KA, Chapin RE : Development of testicular lesions in F344 rats after treatment with boric acid. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;107:325-335

18 Jansen JA, Schou JS, Aggerback B : Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. Food Chem Toxicol. 1984; 22:49-53 （参照 11 より引用）

19 Jansen JA, Anderson J, Schou JS : Boric acid single dose pharmacokinetics after intravenous administration to man. Arch Toxicol. 1984;55:64-67

20 Dourson M, Maier A, Meek B, Renwick A, Ghanian E, Poirier K : Boron tolerable intake: Re-evaluation of toxicokinetics for data-derived uncertainty factors. Biol Trace Elem Res. 1998;66:453-463

21 U.S. Borax. : UCI Boric acid clearance study reports and associated data: rat and human studies, 2000 （参照 9 より引用）

22 Vaziri ND, Oveisi F, Culver BD, MV Pahl, ME Andersen, PL Strong, et al. : The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally. Toxicol Sci. 2001;60:257-263

23 IPCS（International Programme on Chemical Safety）: Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. （Environmental Health Criteria 170）, 1994

24 Pfeiffer CC, Hallman LF, Gersh I : Boric acid ointment: A study of possible intoxication in the treatment of burns. Journal of the American Medical Association, 1945;128:266-274

25 Weir RJ, Fisher RS : Toxicologic studies on borax and boric acid. Toxicology and applied pharmacology, 1972;23:351-364

26 Verbitskaya GV : Experimental and field investigations concerning the hygienic evaluation of boron-containing drinking water. Gigiena i Sanitariya, 1975;7:49-53 （in Russian with English abstract）

27 Larsen LA : Boron. In: Seiler & Sigel eds. Handbook on toxicity of inorganic compounds. NewYork, NY. Marcel Dekker, 1988;pp.129-141

28 NTP （National Toxicology Program）: Toxicology and carcinogenesis studies of boric acid （CAS no. 10043-35-3） in B6C3F$_1$ mice （food studies） （NTP Technical Report Series No. 324）, 1987

29 Dieter MP : Toxicity and carcinogenicity studies of boric acid in male and female B6C3F$_1$ mice. Environmental health perspectives, 1994;102 （Suppl. 7）:93-97

30 Weir, R.J. : 38-Week Dietary Feeding – Dogs with 20 MULE TEAM® Borax （Sodium tetraborate decahydrate）. Hazelton Laboratories, Inc., Vienna, VA. February 28, 1967 （参照 10 より引用）

31 Ku WW, RE Chapin, RN Wine, BC Gladen : Testicular toxicity of boric acid （BA）: relationship of dose to lesion development and recovery in the F344 rat. Reproductive toxicology, 1993;7:305-319

32 Price CJ, Strong PL, Marr MC, Myers CB, Murray FJ : Developmental toxicity NOAEL and postnatal recovery in rats fed boric acid during gestation. Fundamental and applied toxicology, 1996;32:179-193

33 Linder RE, Strader LF, Rehnberg GL : Effect of acute exposure to boric acid on the male reproductive system of the rat. Journal of toxicology and environmental health, 1990;31:133-146

34 Lee IP, Sherins RJ, Dixon RL : Evidence for induction of germinal aplasia in male rats by environmental exposure to boron. Toxicology and applied pharmacology, 1978;45:577-590

35 Heindel JJ, Price CJ, Field EA, Marr MC, Myers CB, Morrissey RE, Schwetz BA : Developmental toxicity of boric acid in mice and rats. Fundamental and applied toxicology, 1992;18:266-277

36 Allen BC, Strong PL, Price CJ, Hubbard SA, Datson, GP : Benchmark dose analysis of developmental toxicity in rats exposed to boric acid. Fund Appl Toxicol. 1996;32:194-204

37 Price CJ, Marr MC, Myers CB, Seely JC, Heindel JJ, Schwetz BA : The developmental toxicity of boric acid in rabbits. Fundamental and applied toxicology, 1996;34:176-187

38 Cherrington JW, Chernoff N : Period of vertebral column sensitivity to boric acid treatment in CD-1 mice in utero. Reproductive Toxicology, 2002;16:237-243

39 Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, Giavini E, Menegola E : Boric acid inhibits embryonic histone deacetylases: a suggested mechanism to explain boric acid-related teratogenicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2007;220（2）:178-85

40 Wéry N, Narotsky MG, Pacico N, Kavlock RJ, Picard JJ, Gofflot F : Defects in cervical vertebrae in boric acid-exposed rat embryos are associated with anterior shifts of hox gene expression domains. Birth Defects Research （Part A）, 2003;67: 59-67

41 Chapin R. Ku W. Kenny M. McCoy H. Gladen B. Wine R. et. al. : The Effects of Dietary Boron on Bones Strength in Rats: Funddm. Appl.Toxicol. 1997;35:201-215

42 Harrouk WA, Wheeler KE, Kimmel GL, Hogan KA, Kimmel CA : Effects of hyperthermia and boric acid on skeletal development in rat embryos. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2005;74:268-76

43 Wang Y, Zhao Y, Chen X : Experimental Study on the Estrogen-Like Effect of Boric Acid. Biol Trace Elem Res. 2008;121:160-170

44 Benson WH, Birge WJ, Dorough HW : Absence of mutagenic activity of sodium borate （borax） and boric acid in the Salmonella preincubation test. Environmental toxicology and chemistry, 1984;3:209-214

45 Arslan M, Topaktas M, Rencuzogullari E : The effects of boric acid on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes. Cytotechnology, 2008;56:91-6

46 Landolph JR : Cytotoxicity and negligible genotoxicity of borax and borax ores to cultured mammalian cells. American journal of industrial medicine, 1985;7:31-43

47 , KG : Bone marrow erythrocyte micronucleus assay of boric acid in Swiss-Webster mice. 1991 [Unpublished study]. Submitted by U.S. Borax Corp. MRID No. 42038904（as cited in US EPA, 2004）（参照 9 より引用）

48 Stokinger HE : Boron. In: Clayton & Clayton eds. Patty's industrial hygiene and toxicology. Vol. 2B. Toxicology, 3rd ed. New York, NY, John Wiley & Sons, 1981;pp. 2978-3005

49 Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Schmitz BF : Clinical manifestation of toxicity in a series of 784 boric acid ingestions. American journal of emergency medicine, 1988;31:209-213

50 O'Sullivan K, Taylor M : Chronic boric acid poisoning in infants. Archives of diseases in childhood, 1983;58:737-739

51 Goldbloom RB, Goldbloom A : Boric acid poisoning: Report of four cases and a review of 190 cases from the world literature. Journal of pediatrics, 1953;43:631-643

52 Linden CH, Hall AH, Kulig KW, Rumack BH : Acute ingestion of boric acid. Journal of toxicology. Clinical toxicology, 1986;24:269-279

53 Sayli BS, Tuccar E, Elhan AH : An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Reprod Toxicol. 1998; 12（3）:297-304

54 Sayli BS : An assessment of fertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Evidence that boron has no effect on human reproduction. Biol Trace Elem Res. 1998;66:409-422

55 Sayli BS : Assessment of fertility and infertility in boron-exposed Turkish subpopulations. Biol. Trace Element Res. 2001;81:255-267

56 Sayli BS : Low frequency of infertility among workers in a borate processing facility. Biol Trace Elem Res. 2003; 93:19-29

57 Yazbeck C, Kloppmann W, Cottier R, Sahuquillo J, Debotte G, Huel G : Health impact evaluation of boron in drinking water: a geographical risk assessment in Northern France. Environ. Geochem. Health. 2005;27:419-427

58 Whorton MD, Haas JL, Trent L, Wong O : Reproductive effects of sodium borates on male employees: birth rate assessment. Occup. Environ. Med. 1994; 51:761-767

59 Chang BL, Robbins WA, Wei F, Xun L, Wu G, Li N, et al : Boron workers in China. Exploring work and lifestyle factors related to boron exposure. Am. Assoc. Occup. Health Nurses J. 2006;54:435-443

60 Robbins WA, Wei F, Elashoff DA, Wu G, Xun L, Jia J：Y:X sperm ratio in boron-exposed men. J Androl. 2008;Jan-Feb;29（1）:115-21

61 Huel G, Yazbeck C, Burnel D, Missy P, Kloppmann W：Environmental boron exposure and activity of δ-amino-levulinic acid dehydratase （ALA-D） in a newborn population. Toxicological Sciences, 2004;80:304-309

62 Acs N, Banhidy F, Czeizel AE：Teratogenic effects of vaginal boric acid treatment during preganacy. Int J Gynaecol Obstet. 2006;93:55-6

63 Korkmaz M. Uzgorn E. Bakirdere S. Aydin F. Ataman OY：Effects of Dietary Boron on Cervical Cytopathology and on Micronucleus Frequency in Exfoliated Buccal Cells. Environ. Toxicol. 2007;22:17-25

64 Barranco WT, Hudak PF, Eckhert CD：Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk （United States）. Cancer Causes Control. 2007;18:71-7

65 Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E：Boron intake and prostate cancer risk. Cancer Causes Control. 2007;18:1131-40

66 Nielsen FH：Dietary boron affects variables associated with copper metabolism in humans. In: Aulse M et al., eds. Proceedings of the 10th international trace element symposium. Vol. 4. Jena, Friedrich-Schiller-Universität, 1989;pp. 1106-1111

67 Nielsen FH：Biochemical and physiological consequences of boron deprivation in humans. Environmental health perspectives, 1994;102 （Suppl. 7）:59-63

68 Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR：Effect of dietary boron on mineral, oestrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. The FASEB journal, 1987;1:394-397

69 Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK：Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. Journal of trace elements in experimental medicine, 1990;3:45-54

70 Nielsen FH, Mullen LM, Nielsen EJ：Dietary boron affects blood cell counts and hemoglobin concentrations in humans. Journal of trace elements in experimental medicine, 1991;4:211-223

71 Nielsen FH, Gallaher SK, Johnson LK, Nielsen EJ：Boron enhances and mimics some effects of oestrogen therapy in postmenopausal women. Journal of trace elements in experimental medicine, 1992;5:237-246

72 Penland JG：Dietary boron, brain function and cognitive performance. Environmental health perspectives, 1994;102 （Suppl. 7）:65-72

73 Schroeder HA, Mitchener M：Life-term effects of mercury, methyl mercury, and nine other trace metals on mice. J Nutr. 1975;105:453-458

74 日本水道協会: 水道統計 平成 19 年度版。2009

セレン

目次

頁

○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ．調査対象物質の概要 …… 4
　1．用途 …… 4
　2．一般名 …… 4
　3．化学名 …… 4
　4．元素名 …… 4
　5．原子量 …… 4
　6．物理化学的性状 …… 4
　7．現行規制等 …… 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 5
　1．毒性に関する科学的知見 …… 6
　　（1）　体内動態 …… 6
　　（2）　実験動物等への影響 …… 8
　　（3）　ヒトへの影響 …… 23
　2．国際機関等の評価 …… 27
　3．曝露状況 …… 29

Ⅲ．調査結果のまとめ …… 29

・　参照 …… 35

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、セレンの食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、アカゲザル）、遺伝毒性試験である。対象とするセレン化合物は、主にセレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウムとする。

無機セレンはセレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれ、ほ乳類の体内で抗酸化作用等の重要な役割を果たす必須元素である。摂取量が不足しても過剰でもヒト健康に傷害が生じる。ヒトの疫学的研究により、セレン不足ではミトコンドリア心筋症との関連、セレン過剰ではセレン中毒（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、斑状歯、中枢神経系の異常等）との関連が報告されている。動物試験でも、セレン過剰経口投与による神経系への影響、腎臓、肝臓の組織変化等が報告されている。また、遺伝毒性は陰性と陽性が混交しており、発がん性についても有意な影響は報告されていない。以上のことから、セレンは、発がん性はないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

米国のセレン濃度が高い大農場地域に居住し、平均 0.24 mg/日のセレンを摂取した住民には爪の疾患を含め、臨床症状および生化学指標に有意な影響は認められなかった。この値を NOAEL とし、体重を 50 kg と仮定して体重当たりの値に換算するとセレンとして 4.8 μg/kg 体重/日となる。この値は、推奨一日摂取量 1 μg Se/kg 体重/日と近い値であり、最大摂取量でも影響が見られず平均摂取量の約 3 倍の値であるので、不確実係数は適用せず、セレンの TDI を 4.8 μg Se/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

セレンは、自然水中に含まれていることがあるが、その多くは鉱山排水、工場排水などの混入による。

乾式複写機感光体、熱線吸収板ガラスの着色剤、鉛ガラスの消色剤、赤色顔料の原料、電子製品、テレビ用カメラ・光電セル、計算機の磁器コア、太陽電池（整流器、リレー)、触媒、動物飼料の添加物（参照 1）

２．一般名

セレン

３．化学名

IUPAC

和名：セレン

英名：selenium

CAS No.：7782-49-2

４．元素名

Se

５．原子量

79.0

６．物理化学的性状

名称：	セレン（Se）	セレン酸（H_2SeO_4）	セレン酸ナトリウム（Na_2SeO_4）	亜セレン酸（H_2SeO_3）
物理的性状：	無臭の様々な形状の固体。濃赤茶～帯青黒色の非晶形固体、赤色透明の結晶、あるいは金属質の灰～黒色の結晶。	白色固体	白色結晶	無色の吸湿性結晶
沸点（℃）：	685	260		70
融点（℃）：	170～217	58		
比重/密度：	4.8	2.951（15℃）	3.098	3.0 g/cm^3
水への溶解性：	溶けない	1300g/100mL（30℃）	水に非常に溶ける	167g/100mL（20℃）
蒸気圧：	0.1 Pa（20℃）			266 Pa（15℃）

名称：	亜セレン酸ナトリウム（Na_2SeO_3）	三酸化セレン（SeO_3）	二酸化セレン（SeO_2）	六フッ化セレン（SeF_6）
物理的性状：	吸湿性の様々な形状の固体	帯黄白色、吸湿性の結晶性粉末	光沢のある白色、吸湿性の結晶あるいは粉末	無色の圧縮液化ガス
沸点（℃）：	－	180℃以下で分解する	－	-34.5
融点（℃）：	320（分解する）	118	－	-39
比重/密度：	－	3.6 g/cm^3	3.95 g/cm^3（15℃）	－
水への溶解性：	85 g/100mL（20℃）	非常によく溶ける	40 g/100mL（20℃）	徐々に反応する
蒸気圧（kPa）：	－	－	1.65 （70℃）	－

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.01
水質管理目標値（mg/L）：なし
環境基準値（mg/L）：0.01
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準（mg/L）； 0.001
労働安全衛生法；作業環境評価基準 なし
食品衛生法 MW（原水）（mg/L）； 0.01

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.01（第 3 版）
EU（mg/L）：0.01
US EPA（mg/L）：0.05（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし
その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；0.01

Ⅱ． 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン（参照 3、4）、EPA／IRIS のリスト（参照 5）、ATSDR の毒性学的プロファイル（参照 6）、初期リスク評価書等（参照 7）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本報告書Ⅱ.１.及び２.においては、セレン化合物の重量から換算したセレン元素としての重量を mg Se と表記した。

１．　毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

セレンはヒトの必須元素である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収され、セレンのバイオアベイラビリティ（生物学的利用能）は化合物の物理的性状（固体または液体)、化学形態（有機化合物または無機化合物）によって異なる（参照 6)。

ヒトの経口摂取では、亜セレン酸ナトリウムおよびセレノメチオニンは投与量にかかわらず80%を超える吸収率を示し（参照8、9、10)、亜セレン酸ナトリウムの吸収率はセレノメチオニンよりも低めで、30～46%と報告されている（参照6)。

実験動物の経口摂取でも、投与量に関わらずセレン化合物を消化管から効率的に吸収する。ラットにおける亜セレン酸ナトリウム、セレン酸ナトリウム、セレノメチオニンまたはセレノシステインの混餌投与試験で、セレンの吸収率は80～100%と報告されている（参照6、11)。動物では消化管からのセレンの吸収はpHに依存し、また、スルフヒドリル基（SH基）が存在すると、これと複合体を形成するために吸収されやすくなる（参照6)。

②　分布

有機セレン化合物、無機セレン化合物の分布パターンは同じであった。血漿中では、セレンは主に3種類の血漿タンパク質（セレノプロテインP、グルタチオンペルオキシダーゼおよびアルブミン）に分布している（参照12)。セレンはタンパク合成によりセレノメチオニンとして取り込まれ、セレン－硫黄結合によりシステイン残基と結合する。セレノプロテインPは血漿中の細胞外タンパク質であり、セレンの運搬に関与し、抗酸化剤として作用することが示唆されている（参照6、13)。セレンは甲状腺ホルモンの代謝に必須で、甲状腺にはセレノプロテインとしてセレンが豊富に存在する（参照14、15)。

経口摂取されたセレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムに由来するセレンは、全ての組織に分布するが、ヒトと動物ともに肝臓及び腎臓で最も検出される（参照6、11)。セレノメチオニン由来のセレンは、無機セレン化合物由来のセレンに比較して3～10倍の高濃度でかつ長期間、組織中に留まる（参照6）。

セレンを経口投与されたヒトの母乳中にセレンが検出されており（参照6、13）、マウス、ラット、イヌ、ブタ、ウシ、サルの乳汁でも見いだされている（参照6、16)。

また、ヒト、ラット、ハムスター、イヌ、ブタおよびサルで、セレンの

胎盤通過性が示されている（参照6、16）。

③ 代謝

無機セレンはセレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれるか、メチル化代謝産物として尿中に排泄される（参照17)。セレンはほ乳類の体内で主にセレノプロテイン P、グルタチオンペルオキシダーゼ、I 型-ヨードチロニン脱ヨウ素酵素、チオレドキシン還元酵素の中にC - Se共有結合の形で存在する（参照6、17)。セレン化合物の代謝経路を図1に示す。

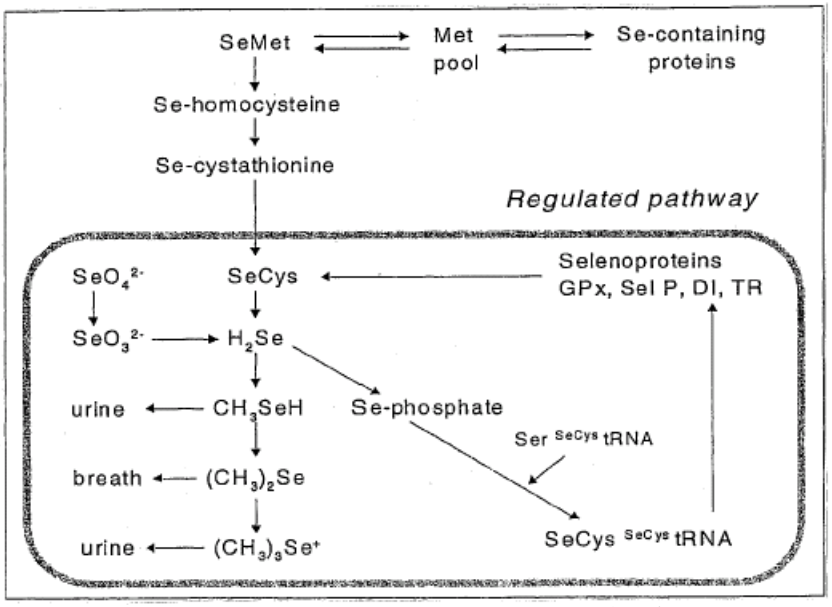


図１　セレンのヒトにおける代謝経路（参照 17）

なお、セレノメチオニンはメチオニンの代わりに不特定のタンパクに取り込まれるが、セレノシステインはシステインの代わりに不特定のタンパクに取り込まれることはなく、UGAコドンに従いセレノプロテインにのみ特異的に取り込まれる。セレノメチオニンがすぐに代謝されない場合、筋肉、肝臓、膵臓、胃、胃腸の粘膜、赤血球などに取り込まれる。セレノメチオニンからセレン化物への代謝とセレノプロテインへの取り込みには2つの経路が考えられており、メタンセレノールとセレン化物への代謝、またはセレノシステイン経由である（参照6)。

④ 排泄

無機セレンはセレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインを経てセレノプロテインに取り込まれるか、メチル化代謝産物として尿中に排泄される（参照 17)。

ヒトでは、経口投与または静脈注射された亜セレン酸ナトリウムは、最初の 24 時間以内に最も迅速に尿中に排泄される（参照 6、18)。投与後

24 時間以内に尿中に排泄されるセレンの割合は、投与量が多いほど多くなる（参照 10)。また、ヒトで亜セレン酸が経口経由で摂取されてから排泄されるまでには 3 相あり、第 1 相（急速排泄相）の半減期は約 1 日、第 2 相、第 3 相の半減期はそれぞれ 8～9 日、115～116 日である（参照 18)。セレノメチオニンの排出にも 3 相あり、第 3 相の半減期は亜セレン酸ナトリウムよりも長く 207～290 日であった（参照 8)。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

動物では、経口摂取による急性毒性が最も強いセレン化合物は亜セレン酸ナトリウムとセレン酸ナトリウムであるとみられる（参照6)。亜セレン酸ナトリウムの経口LD_{50}はラットで4.8～7.0 mg/kg体重である（参照19、6)。L-セレノシステインの経口投与LD_{50}はマウスで35.9 mg/kg体重である（参照20)。

金属セレンは、溶解度が極めて低いため、ほとんどのセレン化合物より毒性が弱く、ラットの経口投与 LD_{50} は 6,700 mg/kg 体重である（参照 6、19)。

②　亜急性毒性試験

a.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

BALB/c 系マウス（雄、各投与群 5 匹）における亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度が 0、1、3、9 ppm：0.03、0.24、0.58、1.34 mg Se/kg 体重/日）または L-セレノメチオニン（Se 濃度が 0、1、3、9 ppm：0.03、0.26、0.63、1.96 mg Se/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。Se 濃度 3 ppm 以上の亜セレン酸ナトリウム投与群で、用量依存的に体重増加抑制がみられた。L-セレノメチオニンは投与による影響はみられなかった。L-セレノメチオニンを投与した場合の脳組織中のノルエピネフリン（NE)、ドーパミン（DA)、ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC)、ホモバニリン酸（HVA)、セロトニン（5-HT)、5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）の濃度変化を調べたが、いずれも有意な濃度変化は認められなかった。Se 濃度 3 ppm 以上の亜セレン酸ナトリウム投与群のマウスで、線条体の DOPAC、DA および HVA レベルが上昇した。この濃度上昇は、DOPAC については 3 ppm 以上投与群で、また、HVA については 3 ppm 投与群で有意であったが、DA については両濃度とも有意性は見られなかった。NE、5-HT および 5-HIAA レベルの変化は観察されなかった（参照 21)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

ATSDR は、DOPAC レベルと HVA レベルの上昇より、LOAEL を 0.58 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.24 mg Se/kg 体重/日としている（参照 6)。

表 1　マウス 14 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 3 ppm (0.58 mg Se/kg 体重/日) 以上	用量依存的な体重増加抑制、線条体の DOPAC レベルの上昇、3 ppm のみ HVA レベルの上昇
L-セレノメチオニン	Se 濃度 9 ppm (1.96 mg Se/kg 体重/日) 以下	投与による影響なし

b.　30 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（雄、各投与群 15 匹）におけるセレノシステイン（0、10、20、30、40 mg/kg 体重/日（0、4.7、9.4、14.1、18.8 mg Se/kg 体重/日）; 溶媒 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na））の 30 日間（週 6 日）強制経口投与試験が行われた。用量依存的な体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日以上の投与群は 30 日目に全例が死亡し、病理学的検査で肝細胞の空胞変性が認められた。10、20 mg/kg 体重/日群の肝および腎組織には投与に関係した変化は認められなかったが、20 mg/kg 体重/日群で血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の活性が上昇した（参照 20)。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

ATSDR は、AST と ALT 活性の有意な上昇より、LOAEL を 9.4 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 4.7 mg Se/kg 体重/日としている（参照 6)。

表 2　マウス 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
セレノシステイン	30 mg/kg 体重/日 (14.1 mg Se/kg 体重/日) 以上	30 日目全例死亡、肝細胞の空胞変性
セレノシステイン	20 mg/kg 体重/日 (9.4 mg Se/kg 体重/日) 以上	ALT と AST 活性の上昇

c.　13 週間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）におけるセレン酸ナトリウム（0、3.75、7.5、15、30、60 ppm：0、0.3、0.5、0.8、1.5、2.6 mg Se/kg 体重/日）または亜セレン酸ナトリウム（0、2、4、8、16、32 ppm：0、0.14、0.3、0.5、0.9、1.6 mg Se/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。

セレン酸ナトリウムの試験では、15 ppm 以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雄の体重増加が抑制された。30、60 ppm 投与群で、対照群に比べ雌の体重増加がかなり抑制された。15 ppm 以上の投与群では、雌雄ともに飲水量は減少した。右腎相対重量は、

7.5 ppm 投与群の雌を除いて雌雄ともに用量依存的に増加した。15 ppm 以上投与群の雄で、右精巣相対重量も増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、16 ppm、32 ppm 投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重が減少し、雌の体重増加が抑制された。32 ppm 投与群で、対照群に比べ雄の体重増加が抑制された。8 ppm 以上の投与群では、雌雄ともに飲水量は減少した。32 ppm 投与群では雌雄とも、16 ppm 投与群では雄で、右腎相対重量が有意に増加した。他に統計的に有意な重量変化が見られた臓器があるが、体重増加抑制の二次的な影響によると考えられると、著者らは記載している。32 ppm 投与群の雌では発情周期が有意に延長した。セレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウム共に、投与に関連した臨床症状、血液検査及び病理組織学的な変化は認められなかった（参照 22)。各投与群で認められた毒性所見を表 3-1 と 3-2 に示す。

NTP は、体重抑制、飲水量減少より、マウスに対する NOAEL をセレン酸ナトリウムについては 0.8 mg/kg 体重/日、亜セレン酸ナトリウムについては 0.9 mg/kg 体重/日としている[1]（参照 22)。

表 3-1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	30 ppm (1.5 mg Se/kg 体重/日) 以上		体重増加抑制
セレン酸ナトリウム	15 ppm (0.8 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終体重減少、体重増加抑制、飲水量減少、右精巣相対重量増加	最終体重減少、飲水量減少
セレン酸ナトリウム	3.75 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) 以上	右腎相対重量用量依存的な（7.5 ppm を除く）増加	右腎相対重量用量依存的な増加

表 3-2　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	32 ppm (1.6 mg Se/kg 体重/日)	体重増加抑制	右腎相対重量増加、発情周期の延長
亜セレン酸ナトリウム	16 ppm (0.9 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終体重減少、右腎相対重量増加	最終体重減少、体重増加抑制
亜セレン酸ナトリウム	8 ppm (0.5 mg Se/kg 体重/日) 以上	飲水量減少	飲水量減少

[1] 原著にはこのように記載されているが、エンドポイントを考慮した NOAEL は、セレン酸ナトリウムが 7.5 ppm(0.5 mg Se/kg 体重/日)、亜セレン酸ナトリウムが 8 ppm(0.5 mg Se/kg 体重/日)である。ATSDR(参照 20)の評価は、セレン酸ナトリウムが雄の 13%体重減少による LOAEL30 ppm、NOAEL15 ppm で、亜セレン酸ナトリウムが雄の 20%体重減少による LOAEL32 ppm、NOAEL16 ppm で、原著の評価と一致する。

d. 3～6 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar系ラット（雌、各投与群6匹）における亜セレン酸ナトリウム（0、10、15 mg/L：0、0.64、0.96 mg Se/kg体重/日　ATSDR換算）の3～6週間飲水投与試験が行われた。0.64 mg Se/kg体重/日以上で脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害が見られた（参照23)。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

ATSDRは、成長阻害に基づきLOAELを0.64 mg Se/kg体重/日としている（参照6)。

表 4　ラット 3～6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
亜セレン酸ナトリウム五水和物	10 mg/L (0.64 mg Se/kg 体重/日) 以上	脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害

e. 6 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague Dawley（SD）系ラット（雄、動物数不明）における亜セレン酸ナトリウム（0、1.6、3.2、4.8、6.4、8.0、9.6 ppm ：0、0.16、0.32、0.48、0.64、0.8、0.96 mg Se/kg体重/日 初期リスク評価書換算）の6週間混餌投与試験が行われた。6.4 ppm以上投与群で有意な成長抑制が見られた。さらに、8.0 ppm以上投与群でヘモグロビンの減少、膵臓の腫大がみられた（参照24）。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

この報告では、成長抑制よりLOAELを0.64 mg Se/kg体重/日とした。

表 5　ラット 6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	8.0 ppm (0.8 mg Se/kg 体重/日) 以上	ヘモグロビンの減少、膵臓の腫大
亜セレン酸ナトリウム	6.4 ppm (0.64 mg Se/kg 体重/日) 以上	成長抑制

f. 8 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD系ラット（雄、全40匹）における亜セレン酸ナトリウム（飼料中濃度 0.2、5.2、7.2、9.2[2] mg Se/kg）の8週間混餌投与試験が行われた。

[2] 原著には「セレン濃度 0.2 mg Se/kg 餌の餌と、その餌にそれぞれ 5 mg Se/kg 餌、7 mg Se/kg 餌、9 mg Se/kg 餌相当の亜セレン酸ナトリウムを添加したものを投与した」と記載されている。ATSDR にもこの試験は記載されているが、肝臓に対する LOAEL は 0.45 mg

最高投与群では肝臓がもろくなり、被膜表面は微小結節によりでこぼこし、肝細胞再生巣の形成、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、単細胞壊死などが見られ、線維芽細胞及びヘモジデリン貪食したマクロファージが観察される門脈域もあった（参照25)。認められた毒性所見を表6に示す。

初期リスク評価書は、投与量7.2 mg Se/kg餌の換算値0.7 mg Se/kg体重/日をNOAELとした（参照7)。

表 6　ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	9.2 mg Se/kg 餌 (>0.7 mg Se/kg 体重/日)	肝細胞再生巣の形成、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、単細胞壊死

g. 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 11 匹）における亜セレン酸ナトリウム（5、10 μg/kg 体重/日（2、4 μg Se/kg 体重/日））の 3 か月間混餌投与試験が行われた。2 μg Se/kg 体重/日群のラットでは、肝小葉辺縁の肝門部への単核細胞のびまん性浸潤およびクッパー細胞の弱い活性化以外に顕著な組織学的変化は認められなかった。これに対し、4 μg セレン/kg 体重/日群のラット肝臓では、肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫脹と小葉内での散在性の肝細胞壊死が認められた（参照 26)。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

初期リスク評価書では、2 μg Se/kg 体重/日群で見られた肝臓の変化は、発現頻度が記載されておらず微細な変化だったため明確な毒性影響とはいえないとの判断で、この試験の NOAEL を 2 μg Se/kg 体重/日としている（参照 7)。

表 7　ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	10 μg/kg 体重/日 (4 μg Se/kg 体重/日)	肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫脹と小葉内での散在性の肝細胞壊死
亜セレン酸ナトリウム	5 μg/kg 体重/日 (2 μg Se/kg 体重/日)	肝門部への単核細胞のびまん性浸潤およびクッパー細胞の弱い活性化

h.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）におけるセレン酸ナトリウム（0、3.75、7.5、15、30、60 ppm：雌雄 0、0.1、0.2、0.4、0.6、雄 1.1 または雌 0.8 mg Se/kg 体重/日）または亜セレン酸ナトリウム（0、2、4、8、16、32 ppm：雌雄 0、0.08、0.13、0.2、0.4、雄 0.8 または雌 0.9 mg Se/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。

Se/kg 体重/日と評価されており、原著投与量との対応がつかないので採用しなかった。

セレン酸ナトリウムの試験では、60 ppm 投与群で、雌雄ともに異常な姿勢を取り全て死亡または瀕死状態となった。30 ppm 投与群で、雄が 2 匹、雌は 1 匹衰弱し、雄に腎乳頭の顕著な変性が見られた。15 ppm 以上の投与群で、対照群に比べ雌雄ともに最終平均体重の減少、体重増加抑制、雄で用量依存的な飲水量の著しい減少、雌に腎乳頭の顕著な変性が見られた。15 ppm 以上の投与群で雌雄に見られた腎相対重量の増加は、飲水量減少に伴う脱水症状による生理現象と見られ、また他臓器の重量変化及び萎縮は体重増加抑制の二次的影響と考えられると、著者らは記載している。7.5 ppm 以上の投与群で、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少し、雄に高窒素血症が発症した。高窒素血症は 30 ppm 以上の投与群では回復しなかった。30 ppm 投与群の雄で胆汁酸濃度が増加した。

亜セレン酸ナトリウムの試験では、32 ppm投与群で、雌が異常な姿勢を取り2匹が死亡又は瀕死状態で、雄は飲水量が著しく減少し、雌雄の胸腺絶対及び相対重量は有意に減少し右腎相対重量は増加した。他臓器で見られた重量変化や萎縮は体重増加抑制の二次的影響と考えられると、著者らは記載している。16 ppm以上の投与群で、雌雄ともに対照群に比べ最終平均体重の減少、体重増加抑制が見られ、雌の飲水量が用量依存的に著しく減少した。腎乳頭の変性は32 ppm投与群の雄では軽度から中程度だったが、8 ppm以上の投与群の雌で中程度だった。32 ppm投与群の雄で胆汁酸濃度が増加し、雌雄で胸腺、雄で精巣、雌で子宮の大きさが縮小した。2 ppm以上の投与群の雄で精巣上体の精子数の減少、16 ppm以上の投与群の雌で発情間期の延長、発情前期及び発情期の短縮が見られた（参照22)。各投与群で認められた毒性所見を表8-1と8-2に示す。

NTP は、致死作用、体重抑制、飲水量減少、腎乳頭変性に基づいて、ラットに対する NOAEL をセレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウムともに 0.4 mg Se/kg 体重/日としている[3]（参照 22)。

[3] 原著にはこのように記載されているが、エンドポイントを考慮した NOAEL は、セレン酸ナトリウムが 3.75 ppm(0.1 mg Se/kg 体重/日)、亜セレン酸ナトリウムが 4 ppm(0.13 mg Se/kg 体重/日)である。ATSDR（参照 20）の評価は、セレン酸ナトリウムが雌の 10%体重減少による LOAEL 15 ppm、NOAEL 7.5 ppm で、亜セレン酸ナトリウムが雌の mild な腎乳頭変性による LOAEL 8 ppm、NOAEL 4 ppm である。

表 8-1　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	60 ppm (雄；1.1 mg Se/kg 体重/日、雌；0.8 mg Se/kg 体重/日)	全部が死亡又は瀕死 腎乳頭の顕著な変性	全部が死亡又は瀕死
セレン酸ナトリウム	30 ppm (0.6 mg Se/kg 体重/日)	2 匹衰弱 最終体重減少 高窒素血症 胆汁酸濃度増加 腎乳頭の顕著な変性	1 匹衰弱 最終体重減少
セレン酸ナトリウム	15 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日) 以上	飲水量著しい減少	腎乳頭の顕著な変性
セレン酸ナトリウム	7.5 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) 以上	回復性の高窒素血症	飲水量著しい減少

表 8-2　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	32 ppm (雄；0.8 mg Se/kg 体重/日、雌；0.9 mg Se/kg 体重/日)	姿勢の異常、飲水量著しい減少、胸腺絶対及び相対重量の減少、右腎相対重量の増加、胆汁酸濃度増加、腎乳頭の変性	2 匹が死亡又は瀕死、姿勢の異常、衰弱、胸腺絶対及び相対重量の減少、右腎相対重量の増加
亜セレン酸ナトリウム	16 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日) 以上	最終平均体重の減少	最終平均体重の減少、飲水量著しい減少、発情間期の延長、発情前期及び発情期の短縮
亜セレン酸ナトリウム	8 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) 以上		腎乳頭の変性
亜セレン酸ナトリウム	2 ppm (0.08 mg Se/kg 体重/日) 以上	精巣上体精子数の減少	

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　生涯発がん性試験（マウス）

Swiss 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）におけるセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウム(Se 濃度 3 ppm:雄 0.31～0.34 mg Se/kg 体重/日、雌 0.42 mg Se/kg 体重/日）の生涯飲水投与試験が行われた。セレン投与群の悪性腫瘍（主にリンパ腫と白血病）発生は 88 匹中 13 匹（15%）で、対照群は 119 匹中 10 匹（8%）だったが、その差は統計学的に有意ではない。投与したセレン化合物の形態は腫瘍発生に関係ないと著者らは記載している。また、肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生が増加した（参照 27)。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

表 9　マウス生涯発がん性試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム/ 亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 3 ppm (雄；0.31～0.34 mg Se/kg 体重/日、 雌；0.42 mg Se/kg 体重/日)	肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生が増加

b.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Wistar 系ラット（性別不詳、全 1,437 匹）におけるセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 0、0.5、2.0、8.0、16.0 ppm：0、0.025、0.1、0.4、0.8 mg Se/kg 体重/日　ATSDR 換算）の 2 年間混餌投与試験が行われた。陽性対照群には 2-アセチルアミノフルオレン（FAA)が 2 年間混餌投与された。FAA 投与群では 88 匹中 43 匹(48.9%)に腫瘍が発生、そのうち 26 匹が肝臓腫瘍だった。セレン投与群では 553 匹中 9 匹（1.6%）で腫瘍が発生したが、対照群の 482 匹中 11 匹（2.3%）より発生率は若干低めだった。しかし、統計解析はなされていない。

非腫瘍性の肝臓影響としては、充血、細胞変性、二核化が 2.0 ppm 以上の投与群で見られた。肝細胞増殖は 0.5 ppm と 2.0 ppm 投与群の頻度が高かったが、非用量依存的と報告されている（参照 28、29)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

ATSDR は、非腫瘍性の肝臓影響より、LOAEL を 0.1 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.025 mg Se/kg 体重/日としている（参照 20）。

表 10　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム/ 亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 2 ppm (0.1 mg Se/kg 体重/日）以上	肝臓の充血、細胞変性、二核化
セレン酸ナトリウム/ 亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 0.5 ppm (0.025 mg Se/kg 体重/日）以上	非用量依存的な肝細胞増殖

c.　36 ヶ月間発がん性試験（ラット）

Long-Evans（LE）系ラット（雌雄、各投与群 50 匹）にセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウム（2 ppm：0.2 mg Se/kg 体重/日初期リスク評価書換算）を 1 年間飲水投与し、その後、各物質（3 ppm）を 2 年間（計 3 年間）飲水投与する試験が行われた。残りの期間では飲水投与試験が行われた。対照群、セレン酸ナトリウム投与群、亜セレン酸ナトリウム投与群の悪性腫瘍発生はそれぞれ 65 匹中 11 匹(16.9%)、48 匹中 20 匹（41.7%)、32 匹中 4 匹（12.5%）であり、セレン酸ナト

リウム投与群の悪性腫瘍発生率は対照群と比較して有意に増加した。ただし、この試験では心臓、肺、肝臓、脾臓の組織検査しかなされていない（参照 30)。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

表 11　ラット 36 ヶ月間発がん性試験

試験物質	投与群	雌雄
セレン酸ナトリウム	2 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) (1 年間) 3 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) (2 年間)	悪性腫瘍発生 48 匹中 20 匹(41.7%)で統計学的に有意な増加
亜セレン酸ナトリウム	2 ppm (0.2 mg Se/kg 体重/日) (1 年間) 3 ppm (0.3 mg Se/kg 体重/日) (2 年間)	悪性腫瘍発生 32 匹中 4 匹（12.5%）

NTP（参照 22）が 1980 年にラットとマウスの 2 年間発がん性試験を報告しているが、硫化セレンを経口投与した試験であり、この物質は飲料水中には存在しないとされている（参照 1）ので、この文献内容は記載しない。

＜抗発がん作用（ラット、マウス、ハムスター）；参考データ＞

ラット、マウス、ハムスターにそれぞれ Se 濃度 0.1～6 ppm 相当を経口投与した試験では、種々の発がん物質をイニシエーターとして誘起される皮膚、肝臓、気管、消化管、肺の腫瘍発生が抑制された。著者は、セレンは脂肪の過酸化が原因の細胞損傷を抑える働きを持つと推測した（参照 31)）[4]。

④　神経毒性試験

a.　30 日間亜急性毒性試験（カニクイザル）

カニクイザル（雌、全 20 匹）における L-セレノメチオニンの 30 日間飲水投与試験が行われた。0.12 mg Se/kg 体重/日（食物からの摂取も含む[5]）を投与された 5 匹中 2 匹に重度の低体温症が見られたが、低体温症の発症頻度の増加は統計的に有意ではなかった。0.08 mg Se/kg 体重/日を投与された 8 匹には低体温症は見られなかった。投与 1 週間後には、0.01 mg Se/kg 体重/日を投与された 2 匹も含めた全ての動物で、眠気と嗜眠が強くなった（参照 32)。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

[4] これ以降も抗発がん作用に関し、多くの報告が発表されている。
[5] 他の投与群でも同様。

表 12.　カニクイザル 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
L-セレノメチオニン	0.12 mg Se/kg 体重/日	重度の低体温（2/5 匹）
L-セレノメチオニン	0.01 mg Se/kg 体重/日以上	全ての動物で眠気と嗜眠の亢進

また、2,340 頭のブタを飼育していたスペインの豚肥育農場で、70～80%の動物に初期症状として下痢が見られ、その後さらに皮膚症状や後肢麻痺等の神経症状が見られた。餌の Se 濃度を分析した結果、0.3 mg Se/kg 餌と高濃度だった。臨床症状の見られた動物のうち、解剖した 3 頭の血清 Se 濃度はそれぞれ 1.13 mg Se/L、1.80 mg Se/L、1.79 mg Se/L で、セレン中毒症状の見られない他の農場の豚血清 Se 濃度の 6～9 倍の高濃度だった（参照 33）。

⑤　免疫毒性試験

a.　14 日間亜急性毒性試験（マウス）

BALB/c 系マウス（雄、各投与群 5 匹）における亜セレン酸ナトリウム（Se 濃度 0、1、3、9 ppm：0.024、0.17、0.38、0.82 mg Se/kg 体重/日　ATSDR 換算）または、L-セレノメチオニン（Se 濃度 0、1、3、9 ppm：0.024、0.17、0.47、1.36 mg Se/kg 体重/日　ATSDR 換算）の 14 日間飲水投与試験が行われ、免疫系への影響が調べられた。

L-セレノメチオニン投与群のマウスには、投与に関係した影響は全く認められなかった。

亜セレン酸ナトリウムについては、Se 濃度 1 ppm を投与されたマウスには何の影響も認められなかったが、3 ppm 以上投与群では胸腺の相対重量が有意に低下した。9 ppm 投与群では、摂餌量および飲水量がそれぞれ 21%および 43%と有意に大きく低下し、脾臓の相対重量も有意に低下した。また、9 ppm 投与群では脾細胞数が 62%減少した。9 ppm 投与群の培養脾臓リンパ球の細胞増殖率は上昇した（260%）が、マイトジェン誘発性増殖には変化は見られなかった。さらに 9 ppm 投与群では、リポ多糖（LPS）誘起性脾臓マクロファージが産生する腫瘍壊死因子 α（TNF-α）およびインターロイキン 1β（IL-1β）の量も増加した（参照 34）。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

ATSDR は、脾臓リンパ球の増殖率上昇及び LPS 誘起の TNF と IL-1β 産生増加より、亜セレン酸ナトリウムに対する LOAEL を 0.82 mg Se/kg 体重/日、NOAEL を 0.38 mg Se/kg 体重/日、また L-セレノメチオニンに対しては最高投与量で影響がないので NOAEL を 1.36 mg Se/kg 体重/日としている（参照 20）。

表 13　マウス 14 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 9 ppm (0.82 mg Se/kg 体重/日)	摂餌量および飲水量の低下（21%および43%）、脾臓相対重量の低下と脾細胞数の減少、培養脾臓リンパ球の細胞増殖率の上昇、脾臓マクロファージの LPS 誘発による TNF-α、IL-1β 産生量の増加
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 3 ppm (0.38 mg Se/kg 体重/日)以上	胸腺の相対重量の低下

b.　10 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 12 匹）におけるセレン酸ナトリウム（Se 濃度 0.5、2.0、5.0 ppm：0.07、0.28、0.7 mg Se/kg 体重/日　ATSDR 換算）の 10 週間飲水投与試験が行われた。0.7 mg Se/kg 体重/日投与群では IgG 産生とプロスタグランジン合成が抑制されたが、ナチュラルキラー（NK）細胞活性には影響がなかった。0.07、0.28 mg Se/kg 体重/日投与群では、NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性は増加したが、遅延型過敏症（DTH）とプロスタグランジン E_2 合成は抑制された。常在腹膜細胞によるインターロイキン IL-1 の合成能は、セレン投与により影響されなかった（参照 35)。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

ATSDR は、0.07、0.28 mg Se/kg 体重/日投与群で NK 細胞活性は増加したが、0.7 mg Se/kg 体重/日投与群では増加しなかったこと、また 0.7 mg Se/kg 体重/日投与群で抗体とプロスタグランジンの合成が抑制されたことを考慮して、LOAEL のみ評価し 0.7 mg Se/kg 体重/日としている（参照 20)。

表 14　ラット 10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
セレン酸ナトリウム	Se 濃度 5 ppm (0.7 mg Se/kg 体重/日)	IgG 産生とプロスタグランジン合成の抑制
セレン酸ナトリウム	Se 濃度 2 ppm (0.28 mg Se/kg 体重/日)	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E2 合成の抑制
セレン酸ナトリウム	Se 濃度 0.5 ppm (0.07 mg Se/kg 体重/日)	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E2 合成の抑制

⑥　生殖・発生毒性試験

a.　8 週間生殖毒性試験（マウス）

Balb/c 系マウス（雄、各投与群 6 匹）における亜セレン酸ナトリウム

（Se 濃度 0.02、0.2、1 ppm：0.003、0.03、0.15 mg Se/kg 体重/日　本報告換算）の 8 週間混餌投与試験が行われた。投与後に各群の雄を非投与の雌と交配させ、雌は 21 週間観察した。肝臓と精巣の Se 濃度及びグルタチオンペルオキシダーゼ（GPX）活性は、0.03 mg Se/kg 群に比べ 0.00 3mg Se/kg 群で有意に低下し、0.15 mg Se/kg 群では上昇した。しかし、グルタチオンの還元型（GSH）と酸化型（GSSG）の比率は、0.03 mg Se/kg 群に比べ 0.003 mg Se/kg 群、0.15 mg Se/kg 群ともに低下し、精巣中の活性酸素種の量は 0.03 mg Se/kg 群に比べ 0.003 mg Se/kg 群、0.15 mg Se/kg 群ともに増加していたが、いずれも 0.003 mg Se/kg 群の方が程度が大きかった。0.03 mg Se/kg 群に比べ、0.003 mg Se/kg 群と 0.15 mg Se/kg 群の精巣上体の精子濃度と精子の運動性はともに低下し、一腹あたりの児動物数もともに減少した（参照 36）。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

この報告では、セレンの十分量を超えた濃度で生じた精巣に対する影響の LOAEL を 0.15 mg Se/kg 体重/日とした。

表 15　マウス 8 週間生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 1 ppm (0.15 mg Se/kg 体重/日)	GPX 活性と GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹あたりの児動物数の減少
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 0.2 ppm (0.03 mg Se/kg 体重/日)	対照群：必要十分な Se 摂取
亜セレン酸ナトリウム	Se 濃度 0.02 ppm (0.003 mg Se/kg 体重/日)	GPX 活性と GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹あたりの児動物数の減少

b.　三世代生殖発生毒性試験（マウス）

CD 系マウス（雌雄、F_0 各投与群 5 匹）におけるセレン酸ナトリウム(3 ppm：390 μg Se/kg 体重/日　EPA 換算)の四世代にわたる混餌投与試験が行われた。母動物への影響は認められなかった。F_1 世代（総数 16 匹）では出生児の死亡数が増加し、F_1、F_2（総数 17 匹）、F_3 世代（総数 3 匹）で小さい児動物の数が増加した。F_3 世代における交尾数は減少した（参照 37）。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

この報告では、本試験における生殖影響の LOAEL を 390 μg Se/kg 体重/日とした。

表 16　マウス三世代生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
セレン酸ナトリウム	3 ppm (390 μg Se/kg 体重/日)	影響なし	F_1 世代の出生児死亡数増加、F_1～F_3 世代で小さい児動物の数増加、F_3 世代の交尾数減少

c.　30 日間生殖毒性試験（ラット）

SD系ラットの雄（各投与群10匹）にセレン酸ナトリウム（0、7.5、15.0、30.0 ppm：0、0.75、1.5、3.0 mg Se/kg体重/日　初期リスク評価書換算）を試験開始6日（SD6）からSD29またはSD30まで（24～25日間）飲水投与した。雌は全期間投与群（各投与群10匹）、妊娠期投与群（各投与群13匹）、性周期観察群（各投与群10匹）の3群に分け、全期間投与群と性周期観察群には全試験期間の30日間、妊娠期投与群には妊娠6日から出産まで、セレン酸ナトリウム（0、7.5、15.0、30.0 ppm）を飲水投与した。SD1に非投与群の雄と妊娠期投与群の雌を交配し、SD13～18に投与群の雄と全期間投与群の雌を交配した。15 ppm以上の投与群では、雄で最終体重の減少、生殖機能へのごく軽度の影響がみられ、雌で投与量に依存した体重、飲水量の減少、特に30 ppm投与群では有意な減少がみられた。全期間30 ppm投与群では、着床数、黄体数ともに対照群より減少し、生存胎児数が減少した。妊娠期投与群では、15 ppm以上の投与群で児動物の生存率、体重が減少し、30 ppm投与群の母動物では妊娠期間の延長、分娩前または分娩中の死亡が見られた。性周期観察群では30 ppm投与群に発情周期の延長が認められた（参照38）。

15 ppm以上の投与で生殖への影響が認められているが、この試験ではいずれの投与群でも飲水量の低下および体重減少が認められているので、脱水症状に伴う二次的な影響で生殖への影響なしと見なされると著者らは結論している（参照38）。各投与群で認められた毒性所見を表17に示す。

表 17　ラット 30 日間生殖毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
セレン酸ナトリウム	30 ppm (3.0 mg Se/kg 体重/日)	妊娠期投与群：妊娠期間の延長、分娩前または分娩中の死亡、性周期観察群：発情周期の延長	全期間投与群：生存胎児数の減少
セレン酸ナトリウム	15 ppm (1.5 mg Se/kg 体重/日)以上	雄：最終体重減少、生殖機能にごく軽度の影響、雌：投与量依存的な体重、飲水量の減少	妊娠期投与群：生存率、体重が減少

d. 13 週間亜急性毒性試験（マウス/ラット）[6]

ラット、マウスにおけるセレン酸ナトリウムおよび亜セレン酸ナトリウムの 13 週間飲水投与試験が行われた。マウスでは、亜セレン酸塩投与群の発情周期延長が認められたが、精子への影響は認められなかった。セレン酸塩投与群では精子および発情周期への影響は観察されなかった。

雄ラットでは、3.75 ppm（0.1 mg Se/kg 体重/日）のセレン酸塩投与群、2 ppm（0.08 mg Se/kg 体重/日）の亜セレン酸塩投与群で、精子数の減少が観察された。また、雌ラットでは、3.75 ppm（0.1 mg Se/kg 体重/日）のセレン酸塩投与群、16 ppm（0.4 mg Se/kg 体重/日）の亜セレン酸塩投与群で発情周期への影響が認められた（参照 22)。ラットに関する各投与群で認められた毒性所見を表 18-1 と 18-2 に示す。

この報告では、生殖機能に影響の見られたセレン酸ナトリウム、亜セレン酸ナトリウムの投与量に基づき、LOAEL をそれぞれ 0.1 mg Se/kg 体重/日、0.1 mg Se/kg 体重/日とした。

表 18-1　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
セレン酸ナトリウム	3.75 ppm (0.1 mg Se/kg 体重/日)	精子数の減少	発情周期への影響

表 18-2　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
亜セレン酸ナトリウム	16 ppm (0.4 mg Se/kg 体重/日)	−	発情周期への影響
亜セレン酸ナトリウム	3.75 ppm (0.08 mg Se/kg 体重/日)	精子数の減少	−

e. 発生毒性試験（アカゲザル）

アカゲザル（雌、各投与群 10 匹）における L-セレノメチオニン（0、0.025、0.150、0.3 mg Se/kg 体重/日）の妊娠 20～50 日（毎日）の強制経口投与試験が行われ、出生した新生児の発生毒性が調べられた。死産については、本対照群及び背景データに比しても有意差はなく、妊娠 100 日の解剖で投与に関係する有意な影響は認められなかった（参照 39)。

最高用量まで、母動物への影響および胎児の発生影響または催奇形性には有意差は見られなかったと、著者らは記載している（参照 39)。

[6] マウスは②c、ラットは②h と同じ試験

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

EPA/IRIS（参照 5）では、セレンとその化合物の変異原性については陽性と陰性が混交していると記載されている。*in vitro* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 19 に示す。

表 19　セレン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無	
原核生物：					
Na_2SeO_3	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1537	No data	+	Noda et al., 1979
Na_2SeO_4	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1537	No data	+	Noda et al., 1979
Na_2SeO_3	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*	No data	−	Lofroth and Ames, 1978
Na_2SeO_4	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*	No data	+	Lofroth and Ames, 1978
Na_2SeO_3	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* 17A 、45T	No data	+	Nakamuro et al., 1976
H_2SeO_3	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* 17A 、45T	No data	+	Nakamuro et al., 1976
Na_2SeO_4	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* 17A 、45T	No data	−	Nakamuro et al., 1976
H_2SeO_4	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* 17A 、45T	No data	−	Nakamuro et al., 1976
真核生物：					
Na_2SeO_3	DNA 損傷試験	*Saccharomyces cerevisiae* SJR751	No data	+	Letavayová et al., 2008（参照 40）
哺乳類細胞：					
Na_2Se	UDS 試験	CHO 細胞	+	+	Whiting et al., 1980
Na_2SeO_3	UDS 試験	CHO 細胞	+	+	Whiting et al., 1980
Na_2SeO_4	UDS 試験	CHO 細胞	+	+	Whiting et al., 1980
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ラットリンパ球	No data	+	Newton and Lilly, 1986
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al., 1976
H_2SeO_3	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al., 1976
H_2SeO_4	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al., 1976
SeO_2	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Nakamuro et al., 1976
Se	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	Ray and Altenburg, 1980

SeO2	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	Ray and Altenburg, 1980
Na_2Se	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	Ray and Altenburg, 1980
Na_2SeO_3	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	+	Ray and Altenburg, 1980
Na_2SeO_4	SCE 試験	ヒト線維芽細胞	No data	−	Ray and Altenburg, 1980
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Khalil 1989

+：陽性　－：陰性

b. *in vivo* 試験

EPA/IRIS（参照 5)、ATSDR（参照 6）に記載されている *in vivo* 遺伝毒性試験データを表 20 にまとめて示す。ATSDR には、*in vitro* 試験と同様に陰性と陽性の結果が混交していると記載されている(参照 6)。

表 20　セレン *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ラット骨髄細胞	+	Newton and Lilly, 1986
Na_2SeO_3	染色体異常試験	ヒトリンパ球	−	Norppa et al. 1980a
Na_2SeO_3	SCE 試験	ヒトリンパ球	−	Norppa et al. 1980a
H_2SeO_3	小核試験	マウス骨髄細胞	+	Itoh and Shimada, 1996
Na_2SeO_3	小核試験	マウス骨髄細胞	+	Itoh and Shimada, 1996
Na_2SeO_4	小核試験	マウス骨髄細胞	−	Itoh and Shimada, 1996
SeS	染色体異常試験	ラット骨髄細胞	−	Moore et al. 1996b
SeS	小核試験	ラット骨髄細胞	−	Moore et al. 1996b
SeS	染色体異常試験	ラット脾臓細胞	−	Moore et al. 1996b
SeS	小核試験	ラット脾臓細胞	−	Moore et al. 1996b

+：陽性　－：陰性

（3）ヒトへの影響

セレンは必須元素である。中国の若年層及び出産適齢期の女性におけるセレン不足とKeshan病（ミトコンドリア心筋症）の関連（参照41、42）が示されて以来､北米成人男女のセレン推奨量(RDA)として0.87 μg Se/kg体重/日（男性は約70 μg Se/日、女性は約55 μg Se/日として換算）が、幼児については1.67 μg Se/kg体重/日、子供については1.07～1.53 μg Se/kg体重/日が提示されていると、ATSDRに記載がある（参照6)。

一方、最近、臨床検査の観点からセレン中毒のヒト事例について血清中セレン濃度との関係がまとめられている（参照43)。急性毒性の症例では

血清中セレン濃度は400～30,000 μg/Lで、慢性毒性の症例では血清中セレン濃度は500～1,400 μg/L、中毒症状のない症例では<1,400 μg/Lだった。

ヒトの急性毒性の報告例は少ない。亜セレン酸液100 mLを摂取した23歳のオマーンの女性が腐食性の胃炎と急性腎不全を起こし、36～48時間経過しても状態が快復せず、腹痛と嘔吐が持続したとの急性症状に関する症例報告がある。患者の血中Se濃度は134 μg Se/L[7]で、正常値59 μg Se/L～119 μg Se/Lに比べて高い値を示した（参照44）。

2008 年 3 月に米国食品医薬品局（FDA）より、店頭売りの液体栄養サプリメントの中に高濃度のセレンと中程度のクロムが検出されたので、自主回収されたとの報告があった。そのサプリメントを服用した 55 歳の女性は、6 週間下痢が続き、2 週間後には脱毛が見られた。過剰クロムによる症状は観察されなかった。サプリメントのセレン濃度は 800.50 μg Se/mL、内容量は 30 mL より、女性の摂取量は 24.015 mg Se/日と算出された（参照 45）。

米国のサウスダコタ州西部およびワイオミング州東部のセレン濃度が高い大農場地域の住民から無作為抽出したボランティア142人について、質問票、身体検査および血液、尿、爪の検査および食事の分析を1年間行い、米国国立がん研究所（NCI）被験者委員会のプロトコールに従い合計2年間調査した。約半数の住民は一日あたり0.2 mg以上のセレン（平均摂取量0.24 mg Se/日）を摂取し、最大摂取量は0.724 mg Se/日、最低摂取量は0.068 mg Se /日で、これは0.001～0.01 mg Se/kg体重/日に相当した。爪の疾患を含め、臨床症状および生化学検査項目に有意な影響は認められなかった（参照46）。
WHOは平均摂取量0.24 mg Se/日から、約4 μg Se/kg体重/日をNOAELとしている（参照4）。

ベネズエラの高セレン濃度地域に居住する111人の子供に対し、通常のセレン濃度地域であるカラカスに居住する50人の子供を対照群とする横断研究が行われた。111人の平均血中セレン濃度は、813 μg Se/Lで、1,000 μg Se/L超の血中セレン濃度を示した28人の平均血中セレン濃度は1,321 μg Se/L、平均尿中セレン濃度は657 μg Se/Lであった。400 μg Se/L未満の血中セレン濃度を示した11人の平均濃度は330 μg Se/Lで、平均尿中セレン濃度は266 μg Se/Lであった。尿中セレン濃度は血中セレン濃度を反映する傾向がみられた。ベネズエラの高濃度地域の子供はカラカスの子供に比べ、爪の病理学的な変化や脱毛、皮膚炎を発症する割合が多かった（参

[7] 原著には 1.7 μM/L、正常値は 0.75 μM/L～1.51 μM/L と記載されているので、本報告書ではセレンの原子量 79 として換算した。

照47）。その後、Jaffeらにより、ベネズエラにおいて追加調査がなされている（参照48）。

中国の環境中セレン濃度が非常に高い地域に居住する 400 人に関し臨床症状調査と生化学的検査を行った。母集団が大きく組織中のセレン量も分析したので、セレン毒性の用量依存性についてより正確な解析が可能となった。平均セレン摂取量は、低セレン地域、中セレン地域、高セレン地域の成人男子でそれぞれ 70、195、1,438 µg Se/日、成人女子ではそれぞれ 62、198、1,238 µg Se/日だった。

セレン中毒症状（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、斑状歯、中枢神経系の異常等）が持続した 5 人（349 人中）の成人の平均血中セレン濃度は 1.35 mg Se/L だった。セレン摂取量 750～850 µg Se/日のヒトでは、生化学検査でプロトロンビン時間の延長等の変化が生じた。血中セレン量はセレン中毒の臨床症状を反映するので、全血セレン濃度 1.35 mg Se/L（セレン摂取量 1.261 mg Se/日に相当）はセレン中毒発症と相関性のある最低セレン摂取量とみなされる。全血セレン濃度 1.0 mg Se/L（セレン摂取量 0.853 mg Se/日に相当）ではセレン中毒の臨床症状は全く見られなかった（参照 13、49）。

EPA はこの調査の LOAEL を 1.261 mg Se/日、NOAEL を 0.853 mg Se/日とし、成人体重 55 kg として、LOAEL の 0.023 mg Se/kg 体重/日、NOAEL の 0.015 mg Se/kg 体重/日を算出している（参照 5）。

3 回目の全米健康影響調査（NHNES）に参加した 20 歳以上の 10,478 人の内 8,876 人に対し、血清セレン濃度と糖尿病罹患率の関係を調べる横断的な解析を実施した。糖尿病患者と非患者の年齢、性、人種、BMI（Body Mass Index）調整後の平均血清セレン濃度は、それぞれ 126.8 ng Se/mL と 124.7 ng Se/mL だった。米国母集団の確率標本では、血清セレン濃度と糖尿病罹患率の間に正の相関が見られたが、線形性はなかった。血清セレン濃度が最高階級（全五分位）の群は最低階級の群に比べて糖尿病罹患率が有意に高かったが、第 2～第 4 階級では用量依存的な傾向は見られなかった（参照 50）。

セレン酸塩については、抗糖尿病効果を有するとの報告があるが、血清セレン濃度の上昇が必ずしも抗酸化作用を有するセレノプロテインの量や活性増加に繋がっているとはいえないことがわかった。そのため、米国のようにセレンが十分摂取できている状況では、今後の前向き研究や無作為比較試験の結果が得られるまで、糖尿病の一次予防、二次予防にセレンサプリメントの使用を勧めるべきではないと、著者らは警告している。

EPA は、血清セレン濃度と発がんリスクとの関連を調べたいくつかの症例対照研究およびコホート内症例対照研究から、がん患者、特に消化器系

がん、前立腺がん、ホジキンリンパ腫患者の血中セレン濃度は非がん患者に比べ有意に低かったとまとめている（参照 5)。

2006 年以降もセレン欠乏に伴う前立腺がん、胃がん等の発がんリスクに関する研究報告が数多く発表されている[8]。

米国カリフォルニア州の生態学的研究において、ヒトがん死亡率の減少と飼料作物中セレン量の増加に相関関係が見られ、高セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.11 ppm）では致死率が 141.2/100,000、中セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.05～0.10 ppm）では致死率が 190.1/100,000、低セレン地域（飼料作物中セレン量が 0.02～0.0.5 ppm）では致死率が 233.0/100,000 だった（参照 51)。

健常な成人男女各 13 人と 15 人に、セレノメチオニン 200 μg/日を 28 ヶ月間経口投与し、血漿中の甲状腺ホルモン（トリヨードチロニン（T3）とチロキシン（T4)）と、甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度への影響を調査した。9 ヵ月後に血漿中平均セレン濃度は、男性が 1.78 μM Se/L から 2.85 μM Se/L へ上昇し、女性が 1.64 μM Se/L から 3.32 μM Se/L へ上昇した。男性の T3 濃度はわずかながら有意な上昇を示したが、対応する TSH 濃度の低下は見られなかった（参照 52)。

甲状腺疾患は脂質代謝に影響を及ぼすといわれ、脂質異常症患者の多くに共通して見られる。循環器疾患（CVD）の明白な臨床症状がみられていないサウジアラビアの男性 140 人（平均年齢 23.4 歳が 46 人、平均年齢 38.3 歳が 47 人、平均年齢 61.5 歳が 47 人）を母集団として、セレン濃度と甲状腺機能の関係を調査した。血清中平均 Se 濃度は、若年齢群、中年齢群、高年齢群で、それぞれ 31.6 μg Se/L、37.9 μg Se/L、40.3 μg Se/L[9]だった。甲状腺ホルモン量に年齢による差は見られなかった。赤血球グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）量は高年齢群より若年齢群の方が有意に高かったが、年齢によるセレンとヨウ素取り込みへの有意差はなかった。冠動脈のリスク要素といえる血漿脂質タンパク質（Lp（a））と血清セレン濃度には正の強い相関があり、LP（a）と GPx には負の相関が見られた。セレン欠乏と甲状腺機能低下の有意な関係が確認された（参照 53)。

2006 年以降も、セレン欠乏に伴う影響に関する報告が数多く報告されている。

Kaushal ら（参照 36）による雄マウスの生殖毒性試験で、セレン過剰動物でもセレン欠乏動物でもセレンが必要十分量の動物に比べて雄の生

[8] セレンは発がん抑制作用を持つという研究は、今回の有害影響とは反対の作用なので、それら文献の列記は省略する。

[9] 原著には 0.40 μM/L、0.48 μM/L、0.51 μM/L と記載されているので、本報告書ではセレンの原子量 79 として換算した。

殖機能に影響が見られた。勧告摂取量（RDI）と許容上限摂取量（UL）は単一値で提供されているが、感受性には個体差があるので、これらはリスク管理者への限定的なガイダンス値に過ぎない。以上を鑑みて、摂取量と栄養素の欠乏または過剰摂取のリスクの相関関係のモデル化を実施した。著者らは、リスク管理者にセレン摂取量に応じ計画的に勧告できるようになると記載している（参照 54）。

２．　国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない

セレンのヒト発がん性を示唆する証拠はなく、地域ごとのがん死亡率とセレン摂取量とに負の相関が見られたがその証拠は明白とはいえない。ラットによる経口投与試験 1 件で肝腫瘍の発生が増加していたが、セレン化合物の発がん性を示す証拠は不十分としている（参照 55）。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 3）および根拠文書（参照 4）

セレンはヒトの必須元素で、大人の推奨一日摂取量は約 1 μg Se/kg 体重である。セレンの長期曝露によるヒトへの有害影響は爪、毛髪、肝臓に現れる。中国人のデータから、一日摂取量が 0.8 mg 以上では臨床症状や肝臓でのプロトロンビン合成量減少のような生化学指標の変化が生じることが示唆される。臨床症状が見られたベネズエラの子供達の一日摂取量は、中国人の血中濃度と摂取量の相関関係にこれら子供達の血中濃度を当てはめて 0.66 mg と算出された。1 日あたり 0.25 mg のセレンを投与され食物由来のセレンとの合計摂取量が 0.35 mg Se/日となるリューマチ性関節炎患者の中には、肝タンパク合成に影響が認められたものもいた。

[参考]

これらデータに基づき、飲料水中の可溶性セレン塩は食物中の有機セレンより毒性が強いという仮定の元、ヒトでの NOAEL を約 4 μg Se/kg 体重/日と推定した。成人の一日あたり推奨セレン摂取量は、0.9 μg Se/kg 体重である。NOAEL の飲料水への割り当て 10%から、ガイドライン値を 0.01 mg Se/L（端数処理値）としている。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System （IRIS）

EPA/IRISでは、化学物質の評価にあたり、TDIに相当する経口リファレ

ンスドース（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD（参照 5）

臨界影響	用量*		不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
セレン中毒：ヒト疫学研究（参照 44）	NOAEL：体重/日	0.015 mg Se/kg	3**	1	5×10^{-3} mg Se/kg 体重/日
	LOAEL：体重/日	0.023 mg Se/kg			

* 下記の回帰式より NOAEL 0.853 mg Se/日、LOAEL 1.261 mg Se/日を算出 （参照 13）
log Y = 0.767 log X－2.248
Y=血中セレン濃度、X=セレン摂取量、 r = 0.962
成人の平均体重 55 kg として、表中の NOAEL と LOAEL を導出（参照 13）

** UF 値 3 は高感受性の個体群を考慮し適用された。推奨量（RDA）を超えたセレンに生涯曝露されたにも関わらず、セレン中毒症状を示していない適度なサイズの 2 つのヒト母集団でも同程度の NOAEL が得られているので、フルの値 10 は必要ないと考えられた。

② 発がん性（参照 5）

セレン及びその化合物についてのヒトデータが不十分で、動物試験データと変異原性試験データに矛盾があり解釈が困難なため動物による発がん性の証拠が不十分なことから、“D”（分類できない）に分類している。

硫化セレンの証拠は高いとして“B2”（ヒトに対して発がんの可能性が高い）に分類している[10]。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）[11]

飲用水中には存在しないセレン硫化物を除き、セレンには発がん性はみられない。IARCはセレンとセレン化合物をGroup 3とした（IARC, 1987）。セレン化合物は代謝活性化の*in vitro*系で遺伝毒性を示した。サルへの催奇形性影響はみられなかった。セレン化合物のラットへの長期間暴露では、成長遅延と肝臓傷害が引き起こされるかもしれない。

ヒトの長期間セレン曝露による毒性影響は、爪、頭髪、肝臓でみられる。中国のデータによると、臨床生化学的（肝臓プロトロビン合成の減少）徴候が0.8 mg /dayの摂取でみられる。臨床徴候の認められるベネズエラの子供の一日摂取量は、その子供の血液レベルと、血液レベルと摂取量に関する中国のデータに基づき、約0.66 mg /dayと推定された。肝臓タンパク

10 エチルセレナック（ジエチルジチオバルバミン酸セレン）についても発がん性の証拠はあるが、動物で発がん性が示されたセレン化合物は硫化セレンのみで、これらの化合物は食品および環境中に存在する有機および無機セレンとは化学的に非常に異なるとの記載がある（参照 20）。また、セレン硫化物は飲料水中には存在しないとされている（参照 1）。よって、ヒトに対し発がん性があるとする情報はないと考えられる。

11 原文どおりの記載

質合成への影響も、セレンを0.25 mg /day （全暴露経路からの１日あたりの総摂取量は約0.35 mg）投与されたリウマチ様関節炎患者の小グループでみられた。セレンの毒性の臨床生化学的徴候は、食物からの平均一日摂取量が0.24 mg（4 μg /kg/dayに相当）（最大値：0.72 mg /day）の142人のグループでは報告されなかった。しかしながら、肝臓酵素ALAT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）活性は基準値以下でセレン摂取量と正の相関があった。セレンの推奨一日摂取量は成人で0.9 μg /kg bwである（WHO, 1996）。

評価値に関し、前回以降あらたに追加すべき知見はないことから平成４年の専門委員会の評価に従い、ヒトのNOAELは、飲用水中の可溶セレンが食物中の有機化合セレンより有毒であると仮定し、約4 μg /kg bw /dayと推定される。したがって、TDIの飲料水への寄与率を10%とし、体重50 kgの人が１日２L飲むと仮定して得られた評価値：0.01 mg/Lを維持することが適当である。

３． 曝露状況

平成１９年度水道統計における水道水でのセレン検出状況（表21）によると、原水では、最高検出値は水道法水質基準値（0.01 mg/L）の90%超過～100%以下に1箇所みられ、10%超過～40%以下の範囲で合計12箇所検出されたが、ほとんどの箇所（5,295/5,308地点）では、10%以下しか検出されていない。一方、浄水では、最高検出値は水質基準値の40%超過～50%以下に1箇所みられ、10%超過～40%以下の範囲で合計11箇所検出されたが、ほとんどの箇所（5,392/5,404地点）では、10%以下しか検出されていない。

表 21　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 57）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90%超過100% 以下	100%超過
			～0.001	～0.002	～0.003	～0.004	～0.005	～0.006	～0.007	～0.008	～0.009	～0.010	0.011～
原水	全体	5,308	5,295	10	1	1	0	0	0	0	0	1	0
	表流水	1,026	1,025	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	304	304	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,194	3,183	8	1	1	0	0	0	0	0	1	0
	その他	784	783	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	5,404	5,392	6	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	950	948	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	274	274	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	2,996	2,988	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	その他	1,184	1,182	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ. 調査結果のまとめ

セレンはヒトの必須元素である。

ヒトではセレンへの長期曝露の影響は、爪の異常、脱毛、肝への影響として現れる。セレンのヒト発がん性を示唆する証拠は得られておらず、IARCはセレンをグループ 3（ひとに対する発がん性について分類できない）に分類している。

以上のことから、セレンについては耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断される。

中国の環境中セレン濃度が非常に高い地域に居住し、セレン中毒の臨床症状（呼気や尿のガーリック臭、爪の異常、脱毛、低ヘモグロビン値、斑状歯、中枢神経系の異常等）が持続した成人のセレン一日摂取量は 1.26 mg/日（平均血中セレン濃度である 1.35 mg/L から換算）であった。また、セレンの摂取量が 0.75～0.85 mg/日の人では、プロトロンビン時間の延長等の変化が生じた。一方、米国のセレン濃度が高い大農場地域に居住し、セレン摂取量が最大 0.724 mg/日、最低 0.068 mg/日、平均摂取量 0.24 mg/日であった住民には爪の疾患を含め、臨床症状および生化学指標に有意な影響は認められなかった。そこで、このセレン平均摂取量 0.24 mg/日を NOAEL とし、体重を 50 kg と仮定して体重当たりの値に換算するとセレンとして 4.8 μg/kg 体重/日となる。セレンの成人の推奨一日摂取量として約 1 μg/kg 体重/日が設定されているが、上記の体重当たりの NOAEL はこの推奨一日摂取量と近い値であり、さらに最大摂取量（0.724 mg/日）でも影響は見られず平均摂取量 0.24 mg/日の約 3 倍の値であるため、不確実係数は適用せず、セレンの TDI を 4.8 μg/kg 体重/日と試算した。

表 22　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス BALB/c 系 雄　5/群	14 日間　飲水投与	用量依存的な体重増加抑制、線条体の DOPAC レベルの上昇（0.58-）、HVA レベルの上昇（0.58）	0.24 [T]	0.58 [T]	亜セレン酸ナトリウム
②	マウス ICR 系 雄　15/群	30 日間（週 6 日）強制経口投与　溶媒：0.5％ CMC-Na	ALT、AST 活性増加（9.4-）、30 日目全例死亡、肝細胞の空胞変性（14.1-）	4.7 [T]	肝臓影響 9.4 [T]	セレノシステイン
③	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	雌雄：右腎相対重量増加、雄：最終体重減少、体重増加抑制飲水量減少、右精巣重量増加、雌：飲水量減少、最終体重減少（0.8-）、雌：体重増加抑制（1.5-）	体重減少 0.8[A]		セレン酸ナトリウム
			雌雄：飲水量減少（0.5-）、雄：最終体重減少、右腎相対重量増加、雌：最終体重減少、体重増加抑制（0.9-）、雄：体重増加抑制、雌：右腎相対重量増加、発情周期延長（1.6）	体重減少 0.9[A]		亜セレン酸ナトリウム
④	ラット Wistar 系 雌　6/群	3-6 週間　飲水投与	脳下垂体前葉からの成長ホルモン分泌抑制による成長阻害		0.64[T]	亜セレン酸ナトリウム
⑤	ラット SD 系 雄　40	6 週間　混餌投与	有意な成長抑制（0.64-）、ヘモグロビンの減少、膵臓の腫大（0.8）		0.64	亜セレン酸ナトリウム
⑥	ラット SD 系 雄	8 週間　混餌投与	肝細胞再生巣の形成、門脈域胆管の増生、軽度の肝硬変様変化、単細胞壊死（>0.7）	肝臓影響 0.7[P]		亜セレン酸ナトリウム

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
⑦	ラット Wistar 系 雄　11/群	3 ヶ月間　混餌投与	肝門部への単核細胞のびまん性浸潤およびクッパー細胞の弱い活性化（0.002）、肝小葉辺縁での拡張した類洞内におけるクッパー細胞の腫脹と小葉内での散在性の肝細胞壊死（0.004）	肝臓の明確な毒性影響 0.002[P]		亜セレン酸ナトリウム
⑧	ラット F344 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	雌:飲水量著しい減少（0.2-）、雄：飲水量の著しい減少、雌:腎乳頭の顕著な変性（0.4-）、一部衰弱、雌雄:最終体重減少、雄:腎乳頭の顕著な変性（0.6）、死亡又は瀕死（0.8）	全身作用 0.4[A]		セレン酸ナトリウム
			雌:腎乳頭の変性（0.2-）、雌雄：最終平均体重の減少、雌:飲水量の著しい減少（0.4-）、雄：飲水量の著しい減少、雌雄:姿勢の異常（0.8-0.9）	姿勢異常、飲水 量減少 0.4[A]		亜セレン酸ナトリウム
慢⑨	マウス Swiss 系 雌雄　50/群	生涯　飲水投与	肝臓、肺、腎臓等の主要臓器でアミロイドーシスの発生が増加（0.31）			セレン酸ナトリウム / 亜セレン酸ナトリウム
⑩	ラット Wistar 系 1,437（性別不詳）	2 年間混餌投与	肝臓の充血、細胞変性、二核化（0.1-）、非用量依存的な肝細胞増殖（0.025-）	0.025 [T]	0.1 [T]	セレン酸ナトリウム / 亜セレン酸ナトリウム
⑪	ラット LE 系 雌雄　50/群	36 ヶ月間　飲水投与	悪性腫瘍発生率は対照群と比較し有意に増加（>0.2-）		0.2<	セレン酸ナトリウム
神⑫	カニクイザル 雌　全 20	30 日間　飲水投与	全ての動物で眠気と嗜眠の亢進（0.01-）、重度の低体温（0.12）		0.01	L-セレノメチオニン

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
免⑬	マウス BALB/c 系 雄　5/群	14 日間　飲水投与	胸腺相対重量低下（0.38-）、摂餌量および飲水量の低下（21％および 43％）、脾臓相対重量の低下と脾細胞数の減少、培養脾臓リンパ球の細胞増殖率の上昇、脾臓マクロファージの LPS 誘発による TNF-α、IL-1β 産生量の増加（0.82）	0.38 [T]	脾臓影響、免疫系 0.82 [T]	亜セレン酸ナトリウム
			影響なし（-1.36）	1.36 [T]		L-セレノメチオニン
⑭	ラット SD 系 雌　12/群	10 週間　飲水投与	NK 細胞の YAC-1 腫瘍細胞に対する細胞毒性の増加、DTH とプロスタグランジン E2 合成の抑制（0.07、0.28）、IgG 産生とプロスタグランジン合成の抑制（0.7）		0.7[T]	セレン酸ナトリウム
生⑮	マウス BALB /c 系	8 週間混餌投与	GPX 活性と GSH/GSSG の低下、精巣中活性酸素種量の増加、精巣上体の精子濃度と精子の運動性の低下、一腹あたりの児動物数の減少（0.15）、対照群（0.03）		0.15	亜セレン酸ナトリウム
⑯	マウス CD 系 雌雄	三世代　混餌投与	母動物：影響なし、児動物：F_1 の出生児死亡数の増加、F_1～F_3 世代で小さい児動物の数増加、F_3 の交尾数減少（0.39）		0.39	セレン酸ナトリウム

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント（mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg Se/kg 体重/日）	LOAEL（mg Se/kg 体重/日）	備考
⑰	ラット SD 系 各 10-13/群	30 日間飲水投与	雄:生殖機能極軽度の影響、雌:飲水量の減少（1.5-）、雌：妊娠期間延長等（3）、児動物:生存率・体重減少（1.5-）、生存胎児数減少（3）	3.0 [A]		セレン酸ナトリウム
⑱	ラット F344 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	雄：精子数の減少、雌:発情周期への影響（0.1）		0.1	セレン酸ナトリウム
			雄:精子数の減少（0.08）、雌：発情周期への影響（0.4）		0.08	亜セレン酸ナトリウム
⑲	アカゲザル 各 10 匹/群	30 日間強制経口	影響なし（0.3）		0.3 [A]	L-セレノメチオニン
ヒ⑳	ヒト 米国住民 142 人	健康影響調査	臨床症状および生化学検査項目に有意な影響なし（0.004）	0.004[W]		セレン
㉑	ヒト 中国人 400 人	健康影響調査	セレン中毒症状なし（0.015）、セレン中毒症状あり（0.023）	0.015[E]	0.023[E]	セレン

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、
生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[E]：US EPA、[P]：初期リスク評価書、[T]：ATSDR、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会　2003

2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Selenium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/13. 2003

5 US EPA （Environmental Protection Agency）. Integrated Risk Information System （IRIS）. Selenium sulfide （CASRN 7446-34-6） Oral RfD Last Revised 09/01/1991, Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure Last Revised 07/01/1993, Washington, DC. Available online at http://www.epa.gov/iris/

6 ATSDR. Toxicological Profile for selenium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2003.

7 化学物質評価研究機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.128 セレン及びその化合物　2008 年 11 月

8 Griffiths NM, Stewart RDH, Robinson MF. The metabolism of [75Se]selenomethionine in four women. Br J Nutr 1976; 35:373-382.

9 Thomson CD. Recovery of large doses of selenium given as sodium selenite with or without vitamin E. N Z Med J 1974; 80:163-168.

10 Thomson CD, Burton CE, Robinson MF. On supplementing the selenium intake of new Zealanders. 1. Short experiments with large doses of selenite or selenomethionine. Br J Nutr 1977; 39:579- 587.

11 Thomson CD, Stewart RDH. Metabolic studies of [75Se]selenomethionine and [75Se]selenite in the rat. Br J Nutr 1973; 30:139-147.

12 Ducros V, Laporte F, Belin N, David A, Favier A. Selenium determination in human plasma lipoprotein fractions by mass spectrometry analysis. J Inorg Biochem 2000; 81:105-109.

13 Yang G, Zhou R, Yin S, Gu L, Yan B, Liu Y. et al. Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China. I. Selenium intake and tissue selenium levels of the inhabitants. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989b; 3（2）:77-87.

14 Dickson RC, Tomlinson RH. Selenium in blood and human tissues. Clinica

Chimica Acta 1967; 16:311-321.

15 Murillo M, Carrion N, Quintana M, Sanabria G, Rios M, Rios M. et al. Determination of selenium and iodine in human thyroids. J. Trace Elem. Med. Biol. 2005; 19; 23-27

16 Mahan DC, Kim YY. Effect of inorganic or organic selenium at two dietary levels on reproductive performance and tissue selenium concentrations in first-parity gilts and their progeny. J Anim Sci 1996; 74:2711-2718.

17 Lobinski R, Edmonds JS, Suzuki KT, Uden PC. Species-selective determination of selenium compounds in biological materials. Pure Appl Chem 2000; 72 (3) :447-461.

18 Thomson CD, Stewart RDH. The metabolism of [75Se]selenite in young women. Br J Nutr 1974; 32:47-57.

19 Cummins LM, Kimura ET. Safety evaluation of selenium sulfide antidandruff shampoos. Toxicol Appl Pharmacol 1971; 20:89-96.

20 Sayato Y, Hasegawa T, Taniguchi S, Maeda H. Ozaki K, Narama I. Acute and subacute oral toxicity of selenocystine in mice. Jap J Toxicol Environ Health 1993; 39 (4) :289-296.

21 Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. Arch Environ Contam Toxicol 2000; 39:32-37.

22 NTP. NTP technical report on toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite administered in drinking water to F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. Bethesda, MD: National Toxicology Program, Toxicity Report Series Number 38. NIH Publication 1994; 94-3387.

23 Thorlacius-Ussing O. Selenium-induced growth retardation. Danish medical bulletin, 1990, 37:347-358.

24 Halverson, A.W., Palmer, I.S. and Guss, P.L. Toxicity of selenium to post-weanling rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1966; 9, 477-484.

25 Chen, C., Hedstrom, O. and Whanger, P.D. Effect of vitamin B12 on performance and tissue selenium content in rats fed sub-toxic levels of selenite. Toxicology. 1993; 85, 101-115.

26 Kolodzijeczyk L, Put A, Grzela P. Liver morphology and histochemistry in rats resulting from ingestion of sodium selenite and sodium fluoride. Fluoride. 2000; 33 (1) :6-16.

27 Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in mice: Effects on growth, survival and tumors. Arch Environ Health. 1972; 24:66-71.

28 Tinsley IJ, Harr JR, Bone JF, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. I. Growth and longevity. In: Selenium in biomedicine. Proceedings of the first annual symposium, Oregon State University, Oregon. 1967; 141-152.

29 Harr JR, Bone JF, Tinsley IJ, Weswig PH, Yamamoto RS. Selenium toxicity in rats. II. Histopathology. In: Muth OH, Oldfield JE, Weswig PH, eds. Selenium Biomed Proc 1st Int Symp, Oregon State Univ, 1966. Westport, CT: AVI Publishing Co. 1967; 153-178.

30 Schroeder HA, Mitchener M. Selenium and tellurium in rats: Effects on growth, survival, and tumors. J Nutr 1971a; 101:1531-1540.

31 Shamberger, R.J. The genotoxicity of selenium. Mutat. Res. 1985; 154: 29-48

32 Cukierski MJ, Willhite CC, Lasley BL, Hendrie TA, Book SA, Cox DN. et al. 30-Day oral toxicity study of L-selenomethionine in female long-tailed macaques （*Macaca fascicularis*）. Fundam Appl Toxicol 1989; 13（1）:26-39.

33 Casteignau A, Fontán A, Morillo A, Oliveros JA, Segalés J. Clinical, pathological and toxicological findings of a iatrogenic selenium toxicosis case in feeder pigs. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2006 Aug; 53（6）:323-6

34 Johnson VJ, Tsunoda M, Sharma RP. Increased production of proinflammatory cytokines by murine macrophages following oral exposure to sodium selenite but not to seleno-L-methionine. Arch Environ Contam Toxicol 2000; 39:243-250.

35 Koller LD, Exon JH, Talcott PA, Exon JH, Talcott PA, Osborne CA, Henningsen GM. Immune responses in rats supplemented with selenium. Clin Exp Immunol 1986; 63:570-576.

36 Kaushal N, Bansal MP. Diminished reproductive potential of male mice in response to selenium-induced oxidative stress: involvement of HSP70, HSP70-2, and MSJ-1. J Biochem Mol Toxicol. 2009 Mar;23（2）:125-36.

37 Schroeder HA, Mitchener M. Toxic effects of trace elements on reproduction of mice and rats. Arch Environ Health 1971b; 23:102-106.

38 NTP. Sodium selenate: Short term reproductive and developmental toxicity study when administered to Sprague-Dawley rats in the drinking water. Research Triangle Park, NC: National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. NTIS PB 1996; 96 190 616.

39 Tarantal AF, Willhite CC, Lasley BL, Murphy CJ, Miller CJ, Cukierski MJ. et al. Developmental toxicity of L-selenomethionine in *Macaca fascicularis*. Fundam Appl Toxicol 1991; 16（1）:147-160.

40 Letavayová L, Vlasáková D, Spallholz JE, Brozmanová J, Chovanec M.

Toxicity and mutagenicity of selenium compounds in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res. 2008 Feb 1;638（1-2）:1-10.

41 KDRG. Observations on the effect of sodium selenite in the prevention of Keshan disease. Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Chin Med J. 1979a; 92:471-476.

42 KDRG. Epidemiological studies on the etiological relationship of selenium and Keshan disease. Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences. Chin Med J. 1979b; 92:477-482.

43 Nuttall KL. Evaluating selenium poisoning. Ann Clin Lab Sci. 2006 Autumn; 36（4）:409-20.

44 Kamble P, Mohsin N, Jha A, Date A, Upadhaya A, Mohammad E. et al. Selenium intoxication with selenite broth resulting in acute renal failure and severe gastritis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 Jan; 20（1）:106-11

45 Sutter ME, Thomas JD, Brown J, Morgan B. Selenium toxicity: a case of selenosis caused by a nutritional supplement. Ann Intern Med. 2008 Jun 17; 148（12）:970-1.

46 Longnecker MP, Taylor PR, Levander OA, Howe SM, Veillon HC, McAdam PA. et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. Am J Clin Nutr 1991; 53（5）:1288-1294.

47 Jaffe WG, Ruphael MD, Mondragon MC, et al. Clinical and biochemical study in children from a seleniferous zone. Arch Latinoam Nutr 1972; 22:579-611.（入手不可）

48 Brätter P, Negretti De Brätter VE, Jaffé WG, Castellano HM. Selenium status of children living in seleniferous areas of Venezuela. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1991a; 5:269-270.

49 Yang G, Yin S, Zhou R, Gu L, Yan B, Liu Y. et al. Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. II. Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine [published erratum appears in J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989 Dec 3（4）:250]. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1989a; 3（3）:123-130.

50 Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. Diabetes Care. 2007 Apr; 30（4）:829-34

51 Shamberger, R.J. and C.E. Willis. Selenium distribution and human cancer mortality. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1971; 2: 211-221.（入手不可）

52 Combs GF Jr, Midthune DN, Patterson KY, Canfield WK, Hill AD, Levander OA, Taylor PR, Moler JE, Patterson BH. Effects of selenomethionine supplementation on selenium status and thyroid hormone concentrations in healthy adults. Am J Clin Nutr. 2009 Jun; 89

（6）:1808-14.

53 Alissa EM, Ahmed WH, Al-ama N, Ferns GA. Selenium status and cardiovascular risk profile in healthy adult Saudi males. Molecules. 2008 Dec 31; 14（1）:141-59.

54 Renwick AG, Dragsted LO, Fletcher RJ, Flynn A, Scott JM, Tuijtelaars S, Wildemann T. Minimising the population risk of micronutrient deficiency and over-consumption: a new approach using selenium as an example. Eur J Nutr. 2008 Feb; 47（1）:17-25.

55 IARC（International Agency for Research on Cancer）. IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man: Some Aziridines, N, S, & O-mustards and Selenium. 1975; 9: 245–2.

56 IARC（International Agency for Research on Cancer）. IARC Monograph on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to humans: Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. 1987; 1 -42. Suppliment 7:71.

57 日本水道協会．水道統計　平成 19 年度版．2007

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ.　調査対象物質の概要 …… 4
1.　用途 …… 4
2.　一般名 …… 4
3.　化学名 …… 4
4.　分子式 …… 4
5.　分子量 …… 4
6.　構造式 …… 4
7.　物理化学的性状 …… 4
8.　現行規制等 …… 5

Ⅱ.　安全性に係る知見の概要 …… 6
1.　毒性に関する科学的知見 …… 6
(1)　体内動態 …… 6
(2)　実験動物等への影響 …… 10
(3)　ヒトへの影響 …… 61
2.　国際機関等の評価 …… 63
3.　曝露状況 …… 67

Ⅲ.　調査結果のまとめ …… 68

・　参照 …… 76

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）の健康影響について調査を行った。

調査した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（ラット、サル）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット、モルモット）、神経毒性試験（マウス、ラット）、免疫毒性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、ブタ、サル）、遺伝毒性試験等である。

DEHP は動物実験で肝臓や腎臓、副腎への影響が見られており、ラットやマウスに精巣毒性、生殖発生毒性を示す。

遺伝毒性試験は原核生物に対する突然変異試験では陰性であり、哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験でも、形質転換試験以外は陰性である。*in vivo* の遺伝毒性試験では陰性と陽性が混交しているが、総合的にみると、DEHP は変異原ではないと考えられる。

以上のことから、DEHP については耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断される。

最も低値である、妊娠 6 日～授乳期のラットへの一連の強制経口投与試験における、性成熟した雄児ラットでの停留精巣及び雄幼若ラットにおける精巣重量増加に基づく NOAEL 1.215 mg/kg 体重/日に、不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用し、DEHP の非発がん毒性の耐容一日摂取量（TDI）を 0.012 mg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

プラスチック添加剤（可塑剤）として使用される。（H4 専門委員会監視項目）塩化ビニル、ニトロセルロース、メタクリル酸、塩化ゴムに良好な相溶性がある。特に塩化ビニル製品にはよく、主としてシート、レザー、電波被覆材、農ビ用フィルム、ペーストに適する（参照 1）。

２．一般名

フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）

３．化学名

IUPAC

和名： フタル酸ジ（2-エチルヘキシル）

英名： bis(2-ethylhexyl) benzene-1,2-dicarboxylate

CAS No. ： 117-81-7

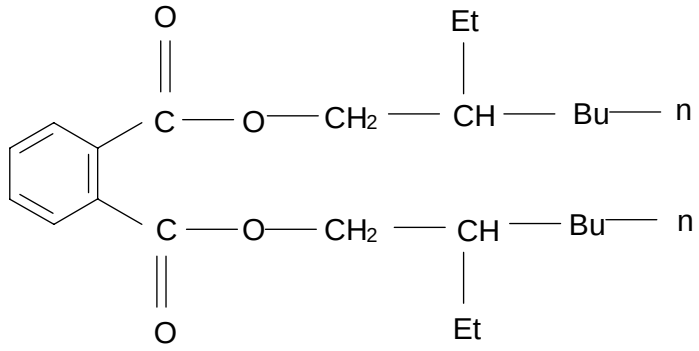
４．分子式

$C_{24}H_{38}O_4$ / $C_6H_4(COOC_8H_{17})_2$

５．分子量

390.6

６．構造式



７．物理化学的性状

物理的性状： 特徴的な臭気のある、無色～淡色の粘稠液体

融点（℃）： -50

沸点（℃）： 385

比重（水=1）： 0.986

水への溶解性：溶けない
水オクタノール分配係数（log Pow）： 5.03
蒸気圧（kPa（20℃））： 0.001

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）： なし
水質管理目標値（mg/L）： 0.1
環境基準値（mg/L）： なし
要監視項目指針値（mg/L）： 0.06
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 なし
労働安全衛生法；作業環境評価基準 なし

（２）諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO（mg/L）： 0.008（第 3 版）
EU（mg/L）： なし
US EPA（mg/L）： 0.006（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）： なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、IARC のモノグラフ、EU のリスク評価書、ATSDR の毒性学的プロファイル、JECFA の評価レポート等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～9）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

DEHP は主にモノ（2-エチルヘキシル）フタレート（MEHP）、2-エチルヘキサノール（2-EH）に分解されて吸収されるが、高濃度曝露時には加水分解されていない DEHP も少量、吸収される（参照 7）。2,000 mg/kg の DEHP を経口投与されたラットでは少なくとも 55%（胆汁排泄があるので、実際にはそれ以上）が吸収された（参照 10）が、サルでの吸収率はラットより低いようである（参照 10、11）。DEHP に経口曝露されたヒトにおける消化管からの吸収率は、尿及び胆汁への排泄量から、投与量の約 20～25%と推定されている（参照 7）一方、約 200 mg/kg 体重までの DEHP 投与では、ヒトを含む霊長類でもラットと同様に吸収率は約 50%とした報告もある（参照 5）。また、強制経口投与された DEHP の吸収率は若いラットで高いことが報告されている（参照 12、13）。

②　分布

げっ歯類において、DEHP 及びその代謝物は体中の広範な組織、器官に分布し、中でも肝臓及び脂肪組織の濃度が高い（参照 8）と報告されている。また、DEHP は体内組織にほとんど蓄積せず、ラットにおける推定半減期は脂肪組織で 3～5 日、その他の組織で 1～2 日（参照 9）との報告もある。DEHP は乳汁に分泌され、哺乳を介して児（の肝臓）に移行することが指摘されており（参照 5）、例えば Dostal ら（参照 14）は、SD 系ラットに DEHP（2,000 mg/kg、3 回/日）強制経口投与し、最後の投与から 6 時間後に採取した乳汁中に、DEHP（216 μg/mL）及び MEHP（25 μg/mL）を検出したことを報告し（参照 14）、Zhu ら（参照 15）はヒト（21 人）の母乳（86 サンプル、アメリカ）中に平均 222 ng/g の DEHP が検出されたことを、Latini ら（参照 16）は南イタリアに住む分娩後 7 日以内の健康な女性 62 人から集めた母乳の全サンプルに MEHP が検出され、中央値は 8.4 μg/L であったこと、及び代謝物Ⅳ、Ⅵ、Ⅸは検出限界（0.3 μg/L）未満で、代謝物Ⅴのみが 1 サンプルに 0.6 μg/L で検出されたことを報告している。また DEHP は胎盤を通過する可能性があることも指摘されており（参照 5）、Stroheker ら（参照 17）は DEHP（750 mg/kg 体重/日）を妊娠 14 日から強制経口投与したラットの胎児の肝臓、性腺等に、母動物の血中濃度より 1 桁～2 桁低い濃度で見られたことを報告している。この他、DEHP（11～300 mg/kg 体重/日）を妊娠 7 日から強制経口投与された雌 SD 系ラットの尿、羊水中の MEHP 濃度は、DEHP 曝露量と有意に相関する（MEHP は主に尿中では抱合体、羊水中では非抱合体）ことが報告されており（参照 18）、ヒトの羊水（54 サンプル）の一部（24%）に MEHP が非常に低濃度だが検出され

た（最大濃度； 2.8 ng/mL）との報告もある（参照 19）。また、24 組の母子を対象に DEHP、MEHP が検出されるか調べたイタリアの試験で、母親の血液サンプルの 70.8%（平均濃度 1.15 μg/mL）、75%（平均濃度 0.68 μg/mL）に、そして臍帯血サンプルの各 44%（平均濃度 2.05 μg/mL）、72%（平均濃度 0.68 μg/mL）に見られ、母親と胎児の曝露には密接な関連があることが示唆されている（参照 20）。なお最近のレビューでは、ヒトの唾液（39 サンプル）や胎便（5 サンプル）、精液中にも DEHP の代謝物が見られることが報告されているが、いずれも非常に低濃度であった（参照 21）。

ラット、マーモセットに ^{14}C 標識した DEHP（2,000 mg/kg 体重/日）を 14 日間経口投与した試験では、肝臓の DEHP 濃度が最も高く、続いて腎臓、血液、精巣の順で見られ、この分布パターンは両者で共通であったが、濃度はマーモセットではラットの 10～15%であった。同用量の DEHP をマーモセットに単回投与し、7 日後に組織内分布を調べたところ、精巣の濃度が肝臓及び腎臓より高く、血液中の濃度は肝臓及び腎臓の 50%未満であった（参照 10）。

マウスにおける放射活性物質で標識した DEHP（0.7 mg/kg 体重）の単回経口投与試験では、脳組織への分布が肝臓に対する分布の 1/10 以下であること、投与 7 日後には肝臓、脳ともに検出量が顕著に減少して脳では検出限界以下になることが観察されている（参照 22）。

ヒトについては、剖検された脂肪組織、腎臓に DEHP が検出されたとの報告があるが、DEHP は実験過程で試料に容易に混入し得るため、その影響かもしれないことが指摘されている（参照 7）。

③ 代謝

ヒト試験および動物試験のデータに基づくと、DEHP の代謝には、30 又はそれ以上の代謝産物が生成される一連の複雑な反応が関係する（参照 7）。

DEHP はまずリパーゼにより加水分解され、MEHP と 2-EH が生成される。リパーゼは多くの組織に存在するが、特に膵臓に多く含まれており（参照 23）、ほとんどの DEHP は小腸内で代謝されることが示唆される。リパーゼの活性には動物種間でかなりばらつきがあり、マウスが最も高く、次いでラット、モルモット、ハムスターと続き、ヒト及び霊長類での加水分解はラットより遅い（参照 10、23、24）。これは、Ito ら（参照 25）がマウス、ラット、マーモセットを用いてリパーゼの活性を比較した結果、種間で 27～357 倍異なっており、マウスの小腸が最も高く、マーモセットの肺で最も低かったことからも支持される。

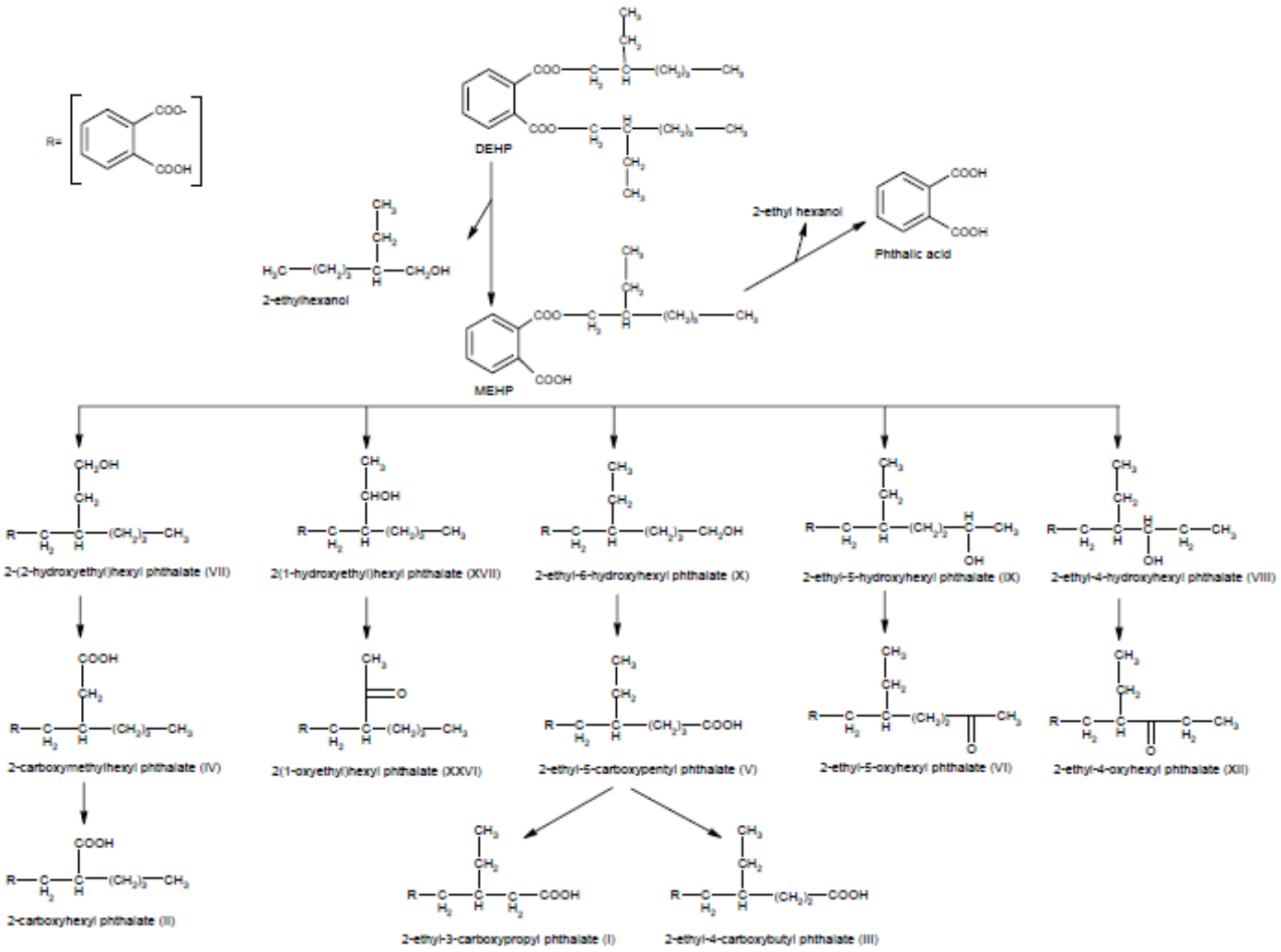
MEHP からフタル酸に加水分解されるのはごくわずかで、大部分の MEHP は肝臓で脂肪族側鎖のω-（オメガ）及びω-1-酸化作用を受けた後、2-エチルヘキシル側鎖のα-もしくはβ-酸化を受け、より鎖長が短い diacid となる。MEHP の代謝産物を図 1 に示す。

ヒトでの代謝については、健康な男性ボランティア 2 人に DEHP（30 mg）を単回経口摂取させ、尿中の代謝物を調べた試験において、MEHP が 6～13%、代謝産物Ⅵが約 20%、代謝産物Ⅸが約 30%、代謝産物Ⅴが約 30%であり、代謝産物Ⅰ、

Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅶ及びⅧは各 5%未満であった（参照 26）。Koch ら（参照 27）は、重水素で標識された DEHP（0.64 mg/kg 体重）をパンに塗って単回経口摂取した男性ボランティア 1 人の血中には主に MEHP が、尿中には主に代謝産物Ⅵ、Ⅸが検出され、これらの代謝産物の血中半減期はいずれも 2 時間未満と推算されたとの報告に続き、2005 年に、DEHP を単回経口摂取した男性ボランティア 1 人の尿中に代謝産物Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅸが検出されたと報告している（参照 28）。そして 2006 年には、ヒトでの DEHP 代謝に関するレビューにおいて、投与量の 67%が 24 時間後までに尿中へ排泄されること、代謝物Ⅸ（23.3%）、代謝物Ⅴ（18.5%）、代謝物Ⅵ（15%）、MEHP（5.9%）、代謝物Ⅳ（4.2%）の 5 物質が主要な代謝物であること、半減期は代謝物Ⅳ（24 時間）、Ⅴ（12～15 時間）で長く、代謝物Ⅵ、Ⅸで短い（10 時間）こと等を報告している（参照 29）。この他、ドイツ郊外に居住し、フタレート類に職業曝露されていない健康な 14～60 歳の女性 27 人、男性 23 人から 8 日間連続して採取した尿中の代謝物に関する疫学研究等がある（参照 30）。

ラットでは、DEHP（180 mg/kg 体重）を単回経口投与した場合の尿中代謝物は 75%がジカルボキシル酸（代謝産物Ⅴが約 50%、代謝産物Ⅰが約 17%、代謝産物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳが各 1～3%）であり、MEHP は検出されなかった（参照 5）。一方、マウスとモルモットでは尿中に MEHP が検出されている（参照 5）。

MEHP の酸化物は排泄される前に、さらにグルクロン酸と抱合することがある（参照 23）。グルクロン酸抱合体として排泄される代謝産物の割合は、サルとヒトでは尿中代謝物の 60%でほぼ同様であったが、モルモット、ハムスター及びマウスでは低く、ラットの尿中には全く認められなかった（参照 24）。この他、ヒトにおける尿中代謝産物のグルクロニド抱合体の割合については、約 65%（参照 26）、約 84%（参照 21）との報告がある。なお、ラットでは MEHP 及びその代謝物が腸肝循環する可能性が指摘されている（参照 5）。



※Albro(参照 23)を改変。なお、上図は 1 つの炭素のみが酸化された場合の代謝経路についての記載であり、2 つの炭素が酸化された場合の代謝物については記載していない。

図 1　DEHP の代謝経路（参照 7）

④　排泄

DEHP とその代謝産物は経口曝露後、尿及び糞便に排泄されることが動物試験のデータから示されている。雄ラット及び雄サルに ^{14}C 標識された DEHP（100 mg/kg 体重）を単回経口投与した試験で、いずれの動物種でも投与 96 時間後までに尿に約 30%、糞便に約 50%が排泄され（参照 31）、雄のラット、サル、マウスを用いて同様に曝露した試験でも同様の排泄パターンが観察された（参照 11）。イヌでは糞便へ、ブタでは尿への排泄（投与 4 日後）が主体（各 75%、79%）との報告もある（参照 32）。投与後 24 時間以内に排泄された量はラット及びマウスの 85～90%に対し、サルでは 50～80%と低かった（参照 11）。最近のレビューで、DEHP を単回経口摂取したヒトでは投与後 24 時間以内に約 71%が排泄されると報告されている（参照 21）。

反復曝露については、雌雄のラット、サルにおける DEHP（2,000 mg/kg 体重/

日）の 14 日間強制経口投与試験で、尿に排泄される割合がラット約 50%、サル 2%以下で、残りは糞便中に排泄された（参照 10）。また、DEHP を 21 日間混餌投与された雄ラットにおける尿への排泄は約 50～70%、糞便への排泄は 20～40%であり、曝露量の増加に伴い尿への排泄量増加と糞便への排泄量減少の傾向がみられた（参照 31）との報告もある。

ヒトについては、単回経口摂取した場合の DEHP 及びその代謝物の尿への排泄は 10～15%（参照 26）、慢性的な投与後の尿への排泄は 15～25%（参照 26）との報告がある。また、男性ボランティア 1 人に重水素で標識された DEHP（0.64 mg/kg 体重）をパンに塗って単回経口摂取させた試験では、摂取 44 時間後までに 47%が尿に排泄されたと報告されている（参照 27）。

多くの試験で尿、糞便からの回収率が 100%に到達せず組織への明らかな残留も認められないことから、胆汁への排泄が指摘されており（参照 5）、ラットでの胆汁への排泄は 1%未満であるが、イヌではかなりの割合が、ブタではそれより少ない量が胆汁中に排泄される（参照 32）との報告がある。

なお、ラットに DEHP を経口投与した場合の血中及び精巣内の DEHP、MEHP 濃度を予測する Keys ら（参照 33)の生理学的薬物動態（PBPK）モデルを ATSDR（参照 7）が紹介している他、DEHP 投与後の血中及び尿中の代謝物（MEHP、代謝物Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅸ）を予測する Lorber ら（参照 34）の薬物動態（PK）モデル等も報告されている。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

DEHP の単回経口投与における LD_{50} は、ラット 30.6 g/kg 体重（参照 35）、マウス 49.7 mL/kg 体重（参照 36）、ウサギ 33.9 g/kg 体重（参照 35）等の報告がある。

② 亜急性毒性試験

a. 4 日間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley（SD）系ラット（雌雄、各投与群 12 匹（36 日齢）、15 匹（56 日齢））における DEHP（0、750 mg/kg 体重/日）の 4 日間強制経口投与試験、及び SD 系ラット（雌雄、各投与群 8 匹、16 日齢）における DEHP（0、500 mg/kg 体重/日）の 4 日間強制経口投与試験が行われた。さらに、これらのラットから副腎皮質細胞を単離して影響を調べた。

500 mg/kg 体重/日の DEHP を投与された 20 日齢のラット、750 mg/kg 体重/日の DEHP を投与された 40 日齢のラットにおける血漿中の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）及びコルチコステロン濃度が増加した（$p<0.05$）。DEHP に曝露された 20 日齢及び 40 日齢のラットから単離された副腎皮質細胞は ACTH（1 ng/mL 以上）、ジブチリル cAMP（cyclic adenosine monophosphate）、22R-

ヒドロキシコレステロールの刺激によりコルチコステロン産生量が増加し、その増加幅は対照群より大きかった（$p<0.05$）。またこれらの細胞では、ACTH 刺激による内在コレステロールのミトコンドリアへの輸送も対照群に比べて増加した（$p<0.05$）。

なお、20、40、60 日齢のラットから副腎皮質細胞を単離し、*in vitro* で 10 μM の DEHP に 24 時間曝露させた試験では、ステロイド産生の増強は見られなかった。

以上より著者らは、DEHP は *in vivo* の脳下垂体－副腎皮質軸及び *ex vivo* の副腎皮質でのステロイド産生に対して年齢依存的に影響を及ぼすことが示唆されるとしている（参照 37）。

b. 7 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（性別及び動物数不明）における DEHP（0、50、100、500 mg/kg 餌：0、2.5、5 mg/kg 体重/日　WHO 換算（参照 9）、25 mg/kg 体重/日　本報告換算）の 7 日間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

血清トリグリセリド値の有意な低下が 50、100、500 mg/kg 餌の DEHP 投与にてみられ、ペルオキシソーム増殖（ペルオキシソームに関連する酵素活性の変化､極微な変化に基づく）の NOAEL は 50 mg/kg 餌（2.5 mg/kg 体重/日）､LOAEL は 100 mg/kg 餌（5 mg/kg 体重/日）であった（参照 38）。

WHO（参照 9）では､肝臓におけるペルオキシソーム増殖の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を TDI 算出に用いている。

表 1　ラット 7 日間亜急性毒性試験

投与群	雌雄
100 mg/kg 餌 (5 mg/kg 体重/日)	ペルオキシソーム増殖
50 mg/kg 餌 (2.5 mg/kg 体重/日)以上	血清トリグリセリド値の有意な低下

c. 2 週間／4 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌､各投与群 10 匹）における DEHP（0､300､1,000､3,000 mg/kg[1]）の 2 週間あるいは 4 週間経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

4 週間 3,000 mg/kg の DEHP を投与された群で、体重減少が見られた。2 週間 1,000 mg/kg 以上投与群及び 4 週間の全投与群で肝臓重量が用量依存的に増加し、肝臓肥大が見られた。また両期間ともに 300 mg/kg 以上投与群で好酸性変化を伴

[1] 原著において用量は「mg/kg」、投与経路は「経口」と記載されているのみで、「mg/kg体重/日」、「mg/kg餌/日」、「mg/kg水/日」の判別ができないことから、原著の「mg/kg」のまま記載した。

う肝細胞肥大が、3,000 mg/kg 投与群で肝細胞の壊死が見られた。副腎については 2 週間 3,000 mg/kg の DEHP を投与されたラットで肥大及び束状帯細胞の分裂増加が、4 週間 1,000 mg/kg 以上投与群で副腎球状帯細胞の空胞変性、3,000 mg/kg 投与群で束状帯細胞の肥大が観察された。腎臓については 2 週間 1,000 mg/kg 以上投与群及び 4 週間 300 mg/kg 以上投与群に近位尿細管の好酸性変化が、4 週間 3,000 mg/kg 投与群に腎臓の退色や拡張及び腎盂の拡張と移行上皮の過形成がみられた。下垂体については両期間の 3,000 mg/kg 投与群で重量が減少し、4 週間投与群ではさらに好酸性顆粒が減少していた（参照 39）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 300 mg/kg と推定した。

表 2　ラット 2 週間／4 週間亜急性毒性試験

投与群	雌（2 週間）	雌（4 週間）
3,000 mg/kg	肝細胞壊死 副腎肥大、束状帯細胞分裂増加 下垂体重量減少	体重減少、肝細胞壊死 副腎束状帯細胞肥大 腎臓の退色、拡張、腎盂の拡張、移行上皮過形成 下垂体重量減少、好酸性顆粒減少
1,000 mg/kg 以上	肝重量増加、肝臓肥大 近位尿細管の好酸性変化	副腎球状帯細胞空胞変性
300 mg/kg 以上	肝細胞肥大	肝重量増加、肝臓肥大、肝細胞肥大 近位尿細管の好酸性変化

d.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DEHP（0、5、50、500、5,000 ppm：雄 0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日、雌 0、0.4、4.2、42.2、419.3 mg/kg 体重/日）の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

5,000 ppm 投与群の雌雄ラットに肝重量及び腎重量の増加（$p<0.05$）、肝肥大、肝のペルオキシソーム増殖、甲状腺における軽度の組織変化（濾胞サイズの減少、コロイド密度の低下）が認められた。5,000 ppm 投与群の雄ラットでは赤血球数及びヘモグロビン値が減少（$p<0.01$）し、血清中のアルブミン、カリウムの増加（$p<0.05$）、血清アミノトランスフェラーゼの減少（$p<0.01$）も観察された（参照 40）。

ATSDR（参照 7）は、肝臓、腎臓、血液系の慢性毒性に係る NOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日、LOAEL を 375 mg/kg 体重/日としている。EU（参照 5）も、腎臓影響の NOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日と推定している。

表 3　ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5,000 ppm (雄 ; 375.2 mg/kg 体重/日、雌 ; 419.3 mg/kg 体重/日)	肝臓重量の増加、肝肥大、肝のペルオキシソーム増殖 腎臓重量の増加 甲状腺の軽度な組織変化 赤血球数、ヘモグロビン値の減少	肝臓重量の増加、肝肥大、肝のペルオキシソーム増殖 腎臓重量の増加 甲状腺の軽度な組織変化
500 ppm (雄 ; 37.6 mg/kg 体重/日、雌 ; 42.2 mg/kg 体重/日) 以下	—	—

e.　3 日～9 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、対照群 6 匹、各投与群 4 匹）における DEHP（0（対照群）、50、200、1,000 mg/kg 体重/日）の 3、7、14、28 日および 9 ヶ月間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

肝臓ペルオキシソームの増殖は、DEHP への 3 日間曝露では 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、14 日間曝露では 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌及び全投与群の雄で、9 ヶ月間曝露では全投与群の雌雄で観察された。9 ヶ月間 DEHP に曝露されたラットでは、肝重量が全投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で増加し、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でグルコース-6-ホスファターゼ（G6Pase）活性が低下した。肝細胞の肥大は DEHP に 28 日間以上曝露されたラットで用量依存的に見られた。肝臓での DNA 合成は雌雄とも、1,000 mg/kg 体重/日の DEHP 投与 3 日後に最も増加した後、増加幅は縮小し、投与 14 日後には対照群との有意差が見られなくなった。肝臓における脂質を含むリソソームの蓄積は、9 か月間、200 mg/kg 体重/日以上の DEHP を投与された雌雄ラットで増加した（参照 41）。

ATSDR（参照 7）及び EU（参照 5）は、この試験における肝臓影響の LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。

表 4　ラット 3 日～9 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	肝ペルオキシソーム増殖（3 日間以上）、肝重量増加、G6Pase 活性低下、肝細胞肥大、肝臓での脂質含有リソソーム蓄積増加	肝ペルオキシソーム増殖（14 日間以上）、肝重量増加、G6Pase 活性低下、肝細胞肥大、肝臓での脂質含有リソソーム蓄積増加
200 mg/kg 体重/日	肝ペルオキシソーム増殖（3 日間以上）、肝重量増加、G6Pase 活性低下、肝細胞肥大、肝臓での脂質含有リソソーム蓄積増加	肝ペルオキシソーム増殖（9 ヶ月間）、肝重量増加、肝細胞肥大、肝臓での脂質含有リソソーム蓄積臓増加
50 mg/kg 体重/日	肝ペルオキシソーム増殖（14 日間以上）、肝重量増加、肝細胞肥大	肝ペルオキシソーム増殖（9 ヶ月間）、肝細胞肥大

f. 14 日間亜急性毒性試験（サル）

カニクイザル（雄、各投与群 4 匹、若い成熟サル）における DEHP（0（対照群；0.5%メチルセルロース）、500 mg/kg 体重/日）の 14 日間強制経口投与試験が行われた。体重、肝重量に影響は認められず、組織学的検査でも肝臓、腎臓、精巣に変化は認められなかった。また、肝のペルオキシソーム増殖マーカー（ペルオキシソームの β 酸化、DNA 複製）にも変化は認められなかった。尿検査、血液検査、生化学検査でも毒性学的に重要な変化は生じなかった。著者らは、ヒトでは DEHP 投与によるペルオキシゾーム増殖に関連した肝臓影響、肝癌は生じないように思われ、げっ歯類はヒト等の霊長類での肝臓影響を推測する動物モデルとして適さないことが示唆されると結論している（参照 42）。

ATSDR（参照 7）はこの試験の NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としている。

g. 13 週間亜急性毒性試験（サル）

マーモセット（雌雄、各投与群 4 匹）における DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われ、血液生化学所見、組織への影響、血中ホルモンレベル、肝ペルオキシソームの容積や活性について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制が有意に認められたが、肝臓、膵臓等の臓器に重量変化や組織所見は認められず、血液生化学所見もみられなかった。全投与群の雄で脾臓重量の減少が用量依存的に認められたが、病理組織学的変化が認められず対照群の脾臓重量がバックグラウンドデータよりも高いことから、著者らは、この重量変化に毒性学的意義はないと考えられるとしている。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄ではペルオキシソームの容積が対照群に比べて 1.3～1.4 倍に増大したが、酵素活性には変化がみられなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の雌を除く全群でシトクロム P-450 の増大傾向が見られたが、統計学的有意差は認められなかった（参照 43）。

ATSDR は全器官（呼吸器、循環器、肝臓、腎臓、血液、内分泌等）の NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日とし、サルはラットやマウスに比べて DEHP 曝露による肝臓への影響の感受性が低いように思われると記載されている（参照 7）。

表 5　サル 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
2,500 mg/kg 体重/日	体重増加抑制	
500 mg/kg 体重/日以上	酵素活性の変化を伴わない肝ペルオキシソーム容積増大	シトクロム P-450 の増大傾向（有意差なし）
100 mg/kg 体重/日以上	シトクロム P-450 の増大傾向(有意差なし)、脾臓重量の減少（毒性学的意義なし）	―

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

NTP により DEHP の発がん性試験が実施された。$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における DEHP（0、3,000、6,000 ppm：雄 0、672、1,325 mg/kg 体重/日、雌 0、799、1,821 mg/kg 体重/日）の 103 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

投与群の雌雄マウスで肝癌が用量依存的に増加した（低用量群の雄以外は対照群との統計学的有意差あり）。肝癌と肝臓の腺腫を併せた発生頻度が全投与群で増加した。高用量群の雄マウスでは腎臓の慢性炎症が増加した（参照 44、45）。

ATSDR（参照 7）は、腎臓の慢性炎症に基づき、腎臓影響の NOAEL を 672 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,325 mg/kg 体重/日とし、また発がんの LOAEL を、肝細胞癌に基づき 672 mg/kg 体重/日としている。EU（参照 5）も発がん性の LOAEL を 3,000 ppm（670 mg/kg 体重/日）としている。

表 6　マウス 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
6,000 ppm （雄；1,325 mg/kg 体重/日、雌；1,821 mg/kg 体重/日）	肝癌増加（19/50 匹；38%）、肝癌又は腺腫増加（29/50 匹；58%） 腎臓の慢性炎症増加（10/50 匹；20%）	肝癌増加（17/50 匹；34%）、肝癌又は腺腫増加（18/50 匹；36%）
3,000 ppm （雄；672 mg/kg 体重/日、雌；799 mg/kg 体重/日）	肝癌増加（統計学的有意差なし。14/48 匹；29%）、肝癌又は腺腫増加（25/48 匹；52%）	肝癌増加（7/50 匹；14%）、肝癌又は腺腫増加（12/50 匹；24%）
0 ppm（対照群）	肝癌（9/50 匹；18%）、肝癌又は腺腫（14/50 匹；28%） 腎臓の慢性炎症（1/50 匹；2%）	肝癌(0/50 匹；0%)、肝癌又は腺腫（1/50 匹；2%）

b. 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 60～70 匹、4 週齢）における DEHP（0、100、500、1,500、6,000 ppm：雄 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

104 週後、肝絶対重量の増加が 500 ppm 以上投与群雄および 6,000 ppm 投与群雌で、腎絶対重量の低下が 1,500 ppm 以上投与群雄および 6,000 ppm 投与群雌で認められた（いずれも $p<0.05$）。6,000 ppm 投与群の雌雄全例に肝臓の色素沈着、細胞質の好酸球増加、慢性炎症が見られた（いずれも、それ以外の投与群及び対照群では観察されず）。慢性進行性腎症が 6,000 ppm 投与群雌で増加した（対照群 4/10 匹に対し、10/10 匹）が、雄では対照群から全例に認められていた。

また、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性の増大が 500 ppm 以上投与群の雌雄で、肝腫瘍の増加が 500 ppm 以上投与群雄及び 1,500 ppm 以上投与群雌で有意に見られた。また、雌雄各 55 匹のマウスに 78 週間、6,000 ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、26 週間にわたり DEHP を含まない餌を投与した試験では、回復期間後に雌マウスの肝重量及び雌雄マウスの肝パルミトイル-CoA オキシダーゼが対照群と有意差がないレベルまで回復し、雄マウスの肝腺腫の発生頻度が継続投与群に比べて低下した。

著者らは、肝臓の腫瘍およびペルオキシソーム増殖に関する NOEL を 100 ppm、非発がん影響に関する NOAEL を 500 ppm（98.5～116.8 mg/kg 体重/日）と報告している（参照 46、47）。

ATSDR（参照 7）は、肝臓、腎臓の慢性毒性に係る NOAEL を 117 mg/kg 体重/日、LOAEL を肝臓影響 292 mg/kg 体重/日、腎臓影響 354 mg/kg 体重/日とし、それ以外の器官については NOAEL を 1,458 mg/kg 体重/日とした。そして発がん性の LOAEL を、肝細胞腫瘍に基づき、雄 292 mg/kg 体重/日、雌 354 mg/kg 体重/日とした。また EU[2]では、雄マウスでの肝細胞腫瘍に基づき発がん性の NOAEL を 500 ppm（98 mg/kg 体重/日）、LOAEL を 1,500 ppm（292 mg/kg 体重/日）とし、肝臓に対する非発がん性影響の NOAEL を 100 ppm（19 mg/kg 体重/日）、LOAEL を 500 ppm（98 mg/kg 体重/日）としている（参照 5）。

表 7　マウス 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
6,000 ppm (雄；1,266.1 mg/kg 体重/日、雌；1,458.2 mg/kg 体重/日)	1,500 ppm 投与群と同じ症状 生存率の低下、体重増加抑制 肝臓の慢性炎症（100%）	体重増加抑制 肝相対・絶対重量増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝臓の慢性炎症（100%）、肝腫瘍増加 腎絶対重量の低下、慢性進行性腎症の増加
ペーページを 1,500 ppm 以上 (雄；292.2 mg/kg 体重/日、雌；354.2 mg/kg 体重/日)	肝絶対・相対重量増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 慢性進行性腎症の増加、腎絶対・相対重量の低下	肝相対重量増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 慢性進行性腎症の増加
500 ppm (雄；98.5 mg/kg 体重/日、雌；116.8 mg/kg 体重/日)	肝絶対重量増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 腎相対重量の低下	肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大
100 ppm （雄；19.2 mg/kg 体重/日、雌；23.8 mg/kg 体重/日)	—	—

c.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Sherman 系ラット（雌雄、各投与群 32 匹、60 日齢）における DEHP（0、0.04、

[2]同じ試験を Moore（参照 51）のデータ（非公開）として取り上げているようである。

0.13、0.4%：0、20、60、190～200 mg/kg 体重/日）の 2 年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

投与に関連した血液検査値の異常、発がん頻度増加は認められなかった。0.4%群の雌雄ラットで成長の遅れ、肝臓および腎臓重量の増加が認められた。このことから著者らは、NOEL を 0.13～0.4%（60～200 mg/kg 体重/日）の間にあると推定している。ただし、この試験では対照群の死亡率が高く（70.3%）、信頼性は低い（参照 48）。

ATSDR（参照 7）では肝臓影響についてのみ NOAEL 60 mg/kg 体重/日、LOAEL 190 mg/kg 体重/日とし、腎臓・循環器・消化器・呼吸器・血液については NOAEL を 190 mg/kg 体重/日としている。

表 8　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雌雄
0.4% (190～200 mg/kg 体重/日)	成長の遅れ、肝重量及び腎重量の増加
0.13% (60 mg/kg 体重/日)以下	―

d.　102 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SD 系ラット（雄、成熟動物）における DEHP（0、0.02、0.2、2%：0、14、140、1,400 mg/kg 体重/日　ATSDR 換算）の 102 週間混餌投与試験が行われ、肝への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

2%投与群でのみ、体重の大幅な減少が認められた。0.2%以上投与群（16 ヶ月間）で肝ペルオキシソームが増加した。パルミトイル-CoA デヒドロゲナーゼ及びミトコンドリアのカルニチンアセチルトランスフェラーゼの活性の増大は、2%投与群では前者が約 40 週後、後者が 6 ヶ月後にプラトーに達したが、0.02%及び 0.2%投与群におけるこれらの酵素活性は持続的に増大した。これらの酵素誘導は可逆的であり、1 年間、0.2%あるいは 2%の DEHP を投与した後に投与をやめた場合、その 2 週間後には、いずれの酵素活性も対照レベルに回復した。肝癌は観察されなかった（参照 49）。

ATSDR（参照 7）は、中等度のペルオキシソーム増加を示す形態及び酵素の変化に基づき、肝臓影響の LOAEL を 140 mg/kg 体重/日としている。

表 9　ラット 102 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
2% (1,400 mg/kg 体重/日)	体重減少 肝ペルオキシソーム増加、パルミトイル-CoA デヒドロゲナーゼ及びミトコンドリアのカルニチンアセチルトランスフェラーゼの活性増大
0.2% (140 mg/kg 体重/日)	肝ペルオキシソーム増加、パルミトイル-CoA デヒドロゲナーゼ及びミトコンドリアのカルニチンアセチルトランスフェラーゼの活性増大
0.02% (14 mg/kg 体重/日)	パルミトイル-CoA デヒドロゲナーゼ及びミトコンドリアのカルニチンアセチルトランスフェラーゼの活性増大

e. 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

NTP により DEHP の発がん性試験が実施された。Fischer 344（F344）系ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における DEHP（0、6,000、12,000 ppm：雄 0、322、674 mg/kg 体重/日、雌 0、394、774 mg/kg 体重/日）の 103 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

肝癌が投与群雌ラットで用量依存的に増加し（対照群との統計学的有意差は高用量群のみ）、肝癌と肝臓の腫瘍結節（neoplastic nodule）を併せた発生頻度の増加が両投与群の雌及び高用量群雄で見られた。肝臓の明細胞性細胞巣の発生頻度が投与群の雌雄ラットで用量依存的に増加したが、統計学的な有意差は見られなかった。高用量群の雄ラットでは下垂体の腫瘍、甲状腺の腫瘍、精巣間細胞腫が対照群に比べて減少し、下垂体肥大の発生頻度が増加した（参照 44、45）。

ATSDR（参照 7）は、慢性毒性の LOAEL を肝臓影響 322 mg/kg 体重/日、内分泌系 674 mg/kg 体重/日とし、発がんの LOAEL を、肝細胞癌に基づき 322 mg/kg 体重/日としている。EU（参照 5）も発がん性の LOAEL を 6,000 ppm（320 mg/kg 体重/日）としている。

表 10　ラット 103 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
12,000 ppm （雄；674 mg/kg 体重/日、雌；774 mg/kg 体重/日）	肝癌又は肝腫瘍結節増加（12/49 匹；24%） 肝臓の明細胞性細胞層（11/49 匹；22%） 下垂体腫瘍減少（1/49 匹；2%）、下垂体肥大増加（22/49 匹；45%） 甲状腺腫瘍減少（0/46 匹；0%） 精巣間細胞腫減少（11/48 匹;23%）、	肝癌又は肝腫瘍結節増加（13/50 匹；26%） 肝臓の明細胞性細胞層（3/50 匹；6%）
6,000 ppm （雄；322 mg/kg 体重/日、雌；394 mg/kg 体重/日）	肝癌又は肝腫瘍結節増加（有意差なし。6/49 匹；12%） 肝臓の明細胞性細胞層（10/49 匹；20%） 下垂体腫瘍（6/43 匹；14%） 甲状腺腫瘍（2/47 匹；4%） 精巣間細胞腫（42/44 匹；95%）	肝癌又は肝腫瘍結節増加（6/49 匹；12%） 肝臓の明細胞性細胞層（3/49 匹；6%）
0 ppm(対照群)	肝癌又は肝腫瘍結節(3/50 匹；6%) 肝臓の明細胞性細胞層（4/50 匹；8%） 下垂体腫瘍（8/46 匹；17%）、下垂体肥大（1/46 匹；2%） 甲状腺腫瘍（5/48 匹；10%） 精巣間細胞腫（47/49 匹；96%）	肝癌又は肝腫瘍結節（0/50 匹；0%） 肝臓の明細胞性細胞層（0/50 匹；0%）

f. 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 50～80 匹、6 週齢）における DEHP（0、100、500、2,500、12,500 ppm：雄 0、5.8、28.9、146.6、789.0 mg/kg 体重/日、雌 0、7.3、36.1、181.7、938.5 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。

各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

体重、摂餌量は 12,500 ppm 投与群で有意に低下した。2,500 ppm 以上投与群の雌雄ラットで肝重量の増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性の増大が有意にみられ、雄ラットでは腎重量、肺相対重量、肝海綿状変性、単核白血病も増加した。12,500 ppm 投与群では雌雄ラットに肝細胞色素沈着及び腎重量の増加が、雄ラットに膵臓腺房細胞の腺腫の増加が見られた。肝細胞腫瘍は 2,500 ppm 以上投与群の雄及び 12,500 ppm 投与群雌で増加した。また、雌雄各 55 匹のラットに 78 週間、12,500 ppm の DEHP を同様に混餌投与した後、26 週間にわたり DEHP を含まない餌を投与した試験では、回復期間後に肝重量及び肝パルミトイル-CoA オキシダーゼが対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝癌の発生頻度が継続投与群に比べて低下した（肝臓の腺腫は変化なし）。

著者らは NOAEL を 500 ppm（28.9～36.1 mg/kg 体重/日）とした。また、単核白血病についてはこの系統のラットによく見られ、SD 系ラットを用いた他の慢性経口投与試験では観察されていないことから、ヒトとの関連は疑わしいとしている。（参照 46、50）。

ATSDR（参照 7）は、肝臓、腎臓への影響に係る LOAEL を 147 mg/kg 体重/日、NOAEL を 36 mg/kg 体重/日とし、それ以外の器官については NOAEL を 939 mg/kg 体重/日としている。また EU[3]では非腫瘍性変化の NOAEL を腎重量の増加に基づき 500 ppm（28.9～36.1 mg/kg 体重/日）、LOAEL を 2,500 ppm（146.6～181.7 mg/kg 体重/日）としている（参照 5）。

表 11　ラット 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
12,500 ppm (雄；789 mg/kg 体重/日、雌；938.5 mg/kg 体重/日)	体重低下 肝重量増加、肝細胞の色素沈着増加、肝海綿状変性増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 腎重量増加 肺相対重量増加 膵臓の腺房細胞腺腫の増加 単核白血病の増加。	体重低下 肝重量増加、肝細胞の色素沈着増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 腎重量増加
2,500 ppm (雄；146.6 mg/kg 体重/日、雌；181.7 mg/kg 体重/日)	肝重量増加、肝海綿状変性増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、肝腫瘍増加 腎重量増加 肺相対重量増加 単核白血病の増加	肝重量増加、肝パルミトイル-CoA オキシダーゼ活性増大、
500 ppm 以下 (雄；28.9 mg/kg 体重/日、雌；36.1 mg/kg 体重/日)	—	—

[3] 同じ試験を Moore（参照 52）のデータ（非公開）として取り上げているようである。

g. 159 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 60～180 匹）における DEHP（0、30、95、300 mg/kg 体重/日）の 159 週間混餌投与試験が行われ、発がん性が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

300 mg/kg 体重/日曝露群で肝腫瘍および精巣腫瘍（ライディッヒ細胞腫）の増加が認められ、用量-反応関係も有意であった。精巣腫瘍は肝腫瘍よりも早期に発生し、時間経過に伴い数が増加した。300 mg/kg 体重/日曝露群では精細管萎縮も増加した。肝重量は用量依存的に僅かに増加したが、有意差は見られず、肝海綿状変性が 950 日間以上、95 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。

著者らは、肝発がんの NOAEL を 95 m/kg 体重/日とした。また精巣の発がんについても NOAEL を 95 m/kg 体重/日とした（ただし、ライディッヒ細胞腫の発がん頻度は両側検定では有意差が見られないが、片側検定では 30 mg/kg 体重/日投与群から有意差が見られたことを指摘）（参照 53）。

表 12　ラット 159 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
300 mg/kg 体重/日	肝腫瘍増加 精巣腫瘍の増加、精細管萎縮の増加
95 mg/kg 体重/日以上	肝海綿状変性増加
30 mg/kg 体重/日	—

h. 1 年間慢性毒性／発がん性併合試験（モルモット）

モルモット（雌雄、各投与群 22～24 匹）における DEHP（0、0.04、0.13%：0、19、64 mg/kg 体重/日）の 1 年間混餌投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

死亡率は対照群、0.04%群、0.13%群で各、24%、30%、15%であった。両投与群の雌の肝相対重量が増加した（用量との関連なし）。投与に関連した病理組織学的変化、発がんは見られなかった（参照 48）。

EPA/IRIS（参照 3）は、DEHP の毒性についてはラットよりモルモットの方が感受性が高いようであるとし、LOAEL 19 mg/kg 体重/日を経口 RfD の算出に用いている。

表 13　モルモット 1 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
0.04% (19 mg/kg 体重/日)以上	—	肝相対重量の増加

＜DEHP による肝発がんメカニズム；参考データ＞

DEHP がげっ歯類の肝臓に癌を生じるメカニズムについて、ATSDR（参照 7）は、正確には分かっていないが以下のように推測されるとしている。それによると、主なメカニズムは、ペルオキシソーム増殖を介した持続的な酸化ストレスの

誘導及び、細胞増殖とプロモーション作用の促進と推測される。酸化ストレスはペルオキシソーム内での過酸化水素の生成と分解のバランスが生成側に傾くことで起こると考えられ、生じた過酸化水素はペルオキシソーム外へと出て細胞膜やDNA を損傷する可能性がある。DEHP に曝露されたラット肝臓では 8-ヒドロキシ-デオキシグアノシン（8-OHdG）の増加が観察されているが、増加の程度は通常小さく、持続しない例も見受けられる。8-OH-dG の増加と発がん性は相関せず、DEHP はラット、マウス肝臓でイニシエーション作用を欠くことも併せると、過酸化水素の生成増加と DNA 酸化のみから肝発がんを説明することはできないと思われる。細胞増殖については、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α（PPARα）を介した細胞分裂増加が DEHP に曝露されたラット、マウスにおいて強くはないものの報告されており、DEHP はイニシエートされた病変の増殖に影響することで発がんプロモーターとして作用することが示唆される。ただし、発がんプロモーション試験においてマウスは概ね陽性だが、ラットでは陽性、陰性が混交した結果が得られている。その他、肝細胞のアポトーシス抑制の関与も示唆される。

このようなペルオキシソーム増殖を介した作用の種差について、ATSDR（参照 7）では、ラットとマウスでは反応性が高く、ハムスターは中程度の反応性、モルモット、イヌ、霊長類は反応しないことが示されている、と記載している。例えば、*in vitro* でモノ（2-エチルヘキシル）フタレート（MEHP）に曝露されたラット肝細胞ではペルオキシソームの顕著な増加と β-酸化が見られるが、モルモット、マーモセット、ヒトの肝細胞ではそのような反応は見られなかった（参照 54）。また PPARα の mRNA のヒト肝臓での発現はマウス肝臓に比べて約 10 倍少なく、受容体としての機能をコードするエクソン 6 を欠くこと（参照 55）、PPARα を介した転写に対する遺伝子の反応性に種差があること（参照 7）等も示されている。最近では PPARα 欠損マウスを用いた試験も行われており、肝臓腫瘍が野生型マウスよりも PPARα 欠損マウスで多く見られたが、これは酸化ストレスの増加に起因するものではないかと推測した研究（参照 56）、PPARα 欠損マウスの肝細胞腺腫では細胞分裂やアポトーシスを調節する遺伝子の発現が変化しているのに対し、野生型マウスの腺腫ではこれらの遺伝子は変化せずに met がん原遺伝子の発現が増加しており、複数の肝発がんメカニズムが存在する可能性があることを示唆した研究（参照 57）等がある。他、DEHP を 22 ヶ月間混餌投与された PPARα 欠損マウスで免疫複合体糸球体腎炎が見られたことから、PPARα は DEHP による腎臓への影響を逆に防御している可能性を指摘した報告もある（参照 58）。

EU（参照 5）も ATSDR と同様の肝発がんメカニズムを挙げているが、酸化ストレスはあまり関与しないと思われ、PPARα 活性化が重要な役割を果たすのではないかと指摘している。また種差については、実験動物で見られた肝発がんはげっ歯類に特異的でありヒトとの関連はないと推測されるが、PPARα の発現の違いは質的ではなく量的なものでありヒトでの個体差もあること、ギャップ結合を介した細胞内伝達への影響、ミトコンドリアへの影響や CYP-452 の調整等の

ペルオキシソームに関連しない指標への影響による発がんメカニズムが存在し得ること等から、DEHP によるヒトでの肝発がんリスクを除外することはできないであろうとしている。

Rusyn ら（参照 59）もそのレビューの中で、DEHP 曝露による肝発がんの作用機序は、①親化合物から生理活性のある一次・二次代謝物への迅速な代謝と全身への分布、②受容体に依存しない肝臓のマクロファージ活性化とオキシダント産生、③肝細胞における PPARα 活性化と代謝関連遺伝子発現の持続的な増加、④肝細胞小器官の肥大、⑤細胞分裂の一時的だが急速な増加とアポトーシス減少、⑥持続的な肝腫大、⑦慢性的な弱い酸化ストレスと DNA 損傷の蓄積、⑧イニシエートされた細胞の選択的なクローン増殖、⑨前がん結節の様相、⑩腺腫や癌の発達、等の重要な事象が連なり、多様な分子シグナルと経路が組み合わさったものである、としている。

この他にも作用機序に関して、DEHP 曝露により活性化された構成的アンドロスタン受容体（CAR）がマウス肝臓（*in vivo*、*in vitro* 共に）での標的遺伝子の発現を調節している可能性を示唆した研究（参照 60）や、低濃度の DEHP がヒトで主に発現している CAR の変異型の一つ CAR2 を選択的に活性化することを示した研究（参照 61）、DEHP に混餌投与されたラット肝臓では DNA 低メチル化が見られないことを示した研究（参照 62）等がある。

④ 神経毒性試験

a. 単回／14 日間経口投与試験（ラット）

F344 系ラット（雌、各投与群 8 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、150、500、1,500、5,000 mg/kg 体重）の単回強制経口投与試験、あるいは DEHP（0（対照群；コーン油）、50、150、500、1,500 mg/kg 体重/日）の 14 日間強制経口投与試験が行われた。機能観察総合評価（FOB）、自発運動測定を行い、神経行動学的影響を調べた。

5,000 mg/kg 体重を単回経口投与されたラット 2 匹に明らかな全身衰弱の徴候（閉眼、立毛、僅かな流涙、低体温）が認められたが、単回、反復投与共に神経行動学的影響は見られなかった（参照 63）。

以上より、この報告では本試験における神経行動毒性の NOAEL を、単回投与では>5,000 mg/kg 体重、14 日間投与では>1,500 mg/kg 体重/日と推定した。

なお、F344 系ラットを用いた 104 週間慢性毒性・発がん性併合試験（参照 46、50）、$B6C3F_1$ 系マウスを用いた 104 週間慢性毒性・発がん性併合試験（参照 46、47）では脳、末梢神経、脊髄神経、脊髄の組織変化は見られていない。

⑤ 免疫毒性試験

最近、DEHP のアジュバント作用を調べる試験がいくつか行われている。たとえば、雌マウスにニワトリ卵のオブアルブミンと DEHP を投与して DEHP のア

ジュバント作用を調べた結果、100 μg（単回）のアジュバント係数は 33 であったとの報告（参照 64）、アレルゲンの皮下投与によるアトピー性皮膚炎様の損傷が DEHP 曝露により増強されることを雄成熟マウス（参照 65）や胎内で DEHP に曝露された雄児マウス（参照 66）で示した報告等がある。ただし、DEHP のアジュバント作用については、雌マウスに肝臓重量増加を生じる用量でも見られない、とした報告（参照 67）もあり、まだ不確実である。

なお、$B6C3F_1$ 系マウス及び F344 系ラットを用いた 103 週間発がん性試験（参照 44、45）、$B6C3F_1$ 系マウス及び F344 系ラットを用いた 104 週間慢性毒性・発がん性試験（参照 46、47）ではいずれも、脾臓、骨髄、リンパ節に病理組織学的変化は見られていない。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 103 週間慢性毒性試験（マウス）[4]

NTP により DEHP の発がん性試験が実施された。$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における DEHP（0、3,000、6,000 ppm：雄 0、672、1,325 mg/kg 体重/日、雌 0、799、1,821 mg/kg 体重/日）の 103 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

高用量群の雄マウスで精細管の変性が増加した（$p<0.05$）（参照 44、45）。

ATSDR（参照 7）は、生殖毒性の NOAEL を 672 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,325 mg/kg 体重/日としている。

表 14　マウス 103 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
6,000 ppm （雄；1,325 mg/kg 体重/日、 雌；1,821 mg/kg 体重/日）	精細管変性の増加（7/49 匹；14%）	—
3,000 ppm （雄；672 mg/kg 体重/日、 雌；799 mg/kg 体重/日）	精細管変性（2/48 匹；4%）	—
0 ppm（対照群）	精細管変性（1/49 匹；2%）	—

b. 104 週間慢性毒性試験（マウス）[5]

$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 60～70 匹、4 週齢）における DEHP（0、100、500、1,500、6,000 ppm：雄 0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 mg/kg 体重/日、雌 0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

[4] ③慢性毒性試験及び発がん性試験 a.と同じ試験

[5] ③慢性毒性試験及び発がん性試験 b.と同じ試験

1,500 ppm 以上投与群雄で精巣絶対重量の減少が（精巣相対重量減少は 500 ppm 以上投与群から見られた）、6,000 ppm 投与群雌で子宮絶対・相対重量の減少が認められた（$p<0.05$）。6,000 ppm 投与群の全雄マウスに精液過小症、未熟あるいは異常な精子が認められた（いずれもそれ以外の投与群及び対照群では観察されず）（参照 47）。

ATSDR（参照 7）は、精巣重量減少及び精液過小症に基づき、生殖毒性の NOAEL を 98.5 mg/kg 体重/日、LOAEL を 292 mg/kg 体重/日とした。また EU では、精巣影響の NOAEL を 98.5 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 15　マウス 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
6,000 ppm （雄；1,266.1 mg/kg 体重/日、雌；1,458.2 mg/kg 体重/日）	精液過小症、未熟あるいは異常な精子	子宮絶対・相対重量の減少
1,500 ppm （雄；292.2 mg/kg 体重/日、雌；354.2 mg/kg 体重/日）以上	精巣絶対重量の減少	—
500 ppm （雄；98.5 mg/kg 体重/日、雌；116.8 mg/kg 体重/日）以上	精巣相対重量の減少	—

c.　生殖発生毒性試験（マウス）

CD-1 系マウス（雌雄）に DEHP（0、0.01、0.1、0.3% : 0、14、140、420 mg/kg 体重/日　ATSDR 換算）を交配前 7 日から混餌投与し、98 日にわたり曝露を継続しながら雌雄マウスを同居させ、その後、雌雄を分けてさらに 21 日間飼育し、生殖への影響を調べた。調査項目は、交配した中で出産した組の割合、各組での同腹児数、各出産における生存児数、生児出生率、出生児体重である。各投与群で認められた毒性所見を表 16-1、表 16-2 に示す。

中用量投与群では全ての調査項目で低下が認められ、その低下の程度は、出産した組の割合を除き、統計学的に有意であった（$p<0.01$）。高用量投与群では受精が成立せず、どの組も出産しなかった。また、高用量投与群の雄と対照群の雌、高用量投与群の雌と対照群の雄の交配実験において、曝露雌との交配では児動物は生まれず、曝露雄との交配では受精率、生児出生率、出生児体重が減少した（$p<0.05$）。このことから Lamb ら（参照 68）は、DEHP は雌雄の両方に生殖影響を与えているとしている。

ATSDR（参照 7）は生殖毒性の NOAEL を 14 mg/kg 体重/日、LOAEL を 140 mg/kg 体重/日とし、この NOAEL に不確実係数 100（種差 10×個体差 10）を用いて亜慢性の経口 MRL（minimal risk level）を 0.1 mg/kg 体重/日としている。なお、EU では餌中濃度から投与量を 20、200、600 mg/kg 体重/日相当と換算して発生毒性の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL を 600 mg/kg 体重/日とし（参照 5）、厚生労働省の水質基準見直し（参照 1）では NOAEL 14 mg/kg 体重/日、LOAEL 144 mg/kg 体重/日としている。

表 16-1　マウス生殖発生毒性試験

投与群	親動物・児動物（曝露雄×曝露雌）
0.3% (420 mg/kg 体重/日)	全組で出産なし
0.1% (140 mg/kg 体重/日)	統計学的に有意な低下（p<0.01）：同腹児数、生存児数、生児出生率、出生児体重 統計学的に有意ではないが低下：交配した組中の出産した組の割合
0.01% (14 mg/kg 体重/日)	—

表 16-2　マウス生殖発生毒性試験

投与群	親動物・児動物（曝露雄×対照雌）	親動物・児動物（対照雄×曝露雌）
0.3% (420 mg/kg 体重/日)	受精率、生児出生率、出生児体重の低下（p<0.05）	出産なし

d.　発生毒性試験（マウス）

CD-1 系マウス（雌、各投与群 24～30 匹）における DEHP（0、0.025、0.05、0.10、0.15%：0、44、91、191、292 mg/kg 体重/日）の妊娠 0～17 日の混餌投与試験が行われ、吸収胚、死亡胎児数、生存胎児数、生存胎児体重および胎児の奇形について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

191 mg/kg 体重/日以上の投与群の母動物に体重減少が認められた。91 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に外表奇形（開眼、眼球突出、脳ヘルニア、短尾・無尾、主要血管の奇形、肋骨の癒合や分岐、胸椎の癒合やずれ）の増加が認められ、191 mg/kg 体重/日以上投与群に胚吸収及び死亡胎児の増加、生存胎児数及び胎児体重の低下が認められた。以上より、著者らは DEHP の胎児毒性（催奇形性を含む）の NOAEL を 44 mg/kg 体重/日とした（参照 69）。

厚生労働省の水質基準見直し（参照 1）でも、NOAEL 44 mg/kg 体重/日、LOAEL 91 mg/kg 体重/日とされている。EU では発生毒性の NOAEL を 44 mg/kg 体重/日、母動物毒性の NOAEL を 91 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。また ATSDR（参照 7）は、外表奇形等に基づき NOAEL 44 mg/kg 体重/日、LOAEL 91 mg/kg 体重/日としており、以前はこの NOAEL 44 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差 10×個体差 10）を用いて MRL を 0.4 mg/kg 体重/日としていたが、最近の試験で、より低い投与量（38 mg/kg 体重/日）でラットに精巣毒性が見られている（参照 40）ことから、この用量を MRL の算出に用いるのは適切ではないとしている。

表 17　マウス発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
0.10% (191 mg/kg 体重/日)以上	体重減少	胚吸収及び死亡胎児の増加、生存胎児数及び胎児体重の低下
0.05% (91 mg/kg 体重/日)以上	—	外表奇形の増加
0.025% (44 mg/kg 体重/日)	—	—

e.　発生毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（雌、各投与群 7～12 匹）における DEHP（0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%：0、70、190、400、830、2,200 mg/kg 体重/日）の妊娠 0～18 日の混餌投与試験が行われ、着床、胎児死亡、奇形の有無が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

母動物の平均体重は 0.2%以上投与群で減少した（$p<0.01$）。胎児死亡率は 0.1%以上投与群で増加し（$p<0.01$）、0.4%以上投与群では 100%であった。生存胎児については、0.2%投与群で体重が減少し（$p<0.05$）、奇形（主に神経管の異常）が増加した（$p \fallingdotseq 0.05$）他、用量依存的に骨化遅延傾向が見られた。著者らは、マウスの経口曝露による胎児毒性に関する NOAEL を 70 mg/kg 体重/日としている（参照 70）。

ATSDR（参照 7）は NOAEL を 83 mg/kg 体重/日、LOAEL を 170 mg/kg 体重/日（餌中濃度から摂取量への換算が著者らと異なると思われる）としている。

表 18　マウス発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
0.4% (830 mg/kg 体重/日)以上	体重減少	全胎児死亡、胎児体重減少
0.2% (400 mg/kg 体重/日)	体重減少	胎児死亡率増加、胎児体重減少、生存胎児の奇形増加
0.1% (190 mg/kg 体重/日)	—	胎児死亡率増加
0.05% (70 mg/kg 体重/日)	—	—

f.　発生毒性試験（マウス）

C57BL/6 系マウス（雌、各投与群 10 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、100、200、500 mg/kg 体重/日）の妊娠 12～17 日の強制経口投与試験が行われ、胎生 19 日齢の児動物への影響が調べられた。

全投与群の雄胎児において、肛門生殖器間距離（AGD）短縮、尿道下裂の増加

（$p<0.05$）が用量依存的に見られた。また投与群では TGF-β1（transforming growth factor-β1）の遺伝子発現が用量依存的に増強された（$p<0.05$）（参照 71）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と推定した。

g. 発生毒性試験（マウス）

ICR 系マウス（雌、各投与群 4～7 匹）における DEHP（0（対照群；セサミオイル）、1 mg/kg 体重/日）の妊娠 8～17 日及び授乳 3～7 日の経口投与試験が行われ、雄児動物への影響が 2、4、6 週齢の時点で調べられた。

投与群において、全測定時に体重の減少が、また 6 週齢で脳重量減少（$p<0.05$）が見られた。中脳ドーパミン作動性神経のチロシンヒドロキシラーゼ（TH）の免疫組織学活性（TH-ir）が 2、6 週齢の A8、A9 領域において若干減弱し、6 週齢の A10 領域で減弱した。TH-ir ニューロンの数は 4 週齢の A10 領域及び、6 週齢の A9 領域で減少し、4 週齢の A8 領域では Fos-ir ニューロン数が増加した（いずれも $p<0.05$）。著者らはこの試験から、DEHP への曝露が中脳のドーパミン作動性ニューロンの消失及び／あるいは TH の生合成の減少（自発運動に関連）を引き起こして神経発生阻害に寄与し、またそれには Fos（神経細胞活性のマーカー）の活性化も関与することが示唆されるとしている（参照 72）。

なお他の著者らが、ラット下垂体 GH3 細胞の甲状腺ホルモン依存的な増殖に対する影響を *in vitro* で調べ、DEHP はトリヨードチロニン（T3）と似た作用を弱いながら（15%）有することを指摘している（参照 73）。

h. 発生毒性試験（マウス）

Kuming 系マウス（雌）における DEHP（0、100、200、500 mg/kg 体重/日）の妊娠 12 日～授乳 3 日の強制経口投与試験が行われ、5 日齢、15 日齢の雄児動物（各投与群 10 匹）から精巣を摘出して精巣の形態及び、インスリン様因子 3（INSL3）の遺伝子発現が調べられた。

投与群の精巣では精原細胞が変性し（不規則な形や分断された核、大きさが異なる液胞）、ライディッヒ細胞で過形成が見られる（中用量以上投与群で顕著と記載されているが、データ不詳）一方、INSL3 の mRNA が減少（変化は 5 日齢＞15 日齢）していた。

INSL3 遺伝子の発現は、雄マウス胚から単離培養したライディッヒ細胞を *in vitro* で DEHP（50、100、200 mg/L）に曝露した場合にも減少した（参照 74）。

著者らは、INSL3 が胎児期の精巣下降を調節する遺伝子であることから、DEHP 曝露によるこの遺伝子発現の抑制が停留精巣を引き起こすメカニズムの一つではないかと推察している。

なお別の著者らが、35 日齢の雄 SD 系ラットから単離したライディッヒ細胞を DEHP の代謝物である MEHP に *in vitro* 曝露した場合も、同様に INSL3 の転写が抑制されることを報告している（参照 75）。

i. 世代生殖発生毒性試験（マウス）

CD-1 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹、5 週齢）に DEHP（0、0.01、0.03、0.09%）を混餌投与し、9 週齢で同一投与群の雌雄を交配させた後、出産を経て F_1 世代が 9 週齢になるまで継続して投与（F_0 雄 0、15.59、46.53、142.08 mg/kg 体重/日、F_0 雌 0、19.86、56.23、168.17 mg/kg 体重/日。F_1 雌雄の投与量は F_0 雌雄とほぼ同等）した。

その結果、0.01%投与群 F_1 雄の出生時体重、4、7、14 日齢の F_1 雌の生存率が減少した（$p<0.05$）が、一貫性がなく、DEHP 曝露に起因する影響ではないと著者は推測している。この他、いずれの投与群においても出産児数、F_1 の体重や性比に曝露による影響は認められなかった。F_1 の行動発達を調べた結果、7 日齢の F_1 雄で起き直り反射の抑制傾向が見られ、0.09%投与群で有意であった。また、迷路学習では 0.03%以上投与群の雄で学習阻害が見られたが、各投与群間で有意差が認められていないため、著者はこれについても DEHP 曝露に因る影響ではないとしている（参照 76）。以上より、この報告ではこの試験の NOAEL を雄 142.08 mg/kg 体重/日、雌 168.17 mg/kg 体重/日と推定した。

またこの著者はその後、同系統のマウスに DEHP（0、0.3% : 0、42～171 mg/kg 体重/日）を混餌投与し、9 週齢で投与群あるいは非投与群同士、及び投与群と非投与群の雌雄を交配させ、F_1 世代が 9 週齢になるまで同様に継続投与して影響を調べている。その結果、投与群同士の交配による F_1 雌（14 日齢）の体重が減少したが、それ以外の影響（出産児数、F_1 の体重や性比等）は見られなかった。また、行動発達指標には若干の変化が見られたが、著者は、いずれも DEHP 曝露に因るものではないとしている（参照 77）。

j. 二世代生殖発生毒性試験（マウス）

CD-1 系マウス（28～29 匹）に DEHP（0、0.01、0.025、0.05% : 0、19、48、95 mg/kg 体重/日）を妊娠 0～17 日に混餌投与し、F_2 世代の出生までを観察する二世代試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

全投与群で母動物への有害影響は認められなかったが、出産 4～7 日後の体重に減少傾向がみられた。児動物については 19、48 mg/kg 体重/日曝露群では有意な影響は認められず、95 mg/kg 体重/日曝露群の F_1 個体の生後 1～4 日の死亡率が有意に高かった（F_2 では増加なし）。また、生後 4～169 日の間、雌の F_1 個体の体重がわずかに減少した。それ以外には有害な影響は認められなかった。著者らは、母動物及び F_1 動物の全評価指標についての NOEL は 48 mg/kg 体重/日と思われるとしている（参照 78）。

ATSDR（参照 7）も、出生前後の死亡率増加に基づき、生殖毒性の NOAEL を 48 mg/kg 体重/日、LOAEL を 95 mg/kg 体重/日としている。

表 19　マウス二世代生殖発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
0.05% (95 mg/kg 体重/日)	体重減少傾向（出産 4～7 日後）	F_1；死亡率増加（1～4 日齢）、雌の体重の僅かな減少（4～169 日齢）
0.025% (48 mg/kg 体重/日)以下	―	―

k.　急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 5 匹、生後 3 日）における DEHP（0（対照群；コーン油）、20、100、200、500 mg/kg 体重）の単回強制経口投与試験が行われ、精巣への影響が調べられた。また、DEHP 500 mg/kg 体重と同じモル濃度（1.28 mmol/kg 体重）において、代謝物である MEHP（393 mg/kg 体重）、2-エチルヘキサノール（2-EH）（167 mg/kg 体重）が同様の影響を与えるかどうかを調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 20 に示す。

曝露 24 時間後、100 mg/kg 体重以上の DEHP 曝露群と MEHP 曝露群では精巣に複数の核を持つ異常に大きい生殖細胞が出現し、セルトリ細胞の増殖が用量依存的に抑制されたが、2-EH ではこれらの変化は見られなかった。DEHP 曝露群におけるセルトリ細胞の増殖抑制は曝露 48 時間後には回復し、その時点の細胞増殖率は対照群に比べて有意に高かった。曝露 24 時間後の DEHP 曝露群の血清 FSH（卵胞刺激ホルモン）濃度に対照群との有意差は見られなかった（参照 79）。

ATSDR(参照 7)はこの試験における DEHP の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日とし、EU（参照 5）も NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている。

表 20　ラット急性毒性試験

物質	投与群	雄
DEHP	100 mg/kg 体重以上	精巣での異常に大きな生殖細胞の出現、セルトリ細胞の増殖抑制 血清 FSH 濃度の変化なし
DEHP	20 mg/kg 体重	―
MEHP	393 mg/kg 体重	精巣での異常に大きな生殖細胞の出現、セルトリ細胞の増殖抑制
2-EH	167 mg/kg 体重	―

l.　5 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 7～10 匹、1・2・3・6・12 週齢）における DEHP（0、10、100、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）の 5 日間強制経口投与試験が行われ、最後の投与 24 時間後に精巣の組織学的検査が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 21 に示す。

3 週齢までに 2,000 mg/kg 体重/日の DEHP 投与を開始したラットは死亡したが、6、12 週齢から投与されたラットは死亡しなかった。精巣重量は、1,000 mg/kg 体重/日の DEHP 投与を 6 週齢までに開始したラットで有意に低下したが、12 週

齢から開始したラットでは低下しなかった。また 1,000 mg/kg 体重/日投与群では、1 週齢から投与を開始したラットでセルトリ細胞数が 35%減少したが、2、3 週齢から開始したラットのセルトリ細胞は影響を受けず、精母細胞が消失した。6、12 週齢から投与を開始したラットでは、1,000、2,000 mg/kg 体重/日の DEHP 投与により精母細胞、精子細胞が消失した（参照 80）。

著者らにより、SD 系ラット（雄、生後 6 日（哺乳中））に DEHP（0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）を 5 日間経口投与し、8、10、11、12、15 週齢の各時点で非曝露の雌 F344 系ラットと交配する試験も実施され、生殖パラメータ（受精率、着床数、胚吸収数）の変化が調べられたが、投与による有意な影響は見られなかった（参照 80）。

ATSDR（参照 7）はこれらの所見に基づき、NOAEL を 100～200 mg/kg 体重/日、LOAEL を 200～1,000 mg/kg 体重/日としている。

表 21　ラット 5 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
2,000 mg/kg 体重/日	1～3 週齢から投与；死亡 6、12 週齢から投与；精母細胞・精子細胞消失
1,000 mg/kg 体重/日	1 週齢から投与；精巣重量低下、セルトリ細胞数減少、非曝露雌との交配で生殖影響（受精率・着床数・胚吸収数）なし 2、3 週齢から投与；精巣重量低下、精母細胞消失 6 週齢から投与；精巣重量低下、精母細胞・精子細胞消失 12 週齢から投与；精母細胞・精子細胞消失
100 mg/kg 体重/日以下	—

m.　10 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 10 匹、20 日齢）における DEHP（0（対照群；コーン油）、500 mg/kg 体重/日）の 10 日間強制経口投与試験が行われた。最終投与の 24 時間後に卵巣、下垂体を摘出して顆粒膜細胞、下垂体細胞を単離すると同時に血液を採取してホルモン濃度を調べた。

投与群では卵巣重量の減少は見られなかったが、血中のエストラジオール、プロゲステロン濃度が減少し（$p<0.01$）、黄体形成ホルモン（LH）濃度の増加傾向が認められた。また、投与群ラットから単離した顆粒膜細胞では LH、FSH 反応性のプロゲステロン産生（*ex vivo*）が減少し（$p<0.05$）、内在コレステロールのミトコンドリアへの輸送も減少した（$p<0.01$）。同じく単離した下垂体細胞における性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）反応性の LH 産生（*ex vivo*）は増加した（$p<0.05$）。

著者らは、DEHP は下垂体-性腺軸に対し、下垂体のホルモン産生能刺激と顆粒膜細胞によるステロイド産生阻害という二元的な作用を及ぼすことが示唆されると結論している（参照 81）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日と推定した。

n. 10 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、6 週齢で去勢後 1 週間経過）に DEHP（20、100、500 mg/kg 体重/日）の強制経口投与と同時にテストステロン（プロピオン酸塩、0.4 mg/kg 体重/日）を 10 日間皮下投与するハーシュバーガー試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

DEHP を投与された全群で用量依存的な前立腺の重量減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精細管重量の減少、500 mg/kg 体重/日投与群で肛門挙筋／球海綿体筋（LABC）の重量減少及び肝重量増加が、テストステロンのみを投与された対照群に比べて有意に見られた（$p<0.05$）。また 100 mg/kg 体重/日以上投与群では血中の LH 濃度がテストステロンのみを投与された対照群に比べて増加した（$p<0.05$）（参照 82）。

表 22　ラット 10 日間亜急性毒性試験

投与群※	雄
500 mg/kg 体重/日	LABC の重量減少
100 mg/kg 体重/日以上	精細管の重量減少、血中 LH 濃度増加
20 mg/kg 体重/日以上	前立腺の重量減少

※　DEHP と同時に 0.4 mg/kg 体重/日のテストステロンを皮下投与

o. 1～12 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌）における DEHP（0、2,000 mg/kg 体重/日）の 1～12 日間強制経口投与試験が行われ、卵巣、血中ホルモン（FSH、LH、エストラジオール、プロゲステロン）レベルが調べられた。投与群で認められた毒性所見を表 23 に示す。

DEHP 曝露群 42 匹中 35 匹で発情周期が通常の 4 日から 5～6 日に延長した。また、卵巣の顆粒膜細胞が小型化して血清エストラジオール濃度が低下し、その結果、血清 FSH 濃度が上昇して排卵に必要な LH サージが消失することで無排卵、多嚢胞性卵胞が生じることが示された（参照 83）。

以上から、ATSDR（参照 7）はこの試験の LOAEL を 2,000 mg/kg 体重/日としている。

表 23　ラット 1～12 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
2,000 mg/kg 体重/日	発情周期の延長、血清エストラジオール低下・血清 FSH 濃度上昇による LH サージ消失に伴う無排卵

p. 2 週間／4 週間亜急性毒性試験[6]及び生殖毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 10 匹）における DEHP（0、300、1,000、3,000 mg/kg[7]）

[6] ②亜急性毒性試験 c.と同じ試験。

[7] 原著において用量は「mg/kg」、投与経路は「経口」と記載されているのみで、「mg/kg体重/日」、

の2週間あるいは4週間の経口投与試験が行われた。4週間3,000 mg/kgのDEHPを投与された群で体重減少、不規則な性周期の増加、性周期の延長（300 mg/kg以上で2週間投与された群でも）、卵巣重量の減少、子宮の萎縮、黄体の減少が見られ、膣上皮が粘液産生を伴い薄くなっていた。また両期間ともに300 mg/kg以上投与群で卵巣の間質細胞の空胞変性が、1,000 mg/kg以上投与群で大きな閉鎖卵胞の増加が見られた（参照 39）。各投与群で認められた毒性所見を表 24-1に示す。

また、生殖毒性を調べるため、SD 系ラット（雌、各投与群 10 匹）におけるDEHP（0、300、1,000、3,000 mg/kg）の交配2週間前から交配期間を通して妊娠7日までの経口投与試験が行われた(交配に用いたSD系雄ラットは曝露せず)。1,000 mg/kg以上投与群で体重減少が見られた。300 mg/kg以上投与群で性周期の延長が見られたが、不規則な性周期は3,000 mg/kg投与群でのみ認められたため、著者らは性周期延長については有意な毒性影響とはいえない、としている。3,000 mg/kg投与群の妊娠率は低かった（7/10匹、$p<0.01$）が、黄体数、着床数、着床前胚損失率に対する影響は見られなかった（参照 39）。各投与群で認められた毒性所見を表 24-2 に示す。

以上より、この報告では亜急性毒性試験のLOAELを卵巣間質細胞空胞変性に基づき300 mg/kg、交配2週間前～妊娠7日の投与試験のLOAELを不規則な性周期、妊娠率低下に基づき3,000 mg/kgと推定した。

表 24-1　ラット2週間／4週間亜急性毒性試験

投与群	雌（2週間）	雌（4週間）
3,000 mg/kg	—	体重減少、不規則な性周期の増加、性周期延長、卵巣重量減少、子宮萎縮、黄体減少、薄い膣上皮
1,000 mg/kg以上	大きな閉鎖卵胞の増加	大きな閉鎖卵胞の増加
300 mg/kg以上	性周期延長､卵巣間質細胞空胞変性	卵巣間質細胞空胞変性

表 24-2　ラット生殖毒性試験

投与群	親動物	児動物
3,000 mg/kg	不規則な性周期、妊娠率の低下（7/10匹） 黄体数の変化なし	— （着床数、着床前胚損失率の変化なし）
1,000 mg/kg以上	体重減少	—
300 mg/kg以上	性周期延長	—

q.　14日間／28日間亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験（ラット）

Long-Evans（LE）系ラット（雄、7匹）におけるDEHP（0、1、10、100、200 mg/kg体重/日）の14日間（曝露期間日齢；21～34日又は35～48日）若し

「mg/kg餌/日」、「mg/kg水/日」の判別ができないことから、原著の「mg/kg」のまま記載した。

くは 28 日間（曝露期間日齢；21～48 日齢又は 62～89 日齢）強制経口投与試験が行われた。精巣ライディッヒ細胞におけるステロイド合成への影響を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 25-1 に示す。

35～48 日齢の 14 日間、DEHP 10 mg/kg 体重/日以上を投与されたラットではライディッヒ細胞の 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（17β-HSD）活性が低下し（$p<0.05$）、テストステロン合成が阻害された。又、21～34 日齢の 14 日間、100 mg/kg 体重/日以上の DEHP を投与されたラットでもライディッヒ細胞でのテストステロン合成が減少したが、血清中のテストステロン、LH レベルへの影響はこれらのいずれの投与群にも見られなかった。一方、21～48 日齢の 28 日間、10 mg/kg 体重/日以上の DEHP に曝露された雄ラットでは、ライディッヒ細胞のテストステロン産生能、LH 及びテストステロンレベルが増加した。著者らは NOEL を 1 mg/kg 体重/日、LOEL を 10 mg/kg 体重/日とし、これらの増加はおそらく代償性メカニズムに因るものであろうとしている。62～89 日齢の 28 日間、曝露された雄ラットでは、全く影響は見られなかった（参照 84）。

また、DEHP 間接曝露による精巣でのステロイド合成への影響を調べるため、ラット（雌、各投与群 7 匹）における DEHP（0、100 mg/kg 体重/日）の妊娠 12～21 日、又は授乳 1～21 日の強制経口投与試験が行われ、雄児動物（21、35、90 日齢）について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 25-2 に示す。

妊娠 12～21 日に母動物が DEHP に曝露された雄児動物では、血清テストステロンおよび LH 濃度が 21 日齢で低下したが、この低下は 35、90 日齢では見られなかった。授乳 1～21 日に母動物が DEHP に曝露された雄児動物では、21 日齢で血清テストステロン濃度が僅かながら低下した（$p<0.05$）のみであった（参照 84）。

EU（参照 5）は、非常に若いラットの LOAEL を、血清テストステロン濃度への影響に基づき、100 mg/kg 体重/日とした。

表 25-1　ラット 14 日間／28 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
100 mg/kg 体重/日以上	ライディッヒ細胞でのテストステロン合成阻害（21～34 日齢曝露）
10 mg/kg 体重/日以上	ライディッヒ細胞によるテストステロン合成阻害及び 17β-HD 活性低下（35～48 日齢曝露）、ライディッヒ細胞によるテストステロン合成及び血清 LH・テストステロン増加（21～48 日齢曝露）
1 mg/kg 体重/日	―

表 25-2　ラット生殖発生毒性試験

投与群	雄児動物（妊娠 12～21 日曝露）	雄児動物（授乳 12～21 日曝露）
100 mg/kg 体重/日	21 日齢の血清テストステロン及び LH 低下（90 日齢では増加傾向）	21 日齢の血清テストステロン低下

r.　生殖毒性試験（ラット）

SD 系ラット及び LE 系ラット（雄、各系統各投与群 10 匹）における DEHP

（0、10、100、300、900 mg/kg 体重/日）の離乳（22 日齢）後 56～58 日齢、あるいは 98 日齢で屠殺するまでの強制経口投与試験（試験①）が行われた。また、SD 系ラット（雄、各投与群 16 匹）における DEHP（0、100、300、900 mg/kg 体重/日）の離乳（23 日齢）後 43～44 日齢あるいは 63～64 日齢で屠殺するまでの強制経口投与試験（試験②）が行われた。

試験①の結果、各投与群で認められた毒性所見を表 26-1 に示す。56～58 日齢まで 300 mg/kg 体重/日以上の DEHP を投与された両系統の群で性成熟の遅延、生殖器（亀頭、前立腺、精細管、精巣上体、LABC、カウパー腺）の重量減少（$p<0.05$）が見られ（生殖器重量減少の一部は 100 mg/kg 体重/日投与群でも）、この影響は LE 系ラットでより顕著であった。これらの投与群では精巣の病理組織学的変化（精巣の変性、精巣上体の胚上皮変性、精子過少症）も見られたが、これは SD 系ラットで多く観察された。98 日齢までの曝露では、900 mg/kg 体重/日の DEHP を投与された SD 系ラットで精巣及び精巣上体重量の減少（$p<0.01$）、精巣の病理組織学的変化が見られたが、LE 系ラットではほとんど影響が認められなかった。血清 LH 濃度は 56～58 日齢、98 日齢まで 900 mg/kg 体重/日の DEHP を投与された SD 系ラットで増加した（$p<0.05$）。

試験②の結果、各投与群で認められた毒性所見を表 26-2 に示す。43～44 日齢あるいは 63～64 日齢まで 900 mg/kg 体重/日の DEHP を投与された群で性成熟（指標は包皮分離の年齢）の遅延、生殖器（精巣、精細管、精巣上体、亀頭、LABC、カウパー腺）の重量減少（$p<0.05$）が見られ（生殖器重量減少の一部は 300 mg/kg 体重/日投与群でも）、血清 LH 濃度が増加した（$p<0.05$）。肝臓重量は 100 mg/kg 体重/日以上投与群で増加した。摘出した精巣によるテストステロン産生（*ex vivo*）は、43～44 日齢まで 300 mg/kg 体重/日以上投与群、及び 63～64 日齢まで 900 mg/kg 体重/日投与群で、ヒト絨毛ゴナドトロピン刺激の有無に関わらず減少した（$p<0.01$）。

これらの結果から著者らは、DEHP の精巣毒性にはライディッヒ細胞のテストステロン産生への直接的な影響を介するものと、セルトリ細胞での生殖細胞の維持を介するものの 2 つの作用メカニズムが存在する可能性を指摘している（参照 85）。

以上より、この報告ではこの試験における生殖毒性の LOAEL を 300 mg/kg 体重/日、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と推定した。

表 26-1　ラット生殖毒性試験①

投与群	34～36 日間曝露	76 日間曝露
900 mg/kg 体重/日	血清 LH 濃度増加 性成熟の遅延、生殖器（亀頭、前立腺、精細管、精巣上体、LABC、カウパー腺）の重量減少、、精巣の病理組織学的変化（精巣の変性、精巣上体の胚上皮変性、精子過少症） 副腎重量減少	精巣及び精巣上体重量の減少、精巣の病理組織学的変化（精巣の変性、精巣上体の胚上皮変性、精子過少症）、血清 LH 濃度増加
300 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延、生殖器（前立腺、精	精巣の変性（SD 系ラット 1 例のみ）

	巣上体、LABC、カウパー腺）の重量減少、精巣の病理組織学的変化（精巣の変性、精巣上体の胚上皮変性、精子過少症）	
100 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加	肝重量増加
10 mg/kg 体重/日	肝重量増加（LE 系ラットのみ）	－

表 26-2　ラット生殖毒性試験②

投与群	20～21 日間曝露	40～41 日間曝露
900 mg/kg 体重/日	体重減少、性成熟（指標は包皮分離の年齢）の遅延、生殖器（精巣上体、亀頭）重量減少、血清 LH 濃度増加	生殖器（精巣、精細管、前立腺、亀頭、カウパー腺）重量減少、精巣によるテストステロン産生（ex vivo）減少、血清 LH 濃度増加
300 mg/kg 体重/日以上	精巣、精細管、LABC 重量減少 精巣によるテストステロン産生（ex vivo）減少	精巣上体、LABC 重量減少
100 mg/kg 体重/日以上	肝重量増加、副腎重量減少 カウパー腺重量減少	肝重量増加

s.　生殖毒性試験（ラット）

LE 系ラット（雄、各投与群 10 匹、21 日齢）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、500、750 mg/kg 体重/日）の 28 日間強制経口投与試験が行われ、性成熟の時期への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 27 に示す。

包皮分離が完成する時期は低用量投与群では対照群に比べて有意に早く、高用量投与群では遅かった。低用量投与群では体重、精細管重量、血清テストステロン濃度が増加した（$p<0.05$）。高用量投与群では体重、精巣重量、前立腺重量、血清テストステロンが減少した（$p<0.01$）。中用量投与群ではこれらの指標の有意な変化は見られなかった。

また、著者らはラット（35 日齢）の精巣を摘出してライディッヒ細胞を単離し、*in vitro* で MEHP（1 nM～10 mM）に 18 時間曝露させ、テストステロン産生量（0.5 ng/mL の LH 存在下）を調べた。その結果、100 μM 及び 1 mM の MEHP に曝露された細胞でのテストステロン産生は増加したが、10 mM 曝露では減少した（$p<0.001$）（参照 86）。

以上より、10 mg/kg 体重/日の DEHP 投与で精細管重量や血中ホルモン濃度、性成熟に影響が見られているものの、これらの影響は 500 mg/kg 体重/日投与では見られず、750 mg/kg 体重/日投与では 10 mg/kg 体重/日と逆の影響が見られていることから、この報告ではこの試験の LOAEL 及び NOAEL を推定することはしなかった。

表 27　ラット生殖毒性試験

投与群	雄
750 mg/kg 体重/日	包皮分離の遅延 体重減少、精巣重量減少、前立腺重量減少、血清テストステロン濃度減少
500 mg/kg 体重/日	―
10 mg/kg 体重/日	包皮分離の早期完了 体重増加、精細管重量増加、血清テストステロン濃度増加

t.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）[8]

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DEHP（0、5、50、500、5,000 ppm：雄 0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日、雌 0、0.4、4.2、42.2、419.3 mg/kg 体重/日）の 13 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 28 に示す。

雄ラットにおいて、500 ppm 投与群でセルトリ細胞の軽度の空胞変性が、5,000 ppm 投与群でセルトリ細胞の空胞変性と軽～中等度の精細管の萎縮が認められた（参照 40）。

ATSDR（参照 7）及び EU（参照 5）は、精巣影響の NOAEL を 3.7 mg/kg 体重/日、LOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日としている。また、厚生労働省の水質基準の見直し（参照 1）では、精巣セルトリ細胞空胞変性の発生頻度増加に基づく NOEL 3.7 mg/kg 体重/日を TDI の算出に用いている。

表 28　ラット 13 週間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
5,000 ppm	セルトリ細胞の空胞変性、精細管の萎縮	―
500 ppm	セルトリ細胞の軽度の空胞変性	―
50 ppm 以下	―	―

u.　26 週間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 10 匹、5 週齢）における DEHP（0（対照群；セサミオイル）、1,400 mg/kg 体重/回）の 26 週間（週 2 回）経口投与試験が行われた。性周期を観察し、投与終了後に屠殺して血液の採取、下垂体摘出を行い、影響を調べた。

DEHP 曝露群では血清中のエストラジオール、FSH 濃度が減少し（$p<0.01$）、下垂体中の FSH、LH 濃度も減少していた（$p<0.05$）。また曝露群では、異常な性周期が多く見られ、発情期と発情後期が短くなり発情休止期が長くなっていた（いずれも $p<0.01$）（参照 87）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 1,400 mg/kg 体重/回と考えるが、

[8] ②亜急性毒性試験 d.と同じ試験。

投与頻度が 2 回/週であり、毎日投与した場合、より低濃度で症状が発現する可能性を否定できないため、LOAEL を設定しないこととした。

v. 2 年間慢性毒性試験（ラット）[9]

Sherman 系ラット（雌雄、各投与群 32 匹、60 日齢）における DEHP（0、0.04、0.13、0.4%：0、20、60、190～200 mg/kg 体重/日）の 2 年間混餌投与試験が行われた。0.4%群の F_1 雌に平均同腹児数の減少が観察されたが、これは F_1 対照群の平均同腹児数が他群に比べて著しく多いためと考えられ、親動物、F_1 動物ともに生殖機能の変化は認められなかった。ただし、この試験では対照群の死亡率が高く（70.3%）、信頼性は低い。（参照 48）。

w. 103 週間慢性毒性試験（ラット）[10]

NTP により DEHP の発がん性試験が実施された。F344 系ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における DEHP（0、6,000、12,000 ppm：雄 0、322、674 mg/kg 体重/日、雌 0、394、774 mg/kg 体重/日）の 103 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 29 に示す。

高用量群の雄ラットでは精巣間細胞腫が対照群に比べて減少し、精細管の変性が増加した（参照 44、45）。

ATSDR（参照 7）は、生殖毒性の LOAEL を、精細管変性等に基づき 322 mg/kg 体重/日とした。

表 29　ラット 103 週間慢性毒性試験

投与群	雄	雌
12,000 ppm （雄；674 mg/kg 体重/日、雌；774 mg/kg 体重/日）	精細管変性増加（43/48 匹；90%） 精巣間細胞腫減少（11/48 匹；23%）	—
6,000 ppm （雄；322 mg/kg 体重/日、雌；394 mg/kg 体重/日）	精細管変性（2/44 匹；5%） 精巣間細胞腫（42/44 匹；95%）	—
0 ppm(対照群)	精細管変性（1/49 匹；2%） 精巣間細胞腫（47/49 匹；96%）	—

x. 104 週間慢性毒性試験（ラット）[11]

F344 系ラット（雌雄、各投与群 50～80 匹、6 週齢）における DEHP（0、100、500、2,500、12,500 ppm：雄 0、5.8、28.9、146.6、789.0 mg/kg 体重/日、雌 0、7.3、36.1、181.7、938.5 mg/kg 体重/日）の 104 週間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 30 に示す。

[9] ③慢性毒性試験及び発がん性試験 c.と同じ試験。

[10] ③慢性毒性試験及び発がん性試験 e.と同じ試験。

[11] ③慢性毒性試験及び発がん性試験 f.と同じ試験。

500 ppm 以上投与群の雄ラットで無精子症が用量に依存して増加し（$p<0.05$）、12,500 ppm 投与群で精巣重量の減少がみられた。しかし、78 週目の病理組織学的観察において、無精子症は 12,500 ppm 投与群ではみられたが 2,500 ppm 投与群では認められなかったため、著者らは、500、2,500 ppm 投与群での無精子症は曝露よりむしろ老化に関係したものであることが示唆されるとした。12,500 ppm 投与群の雄では脳下垂体の去勢細胞の増加（対照群 1/60 匹に対し 30/60 匹）、精巣間細胞腫の減少（対照群 59/64 匹に対し 20/64 匹）が見られた（参照 50）。

ATSDR（参照 7）は、無精子症に基づき、生殖毒性の NOAEL を 5.8 mg/kg 体重/日、LOAEL を 29 mg/kg 体重/日とした。そして、無精子症が年齢に関連したものである可能性について言及しつつ、この NOAEL 5.8 mg/kg 体重/日に基づき、不確実係数 100（種差 10×個体差 10）を用いて慢性 MRL を 0.06 mg/kg 体重/日としている。また EU では精巣影響の NOAEL を 28.9 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 30　ラット 104 週間慢性毒性試験

投与群	雄
12,500 ppm （雄；789 mg/kg 体重/日）	精巣重量の減少、精巣間細胞腫の減少、無精子症の増加 脳下垂体の去勢細胞（castration cell）増加
2,500 ppm （雄；146.6 mg/kg 体重/日）	無精子症の増加（78 週目にはみられず）
500 ppm （雄；28.9 mg/kg 体重/日）	無精子症の増加（78 週目にはみられず）
100 ppm （雄；5.8 mg/kg 体重/日）	―

y.　生殖毒性試験（ラット）

F344 系ラット（雄、各投与群 24 匹、成熟動物）に DEHP（0、320、1,250、5,000、20,000 ppm：0、18、69、284、1,156 mg/kg 体重/日）を交配前 60 日間混餌投与し、その後 DEHP を含まない餌に変え、DEHP に曝露されていない雌と 5 日間交配する試験が行われ、雄の DEHP 曝露の生殖への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

5,000 ppm 以上投与群では体重、精巣・精巣上体・前立腺の重量が用量依存的に低下した。また、統計学的有意差はないが、血清中のテストステロン減少、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン増加の傾向がみられた。いずれの曝露群でも受精、出生児の平均体重、死産および新生児死亡率、出生児の 7 日目までの平均成長率には影響が認められなかったが、最高用量投与群で一腹あたりの出生児数が減少した（参照 88）。

EU は NOAEL を 69 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 31　ラット生殖毒性試験

投与群（曝露雄×対照雌）	親動物（雄）	児動物
20,000 ppm (1,156 mg/kg 体重/日)		一腹あたり出生児数の減少
5,000 ppm (284 mg/kg 体重/日)以上	体重低下 精巣・精巣上体・前立腺の重量の低下、血清中のテストステロン減少傾向、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン増加傾向	体重減少（$p<0.01$）
1,250 ppm (69 mg/kg 体重/日)以下	―	―

z.　発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌）における DEHP（0、1,500 mg/kg 体重/日）の妊娠 0～19 日の強制経口投与試験が行われた。妊娠 20 日の胎児脳組織を摘出して調べた。

DEHP に曝露された脳は脂質が少なく、特に遊離コレステロール（33%）、スフィンゴミエリン（54%）が減少していた。脂質を構成する脂肪酸は、不飽和脂肪酸で鎖長が長いものほど顕著に減少した。ドコサヘキサエン酸はコレステロールエステル（CE）、ジアシルグリセロール（DAG）、フォスファチジルセリン（PS）、リソフォスファチジルコリン(LYPC)、スフィンゴミエリン（SM）における含有量が減少し（33～60%； $p<0.05$）、アラキドン酸は CE、LYPC で最も顕著に減少した（最大 33%）。以上より著者らは、DEHP 曝露により胎児の脳での脂質メタボロームが変わることで神経発達の異常が生じる可能性があるかもしれないとしている（参照 89）。

なお Xu ら（参照 90）は、*in vitro* で DEHP（50 μM）に 24 時間曝露されたラット HRP-1 トロホブラスト細胞の脂質メタボロームも変化することを報告している。

aa.　発生毒性試験（ラット）

F344 系ラット（雌、各投与群 22～25 匹）における DEHP（0、0.5、1.0、1.5、2.0%：0、357、666、856、1,055 mg/kg 体重/日）の妊娠 0～20 日の混餌投与試験が行われ、胎児の生存、成長、形態について調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 32 に示す。

母動物については 666 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が、357 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量の増加が認められた。胚吸収、死亡胎児の割合は用量依存的に増加し、1,055 mg/kg 体重/日投与群では有意に増加していた。また、胎児の体重が 666 mg/kg 体重/日以上投与群で減少したが、奇形はみられなかった。以上より、著者らは DEHP の胎児毒性（催奇形性を含む）の NOAEL を 357 mg/kg 体重/日とした（参照 69）。

ATSDR（参照 7）は胎児体重減少に基づき、NOAEL を 357 mg/kg 体重/日、LOAEL を 666 mg/kg 体重/日としている。また EU（参照 5）は、母動物毒性及

び発生毒性の NOAEL を 357 mg/kg 体重/日としている。

表 32　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
2.0% (1,055 mg/kg 体重/日)		胚吸収及び死亡胎児の増加（p<0.01）
1.0% (666 mg/kg 体重/日)以上	体重増加抑制	体重減少（p<0.01）
0.5% (357 mg/kg 体重/日)以上	肝重量増加.	

ab.　発生毒性試験（ラット）

LE 系ラット（雌、各投与群 6～9 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、100、750 mg/kg 体重/日）の妊娠 2～20 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 21 日の時点で雄児動物への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 33 に示す。

母動物の体重、出生率及び同腹児数、雄児動物の体重への影響は見られなかった。750 mg/kg 体重/日投与群で雄児動物の AGD 短縮が認められ、白血病抑制因子（LIF）の転写増加、INSL3 の転写減少が有意に見られた。精巣のテストステロン濃度は 10 mg/kg 体重/日投与群で増加し、750 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、これと同じパターンで c-Kit ligand（KITL）の mRNA 量が変化していた。また、IGF-1（insulin-like growth factor-1）の転写が 10 mg/kg 体重/日投与群で高かった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣重量、ライディッヒ細胞の数及び体積が減少し、全投与群でライディッヒ細胞集簇（6～30 個の細胞を含む）の割合が増加した（参照 91）。

以上より、10 mg/kg 体重/日の DEHP 曝露でホルモン濃度や遺伝子発現への影響が見られているものの、臓器重量の変化等の明らかな影響が認められるのは 100 mg/kg 体重/日以上の曝露であり、何をエンドポイントとして採用するかで LOAEL が異なるため、この報告では本試験の LOAEL 及び NOAEL の推定は行わなかった。

表 33　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物（雄）
750 mg/kg 体重/日	—	AGD 短縮、LIF 転写増加、INSL3・KITL 転写減少 精巣テストステロン濃度減少 精巣重量減少、ライディッヒ細胞の数・体積減少、ライディッヒ細胞集簇の増加
100 mg/kg 体重/日	—	精巣重量減少、ライディッヒ細胞の数・体積減少、ライディッヒ細胞集簇の増加
10 mg/kg 体重/日	—	精巣テストステロン濃度増加 KITL・IGF-1 転写増加 ライディッヒ細胞集簇の増加

ac.　発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、9～10 匹）における DEHP（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日）の妊娠 6～15 日の強制経口投与試験が行われ、20 日目に胎児への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 34 に示す。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物の肝および腎重量の有意な増加、子宮重量の減少が認められた。児動物については、1,000 mg/kg 体重/日投与群の生存胎児数の減少、胎児体重減少、奇形の増加、骨格や軟組織の変異（過剰胸椎等）及び骨化遅延の増加が見られたが、200 mg/kg 体重/日投与群では有意な影響は認められなかった。著者らは、生存胎児数及び胎児体重の減少は母動物の毒性によるものであるが、それ以外の所見から 1,000 mg/kg 体重/日の DEHP には明らかな催奇形性があるとし、閾値は 200～1,000 mg/kg 体重/日の間にあるだろうと結論している（参照 92）。

ATSDR（参照 7）は発生毒性の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日、LOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日とし、EU（参照 5）も発生毒性、母動物毒性の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日としている。

表 34　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
1,000 mg/kg 体重/日	肝・腎重量増加、子宮重量減少	生存胎児数の減少、胎児体重減少、奇形増加、骨格・軟組織の変異増加、骨化遅延増加
200 mg/kg 体重/日以下	―	―

ad.　発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 8 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、30、100、300 mg/kg 体重/日）の妊娠 7～21 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 21 日の時点で雄胎児への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 35 に示す。

300 mg/kg 体重/日投与群で精巣内のテストステロン濃度及び *ex vivo* での精巣によるテストステロン産生量が減少した（血清テストステロン濃度には有意差なし）。病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で精原細胞の変化が見られ、300 mg/kg 体重/日投与群ではライディッヒ細胞への影響も見られた。また 300 mg/kg 体重/日投与群ではステロイド産生に関わる遺伝子（SR-B1、StAR、PBR 等）や核内受容体遺伝子 SF-1、停留精巣に関わる遺伝子 Insl-3 等の精巣における発現量が減少していた。また、DEHP に曝露された胎児のライディッヒ細胞において、ステロイド産生に関わるタンパク質発現量が減少していた（参照 93）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と推定した。

表 35　ラット発生毒性試験

投与群	児動物（妊娠 21 日）
300 mg/kg 体重/日	精巣のテストステロン濃度・テストステロン産生量（ex vivo）減少、精原細胞・ライディッヒ細胞の組織変化、ステロイド産生関連等の遺伝子発現減少
100 mg/kg 体重/日	精原細胞の組織変化
30 mg/kg 体重/日以下	―

ae.　発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 8 匹）における DEHP（0（対照群；コーン油）、10、100、500 mg/kg 体重/日）の妊娠 11～21 日の強制経口投与試験が行われ、妊娠 21 日、生後 63 日の 2 時点で雄児動物への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 36 に示す。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児（妊娠 21 日）において、体重、血清テストステロン及び LH 濃度が減少した（$p<0.01$）。63 日齢の雄児動物では、中用量投与群でのみ AGD 短縮が、低用量及び高用量投与群で精子の濃度と生存率の減少がみられ、全投与群で精子の運動性が減少（中用量群が低用量群より高い山型の反応曲線で用量依存性なし）した。なお、63 日齢では DEHP 曝露による血清テストステロン及び LH 濃度に対する影響は認められなかった（参照 94）。

以上より、いずれも軽微な影響ではあるが、精子の運動性減少に基づき、この報告ではこの試験の LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と推定した。

表 36　ラット発生毒性試験

投与群	児動物（妊娠 21 日）	児動物（63 日齢）
500 mg/kg 体重/日	体重減少 血清テストステロン濃度、LH 濃度の減少	精子の運動性・濃度・生存率減少
100 mg/kg 体重/日	―	AGD 短縮 精子の運動性減少
10 mg/kg 体重/日	―	精子の運動性・濃度・生存率減少

af.　発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 9～12 匹）における DEHP（0（対照群；オリーブ油）、500、625 mg/kg 体重/日）の妊娠 12～21 日の強制経口投与試験が行われ、児動物への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 37 に示す。

両投与群で 1 日齢の生存率が減少し（$p<0.05$）、500 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物で AGD 短縮が、625 mg/kg 体重/日投与群で児動物の体重の減少がみられた。他、両投与群の雄児動物で、乳輪及び／又は乳頭を持つ割合が増加し、尿道下裂（14.8～37.0%）、精巣欠損及び／又は精巣低形成（11.1%）、停留精巣（29.6～55.6%）等の奇形が観察された（参照 95）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 500 mg/kg 体重/日と推定した。

表 37　ラット発生毒性試験

投与群	児動物
625 mg/kg 体重/日	1 日齢の生存率減少、児動物の体重減少、尿道下裂、停留精巣
500 mg/kg 体重/日	1 日齢の生存率減少、雄の AGD 短縮、乳輪・乳頭を持つ雄の増加、尿道下裂、精巣欠損・低形成、停留精巣

ag.　生殖発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット、Wistar 系ラット(雌、各系統各投与群 17～30 匹)における DEHP（0（対照群；コーン油）、750 mg/kg 体重）の妊娠 14～18 日の強制経口投与試験が行われた。

母動物や児動物の体重、死亡等への影響は見られなかった。両系統の DEHP 曝露群の雄児動物に AGD の短縮（2 日齢）、雌様の乳輪・乳頭残留（13 日齢）が見られた（$p<0.01$）。DEHP に曝露された両系統の雄成熟動物（120 日齢）で精巣、精細管、精巣上体、前立腺、LABC の重量が減少した（$p<0.05$）。DEHP 曝露による影響の系統差については、精巣上体の形成不全が SD 系成熟ラットで、精巣導帯の奇形及び停留精巣が Wistar 系成熟ラットで多く見られ、また妊娠 18 日に摘出された SD 系ラット精巣における INSL3 の発現量は Wistar 系ラットに比べて多く、テストステロン濃度は低かった（参照 96）。

ah.　発生毒性試験（ラット）

LE 系ラット（雌、各投与群 12 匹）における DEHP（0、32.5、325 μg/L : 0、3.0～3.5 mg/kg 体重/日、30～35 mg/kg 体重/日　著者らによる換算。ただし、この実験では飲水量が測定されておらず、正確な曝露量は不明（参照 97））の妊娠 1 日から出生後 21 日の飲水投与試験が行われ、21～56 日齢の出生児を経時的に剖検し、異常の有無を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 38 に示す。

両曝露群の児動物の腎絶対重量、精巣の絶対・相対重量が低かった。また、両曝露群の児動物で精細管組織に異常（精細管上皮の崩壊、細胞沈着による精細管腔閉塞など）が認められ、325 μg/L 曝露群ではセルトリ細胞の空胞変性が認められた。これら精巣への影響は最終剖検時（56 日齢）も変わらなかったため、著者らは不可逆的影響のように思われるとしている。この他、出生前から離乳まで 325 μg/L の DEHP に曝露された 21 日齢雌において、ビーム歩行試験で歩行に要する時間の延長がみられた。

EU は LOAEL を約 3.5 mg/kg 体重/日としている（参照 5）。

表 38　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
325 μg/L (30～35 mg/kg 体重/日)	―	腎絶対重量及び精巣の絶対・相対重量の低下、精細管組織の異常、セルトリ細胞の空胞変性（21～56 日齢） ビーム歩行試験での行動異常（21 日齢雌）
32.5 μg/L (3.0～3.5 mg/kg 体重/日)	―	腎絶対重量及び精巣の絶対・相対重量の低下、精細管組織の異常（21～56 日齢）

ai. 発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、6～8 匹）における DEHP（0、375、750、1,500 mg/kg 体重/日）の妊娠 3 日から出生後 21 日の強制経口投与試験が行われ、児動物への影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 39 に示す。

中用量以上投与群において、母動物の妊娠 20 日までの体重が低下し、児動物の生存率（一腹あたり）も低下した。雄児動物では、1 日齢の中用量以上投与群で AGD の短縮が有意に見られ、全投与群で乳輪および乳頭の残留が、中用量以上投与群で停留精巣が、高用量投与群で包皮分離不全が増加した。また、中用量以上投与群雄で出生後 21、63、105～112 日後の精巣、精巣上体、亀頭、前立腺等の重量が有意に低下し、精巣上体の精子数も低下していた。前立腺、精嚢の形成不全も用量依存的にみられ、この内、前方前立腺の形成不全の増加が中用量以上投与群雄で有意であった。投与群雄の生殖行動は不活発であり、中でも高用量投与群のマウンティング頻度が有意に低下した。雌児動物では、DEHP 投与による AGD、膣開口あるいは最初の発情期までの期間への統計学的に有意な影響は認められなかった。Moore らは、これらの作用は抗アンドロゲン作用に因るとしている（参照 98）。

ATSDR（参照 7）及び EU（参照 5）は、LOAEL を 375 mg/kg 体重/日としている。

表 39　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	児動物（雄）
1,500 mg/kg 体重/日		包皮分離不全増加、生殖行動不活発（マウンティング頻度低下）
750 mg/kg 体重/日以上	体重低下（妊娠 20 日まで）	一腹あたり生存率低下 AGD 短縮（1 日齢） 停留精巣増加、精巣・精巣上体・亀頭・前立腺等の重量低下、精巣上体の精子数低下、前方前立腺形成不全増加
375 mg/kg 体重/日	―	乳輪・乳頭の残留増加

aj. 発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 11～16 匹）における DEHP（0（対照群；ピーナッツオイル）、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215 mg/kg 体重/日（以上、低用量範囲）及び 5、15、45、135、405 mg/kg 体重/日（以上、高用量範囲））の妊娠 6 日～授乳 21 日の強制経口投与試験が行われ、雌児ラットへの影響が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 40 に示す。

いずれの投与群でも母動物の体重、臓器への影響は見られなかった。雌児ラットの血清エストラジオール､プロゲステロン濃度は DEHP 曝露により変化せず、性周期（9 週齢）も正常であった。性周期観察後の形態学的検査では子宮、膣の内腔上皮細胞の高さに変化は認められなかったが､405 mg/kg 体重/日投与群で三次閉鎖卵胞が増加した（$p<0.05$）（参照 99）。

また、同じ研究者グループにより、全く同じ方法で DEHP に曝露された雌児

ラットへの影響について 1 報（参照 100）、雄児ラットへの影響について 2 報（参照 101、102）が報告されている。

Grande ら（参照 100）は、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌ラットで膣開口の遅延が見られること（$p<0.05$）、また 135 mg/kg 体重/日以上投与群では最初に発情期が見られる年齢も遅くなる傾向があり（統計学的有意差なし）、肝重量増加（1 日齢）が見られることを報告している。AGD 短縮や乳頭の発達への影響は見られなかった。以上より著者らは、この試験の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている。

Andrade ら（参照 101）は、雄児ラットを 144±7 日齢時点で屠殺して影響を調べた結果、精細管の重量減少は 405 mg/kg 体重/日投与群でのみ見られ、血清テストステロン濃度の増加が 0.045、0.405、405 mg/kg 体重/日投与群で見られた。15 mg/kg 体重/日以上投与群で精子産生が対照群に比べて 19～25%減少し、この減少はセルトリ細胞の数や初期精細胞支持機能の変化と関連がなかった。停留精巣は 5、135、405 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例見られた。受胎率や生殖行動への影響は観察されなかった。以上より著者らは、この論文における NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている。

また Andrade ら（参照 102）は、雄の幼若ラットへの影響についても調べている。15 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮分離遅延が見られ、405 mg/kg 体重/日投与群では乳頭残留（13 日齢）、AGD 短縮（22 日齢）も見られた。精巣重量（22 日齢）は 5～135 mg/kg 体重/日投与群で増加した。病理組織学的検査において、135 mg/kg 体重/日以上投与群で、1 日齢では複数の核を持つ精原細胞の出現及び精原細胞変性の増加、22 日齢では分化した生殖細胞の減少が見られた。以上より著者らは、この論文における NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている。

さらに Andrade らは別の論文において（参照 103）、1 日齢、22 日齢の雌雄児ラットの視床下部／視索前野領域（HPOA）におけるアロマターゼ活性を調べた結果を報告している。1 日齢の雄では低用量範囲の DEHP 曝露群でアロマターゼ活性が阻害された（0.135、0.405 mg/kg 体重/日投与群で有意）一方、高用量範囲の曝露群では活性が増加した（15、45、405 mg/kg 体重/日投与群で有意）。22 日齢では雄のアロマターゼ活性は 0.405 mg/kg 体重/日で増加したのみであり、雌の方がより顕著に変化していた（0.045、5 mg/kg 体重/日投与群を除く全投与群で増加）。

表 40　ラット発生毒性試験

投与群	児動物（雌）	児動物（雄）
405 mg/kg 体重/日	三次閉鎖卵胞増加（＞9 週齢） HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢） 膣開口遅延、肝重量増加（1 日齢）	血清テストステロン濃度増加、精細管重量減少、精子産生減少、停留精巣（以上、144 日齢） HPOA のアロマターゼ活性増加（1 日齢） 包皮分離遅延（幼若ラット）、乳頭残留（13 日齢）、AGD 短縮（22 日齢）、多核精原細胞・精原細胞変性増加（1 日

		齢）、生殖細胞分化減少（22 日齢）
135 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢） 膣開口遅延、肝重量増加（1 日齢）	精子産生減少、停留精巣（いずれも 144 日齢） 包皮分離遅延（幼若ラット）、精巣重量増加（22 日齢）、多核精原細胞・精原細胞変性増加（1 日齢）、生殖細胞分化減少（22 日齢）
45 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢） 膣開口遅延	精子産生減少（144 日齢） HPOA のアロマターゼ活性増加（1 日齢） 包皮分離遅延（幼若ラット）、精巣重量増加（22 日齢）
15 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢） 膣開口遅延	精子産生減少 HPOA のアロマターゼ活性増加（1 日齢） 包皮分離遅延（幼若ラット）、精巣重量増加（22 日齢）
5 mg/kg 体重/日	—（体重、臓器、血清ホルモン濃度、性周期、子宮・膣の内腔上皮細胞高への影響なし）	停留精巣（144 日齢） 精巣重量増加（22 日齢）
1.215 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢）	—
0.405 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢）	血清テストステロン濃度増加（144 日齢） HPOA のアロマターゼ活性；1 日齢で阻害、22 日齢で増加
0.135 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢）	HPOA のアロマターゼ活性阻害（1 日齢）
0.045 mg/kg 体重/日	—（体重、臓器、血清ホルモン濃度、性周期、子宮・膣の内腔上皮細胞高への影響なし）	血清テストステロン濃度増加（144 日齢）
0.015 mg/kg 体重/日	HPOA のアロマターゼ活性増加（22 日齢）	—

ak. 発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、4～5 匹）における DEHP（0、750 mg/kg 体重）の妊娠 14 日から授乳 3 日の強制経口投与試験が行われ、雄児動物の生殖への影響が調べられた。

精巣のテストステロン産生（体外）、精巣内及び全身のテストステロン濃度が有意に減少し、AGD 短縮、精巣重量減少、ライディッヒ細胞肥大の増加、多核生殖細胞数の増加等が見られた。著者らは、雄児ラットにおいて性分化の時期に精巣でのテストステロン産生が阻害され雌と同等のレベルになることがアンドロゲン依存的な組織の奇形の直接的な原因であり、この抗アンドロゲン作用はアンドロゲン受容体に依存しないメカニズムに基づく可能性を指摘している（参照 104）。

al. 発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 5 匹）における DEHP（0、1%（w/w））の妊娠 16 日～授乳 14 日の混餌投与試験が行われ、児動物の肺が形態学的、免疫組

織学的に調べられた。

投与群の児動物において、肺胞中隔が減少して肺胞が大きくなると同時に数が減少し、末梢の肺実質ではガス交換表面積が顕著に減少した。また、上皮細胞、間葉細胞の増殖率が上昇した（参照 105）。

am. 発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 13～14 匹）に DEHP（0（対照群；コーン油）、11、33、100、300 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日～授乳 17 日まで強制経口投与し（IUL 群）、さらに引き続き雄児動物（各投与群 16～20 匹）に 18 日齢から 63～65 日齢まで強制経口投与し（PUB 群）、その後屠殺して生殖への影響を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 41 に示す。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物に AGD 短縮（2 日齢）、乳頭残留の増加（13 日齢、IUL 群の成熟動物）、精子数の減少（PUB 群の 64 日齢）、生殖器（前立腺、精細管、LABC、精巣上体等）重量減少（PUB 群の 64 日齢、IUL 群の成熟動物）等が認められた（$p<0.05$）。11～100 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物でも、乳頭残留、液体が充満した脆弱な精巣、精巣上体の形成不全や奇形、精巣上体の肉芽腫、精細管の変性や奇形、半陰陽等の症状がみられ、これらの生殖影響を有するラットの割合は全投与群において増加した（$p<0.01$）。血清テストステロン及びエストラジールの濃度については IUL 群、PUB 群いずれの雄ラットでも曝露による影響は認められなかった。著者らは、本試験結果は NTP による多世代生殖発生毒性試験における混餌投与での NOAEL 5 mg/kg 体重/日、LOAEL 10 mg/kg 体重/日を支持するものであると述べている（参照 106）。

以上より、この報告ではこの試験の LOAEL を 11 mg/kg 体重/日と推定した。

表 41　ラット発生毒性試験

投与群	児動物
300 mg/kg 体重/日	AGD 短縮（2 日齢）、乳頭残留増加（13 日齢、IUL 群の成熟動物）、精子数減少（PUB 群の 64 日齢）、生殖器（前立腺、精細管、LABC、精巣上体等）重量減少（PUB 群の 64 日齢、IUL 群の成熟動物）
11、33、100 mg/kg 体重/日	何らかの生殖影響を有する割合の増加

an. 生殖毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌）における DEHP（0、2,000 mg/kg 体重/日）の授乳 2～6 日、6～10 日、14～18 日のいずれかの 5 日間強制経口投与試験が行われ、最終投与の 24 時間後に屠殺して影響を調べた。各投与群で認められた毒性所見を表 42-1 に示す。

全投与群の母動物、乳児の体重が有意に低下し、母動物では肝臓の相対重量増加、低脂血症（血漿コレステロール、トリグリセリド濃度が 30～50%まで減少）もみられた。また肝臓のペルオキシソーム酵素（パルミトイル補酵素 A（PCoA）、

カルニチンアセチルトランスフェラーゼ（CAT））活性は投与群の母動物で 5～8 倍、乳児で 2 倍に増加した。

また、SD 系ラット（雌）における DEHP（0、2,000 mg/kg 体重/日）の授乳 15～17 日（3 日間）の強制経口投与試験が行われ、最終投与の 6 時間後に屠殺して影響を調べた。認められた毒性所見を表 42-2 に示す。

PCoA 及び CAT 活性の増加が投与群の母動物、乳児に見られ、投与群の母動物では乳腺重量の有意な低下、乳汁中の固形分・脂質・タンパク質の増加及び乳糖の有意な減少が観察された。最終 DEHP 投与の 6 時間後の乳汁には DEHP、MEHP が含まれていた（各 216、25 μg/mL）が、血漿中には DEHP は検出されず（<0.5 μg/mL）、MEHP のみ検出され、結果として DEHP の乳汁／血漿濃度比は高かった。乳児の血漿中には DEHP、MEHP のいずれも検出されなかった（参照 14）。

表 42-1　ラット生殖毒性試験

投与群	親動物	乳児
2,000 mg/kg 体重/日	体重低下 肝臓相対重量増加、PCoA・CAT 活性増加（5～8 倍） 低脂血症	体重低下 PCoA・CAT 活性増加（2 倍）

表 42-2　ラット生殖毒性試験

投与群	親動物	乳児
2,000 mg/kg 体重/日	PCoA・CAT 活性増加 乳腺重量低下 乳汁の組成変化 乳汁中に DEHP･MEHP 検出､血漿中に MEHP 検出	PCoA・CAT 活性増加

ao.　発生毒性試験（ラット）

ラット（雌、5 匹）における DEHP（0（対照群；生理食塩水）、2,000 mg/kg 体重/日）の出産後 1 日～21 日の強制経口投与試験が行われ、乳汁を介して児動物（7 匹）を DEHP に曝露させた。認められた毒性所見を表 43 に示す。

曝露群の乳児では体重減少、肝臓絶対重量の減少（相対重量は有意差なし）、アリルハイドロカーボンヒドロキシラーゼ、アニリンヒドロキシラーゼ等の生化学指標の低下が認められた（$p<0.05$）。また曝露群乳児の肝臓で DEHP（25.7 μg/g）が検出された。以上より著者らは、発達途上の動物の肝臓は、母動物から乳汁を介して移行する DEHP により影響され得るとしている（参照 107）。

表 43　ラット発生毒性試験

投与群	乳児
2,000 mg/kg 体重/日	体重減少、肝臓絶対重量減少、肝臓での DEHP 検出

ap.　発生毒性試験（ラット）

アルビノラット（雌、各投与群 4 匹）における DEHP（0（対照群；ピーナッツオイル）、2,000 mg/kg 体重/日）の出産後から 21 日間の経口投与試験が行われ、乳汁を介して雄児動物を DEHP に曝露させ、31、61、91 日齢の時点で屠殺し、影響を調べた。認められた毒性所見を表 44 に示す。

母動物に対する明確な毒性や死亡は観察されなかった。投与群の雄児動物において、精巣の病理組織学的変化や血中テストステロン濃度への影響は見られなかったが、精巣上体における精子数（91 日齢）の減少（$p<0.01$）が見られた。31 日齢、61 日齢の雄児動物においてγ-グルタミルトランスペプチダーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼ、β-グルクロニダーゼ活性の有意な増加及び、酸性ホスファターゼ、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の有意な低下が観察されたが、これらの酵素に対する影響は 91 日齢の児動物では見られなかった。以上より著者らは、生後初期に母動物の母乳を介して DEHP に曝露されると精巣の機能的な発達が影響を受ける可能性があり、この影響は永続的ではないことが示唆されたとしている（参照 108）。

表 44　ラット発生毒性試験

投与群	親動物	雄児動物
2,000 mg/kg 体重/日	―	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ・乳酸デヒドロゲナーゼ・β-グルクロニダーゼ活性増加、酸性ホスファターゼ・ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性低下（91 日齢を除く） 精巣上体の精子数減少（91 日齢）

aq.　二世代生殖発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各世代各投与群 25 匹）における DEHP（0、1,000、3,000、9,000 ppm：F_0 世代 0、113、340、1,088 mg/kg 体重/日）の交配 73 日以上前から離乳までの混餌投与による二世代試験が行われた（F_0 世代以外の投与状況の詳細不明）。

脾臓重量の減少が全投与群の雌雄 F_1 及び高用量投与群の雌雄 F_2 で、胸腺重量の減少が中用量以上投与群の F_1 と F_2 の雄、高用量投与群の F_1 と F_2 の雌で観察された。雌雄 F_1、F_2 の高用量投与群では体重減少が見られた。低用量投与群の雌雄 F_1 での脾臓重量減少、中用量投与群 F_1、F_2 雄での胸腺重量減少は体重減少を伴わずに観察されたため、EU（参照 5）は、この試験の LOAEL を脾臓への影響に基づき 1,000 ppm（113 mg/kg 体重/日）としている（参照 109；参照 5 より）。

ar.　二世代生殖発生毒性試験（ラット）

F344 系ラット（19～23 匹）に DEHP（0、0.25、0.5、1.0%：0、164、313、573 mg/kg 体重/日）を妊娠 0～20 日まで混餌投与し、F_2 世代の出生までを観察する二世代試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 45 に示す。

母動物については、313 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の低下が、573 mg/kg

体重/日投与群で体重増加抑制が認められた（p<0.01）が、妊娠率や着床数等の生殖指標への影響はみられなかった。F_1 においては、313 mg/kg 体重/日以上投与群で出生前死亡率が増加（各 7.80%、8.57%、21.40%、19.52%。統計学的有意差は 313 mg/kg 体重/日投与群のみ）、573 mg/kg 体重/日投与群で 1 日齢の新生児の体重が減少したが、開眼、切歯萌出、精巣下降、膣開口等の発達指標や自発運動への影響は見られなかった。また、F_1 世代の生殖と F_2 世代の発生に影響は認められなかった。著者らは、母動物及び F_1 動物の全評価指標についての NOEL を 164 mg/kg 体重/日、妊娠 0～20 日及び出生後早期に限定した発生毒性の NOEL を 313 mg/kg 体重/日と報告している（参照 110）。

ATSDR（参照 7）は出生前後の死亡率増加に基づき、発生毒性の NOAEL を 164 mg/kg 体重/日、LOAEL を 313 mg/kg 体重/日としている。

表 45　ラット二世代生殖発生毒性試験

投与群	親動物	児動物
1.0% (573 mg/kg 体重/日)	摂餌量低下、体重増加抑制	F1；出生前死亡率増加（有意差なし）、体重減少（1 日齢）
0.5% (313 mg/kg 体重/日)	摂餌量低下	F1；出生前死亡率増加
0.25% (164 mg/kg 体重/日)	—	—

as.　三世代生殖発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 17 匹）に DEHP（1.5（対照群）、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm）を混餌投与し、F_3 世代の出生までを観察する三世代生殖発生毒性試験が行われた。F_0 は交配の 6 あるいは 10 週間前から交配、妊娠、哺育の期間を通して、F_1～F_3 は離乳後から親動物と同濃度の DEHP を投与された。ただし 10,000 ppm 投与群は F_2 を産み出すことができず、F_1 までで試験を終了した。摂餌量に基づき換算した体重当たりの投与量は F_0 が各 0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 mg/kg 体重/日、F_1 が各 0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 mg/kg 体重/日、F_2 が各 0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359 mg/kg 体重/日であった（参照 111；参照 5 より）。各投与群で認められた毒性所見を表 46 に示す。

EU（参照 5）は、精巣毒性の NOAEL を F_1、F_2 での精巣の肉眼的病理所見（小さな精巣あるいは精巣形成不全）及び F_1 での精細管萎縮に基づき 100 ppm（4.8、4.9 mg/kg 体重/日）とした。この際、100 ppm 投与 F_1 で見られた精細管の萎縮は、1 世代、1 匹のみに観察され他の所見を伴わないことから除外している。また生殖毒性の NOAEL を F_1～F_3 の精子減少、F_2 での妊娠率低下、F_1 の同腹児数減少に基づき 1,000 ppm（48、46 mg/kg 体重/日）とした。さらに発生毒性の NOAEL については、精巣への影響が F_0 より F_1、F_2 で遥かに強く、発生時の精巣毒性への感受性の高さが示唆されることに基づき、100 ppm（7.9、4.9、4.8 mg/kg 体重/日）とした。以上より EU では、本試験における精巣毒性及び発生毒

性の NOAEL を 4.8 mg/kg 体重/日、生殖毒性の NOAEL を 46 mg/kg 体重/日と結論している。

また Benson（参照 112）は、この試験における NOAEL を 3～5 mg/kg 体重/日とし、さらに、雄 F_1、F_2 の生殖器の異常発生頻度データを基に EPA のベンチマークドースソフトウェア（ver.1.4.1c）を用い（最も適合度が高かった log-logistic モデル使用）、$BMDL_{10}$ を 27 mg/kg 体重/日と推算している。

表 46　ラット三世代生殖発生毒性試験

投与群	F_0	F_1	F_2	F_3
10,000 ppm (F_0;775 mg/kg 体重/日、 F_1;543 mg/kg 体重/日）	小さな精巣、精巣萎縮、精巣上体の組織学的変化、精巣・精巣上体の重量低下、精子減少 肝重量増加（雄）、軽度の肝肥大 腎重量増加 副腎皮質の空胞変性	小さな精巣・精巣上体・精細管・前立腺、精巣萎縮（全マウス）、精巣上体の組織学的変化（9/10）、精巣・精巣上体・前立腺・精細管の重量低下、精子細胞なし、出生児体重減少、同腹児数減少、AGD 短縮（雄）、性成熟（精巣下降、膣開口、包皮分離）遅延 軽度の肝肥大 腎重量増加（雌）、尿細管拡張・鉱質沈着 副腎皮質の空胞変性	児動物の出生なし	児動物の出生なし
7,500 ppm (F_0;592 mg/kg 体重/日、 F_1;391 mg/kg 体重/日、 F_2;359 mg/kg 体重/日）	小さな前立腺（1/10） 肝重量増加、軽度の肝肥大 腎重量増加	小さな精巣・精巣上体・精細管・前立腺、精巣萎縮（全マウス）、精巣上体の組織学的変化（6/10）、精巣・精巣上体・前立腺の重量低下、精子減少、同腹児数減少、AGD 短縮（雄）、性成熟（精巣下降、膣開口、包皮分離）遅延 肝重量増加、軽度の肝肥大 腎重量増加（雄）、尿細管拡張・鉱質沈着 副腎皮質の空胞変性	小さな精巣・精巣上体、精巣萎縮（全マウス）、精巣・精巣上体・精細管の重量低下、精子減少、妊娠率低下、出生児体重減少、AGD 短縮（雄）、性成熟への影響 肝重量増加、軽度の肝肥大 腎重量増加（雄）、尿細管拡張・鉱質沈着	精巣・精巣上体・前立腺の重量低下、精子減少、AGD 短縮（雄）、乳頭残留（雄）、性成熟（精巣下降、膣開口、包皮分離）遅延 肝重量増加
1,000 ppm (F_0;77 mg/kg 体重/日、 F_1;48 mg/kg 体重/日、 F_2;46 mg/kg 体重/日）	—	小さな前立腺（3-4/43） 肝重量増加（雄） 尿細管拡張・鉱質沈着	小さな精巣・精巣上体（3/25）、	—

300 ppm (F_0;23 mg/kg 体重/日、F_1;14 mg/kg 体重/日、F_2;14 mg/kg 体重/日）	—	小さな精巣・精巣上体（2/45）、小さな精細管・精巣形成不全・精細管形成不全（1/45）、精巣の僅かな萎縮（1/10）	小さな精巣・精巣上体（1/21）	—
100 ppm (F_0;7.9 mg/kg 体重/日、F_1;4.9 mg/kg 体重/日、F_2;4.8 mg/kg 体重/日）	—	精巣の僅かな萎縮（1/10）	—	—
30 ppm (F_0;2.4 mg/kg 体重/日、F_1;1.4 mg/kg 体重/日、F_2;1.4 mg/kg 体重/日）	—	—	—	—

at. 4 週間亜急性毒性試験（ブタ）

ブタ（雄、各投与群 20 匹）における DEHP（0、300 mg/kg 体重）の 3 週齢～7 週齢の間（週 3 回）の強制経口投与試験が行われ、投与終了直後（7 週齢）及び思春期後（9 ヶ月齢）に生殖系への影響が調べられた。

7 週齢の投与群 3/7 匹に尿道球腺の早期成熟が認められた。DEHP 曝露により精巣の精細管上皮の病理組織学的変化は見られず、セルトリ細胞数、精巣でのライディッヒ細胞の占める割合､胚細胞生存率等も影響を受けなかった(参照 113)。なお Ljungvall らは 2006 年に、同じ試験における思春期後の内分泌系、性行動への影響について、合成 GnRH アナログの刺激に対して産生される LH 濃度（血中）が刺激後 0.5～1 時間の時点のみであるが曝露群で低い（$p<0.05$）こと（血中テストステロン濃度には有意差なし）、性行動に変化は見られなかったことを報告している（参照 114）。

また、Spjuth らの研究グループが同様の方法で雄ブタを曝露し、精子（spermatozoa）を 8～9 ヶ月齢の期間（参照 115）及び 6～9 ヶ月齢の期間（参照 116）で採取して影響を調べている。その結果、8～9 ヶ月齢の曝露群では直線運動する精子の割合が減少し、精子頭部の水平運動の振幅が大きかった（参照 115）。8.5～9 ヶ月齢時点での精子は、曝露群で全体的に運動が減少して局所的な動きが多くなる傾向が認められたものの統計学的に有意な影響は認められなかった（参照 116b）。また精子の形態については、頭部・尾部に傷害がある精子の割合が対照群に比べて 7～8 ヶ月齢時点で若干少なく（$p=0.05$）、尾を二重に有する精子の割合は 6～7 ヶ月齢、7～8 ヶ月齢、6～9 ヶ月齢時点の精子で対照群より少なかった（$p<0.05$）が、精子産生及び精子の質には DEHP 曝露による明らかな有害影響は認められなかったと著者らはまとめている（参照 116）。さらに

Spjuth ら（参照 117）は、6～9 ヶ月齢時点での精子の *in vitro* での受精能獲得（capacitate）率、先体反応の誘導割合には DEHP 曝露群と対照群で有意差が見られなかったことも報告している。

au. 13 週間亜急性毒性試験（サル）[12]

マーモセット（雌雄、各投与群 4 匹）における DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 13 週間強制経口投与試験が行われた。2,500 mg/kg 体重/日投与群の雄では体重増加抑制が認められたが、精巣、卵巣等の臓器に重量変化や組織所見は認められなかった。精巣の亜鉛含量、血中のテストステロン、エストラジオール及びコレシストキニンの濃度にも変化は認められなかった（参照 43）。

ATSDR は生殖毒性の NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日とし、サルはラットやマウスに比べて DEHP 曝露による精巣への影響の感受性が低いように思われると記載している（参照 7）。

av. 65 週間生殖毒性試験（サル）

マーモセット（雌雄、各投与群 5～6 匹、離乳直後）における DEHP（0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日）の 65 週間強制経口投与試験が行われ、精巣、卵巣への影響が調べられた。各投与群で認められた所見を表 47 に示す。

一般毒性の徴候は観察されず、雄では最高用量群でも精巣の重量、組織、精子数、血清テストステロン、ライディッヒ細胞の 3β-HSD（3β-水酸化ステロイド脱水素酵素）に有意な変化は認められなかった。雌では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で卵巣重量の増加（$p<0.05$）が、また大きな卵巣を持つ個体（500、2,500 mg/kg 体重/日投与群の各 3、2 匹）で成熟個体に見られるような大型の黄体が観察され、500 mg/kg 体重/日投与群では血清エストラジオールの増加が認められた。著者らは、卵巣重量増加については、卵巣及び子宮に組織異常が見られないこと、子宮／卵巣重量比に変化がないこと等から発情期における正常な変化を反映したものと示唆されるとし、大型の黄体出現から疑われる雌での性成熟促進については完全には否定できないが、他の複数の研究では性成熟阻害作用が観察されていることに言及している（参照 118）。

以上より、この報告ではこの試験における生殖毒性の NOAEL を雌雄ともに 2,500 mg/kg 体重/日と推定した。

表 47　サル 65 週間生殖毒性試験

投与群	雄	雌
2,500 mg/kg 体重/日	精巣、精子、血清テストステロン、ライディッヒ細胞の 3β-HSD への影響なし	卵巣重量増加及び大型黄体（卵巣・子宮の組織異常なし）
500 mg/kg 体重/日	同上	卵巣重量増加及び大型黄体（卵巣・子宮の組織異常なし）、血清エストラジオール増加
100 mg/kg 体重/日	—	—

[12] ②亜急性毒性試験 g.と同じ試験。

＜生殖毒性の作用機序；参考データ＞

近年、DEHP 等のフタル酸エステル類は正常な内分泌機能をかく乱する可能性があるという仮説が提唱されている（参照 5）が、環境中と同程度のレベルの DEHP によりヒトの内分泌がかく乱されたという証拠はこれまで得られておらず（参照 7）、DEHP のエストロゲン活性は一般的に、内因性 17β-エストラジオールに比べて無視し得るレベルであることが、*in vitro*、*in vivo* の試験結果から示唆されている（参照 7）。試験結果から、DEHP はアンドロゲン受容体のアンタゴニストではないが、性分化の臨界期に当たる出生前後に曝露されるとテストステロンのレベルを下げ、抗アンドロゲンに作用して、雄の生殖システムに長期的な変調を来たす可能性が示唆されている（参照 7）。

上述の Akingbemi ら（参照 84）や Dostal ら（参照 80）による試験において示唆された DEHP 曝露時の年齢による精巣影響への感受性の違いについては、Gray と Butterworth（参照 119）による、年齢が異なる Wistar 系ラットにおける 10 日間強制経口投与試験において、投与開始時に 4 週齢であった全ラット、10 週齢であったラットの 5～50%に精子細胞減少を伴う精細管萎縮および精巣・前立腺の重量減少が見られるのに対し、15 週齢であったラットでは見られないことからも支持される。Akingbemi ら（参照 84）や Vo ら（参照 94）は、胎児期の DEHP 曝露によるテストステロン産生の抑制は胎児期のラットでは見られるが成熟動物では見られなくなることを報告しており、Culty ら（参照 120）は、胎児期と出生後ではテストステロン産生抑制に関わる遺伝子が異なることを指摘している。

また上述の Davis ら（参照 83）のラットにおける 12 日間 *in vivo* 経口投与試験での卵巣顆粒膜細胞の小型化に伴う血清エストラジオール濃度低下については、Lovekamp と Davis（参照 121）によるラット卵巣顆粒膜細胞を用いた *in vitro* 試験において、DEHP の代謝物である MEHP（0～200 μM）に細胞を 48 時間曝露した結果、MEHP が顆粒膜細胞に作用してアロマターゼを阻害しエストラジオール産生が阻害されたことからも支持され、さらにこの試験では、アロマターゼ阻害作用が MEHP による PPARα および PPARγ の活性化を介して生じることが示唆されている（参照 121、122、123）。他、MCF-7 細胞にエストロゲン受容体ルシフェラーゼベクターを安定的にトランスフェクションして作成された MVLN 細胞を用い、*in vitro* でエストロゲン活性を調べた試験において、DEHP は他の可塑剤と異なり、17β-エストラジオールによるエストロゲン受容体への作用を阻害するアンタゴニストであることを示唆する報告もある（参照 73）。

精巣障害のメカニズムについて、EU（参照 5）では仮説の一つとして亜鉛依存的な酵素活性を挙げている。実際、DEHP に曝露されたげっ歯類で精巣におけるテストステロン及び亜鉛レベルの減少（$p<0.05$）が観察されたこと（参照 124 他）、亜鉛欠乏飼料を摂餌させた雄ラットにおいて、DEHP 強制経口投与により精巣、

精巣上体、前立腺等の有意な重量減少や精細管萎縮の頻度と程度の増加、精巣の亜鉛濃度減少が有意に見られた（$p<0.05$）こと（参照 88）等が報告されている。なお、亜鉛を DEHP と同時投与（混餌、腹腔内投与）しても DEHP による精巣萎縮、精巣における亜鉛濃度減少を防げなかった（参照 125）との報告もある。また EU（参照 5）は他の精巣毒性メカニズムとしてホルモン状態、代謝相互作用、FSH 依存的な経路等も挙げているが、例えば Ryu ら（参照 126）が DEHP（250～750 mg/kg）を 28 日間強制経口投与された雄ラット精巣におけるアポトーシス関連遺伝子の発現（mRNA、タンパク質）誘導を指摘しているように、その他にも様々な要因、経路が関与しているのではないかと推測される。

実際の DEHP への曝露場面においては、DEHP 単独ではなく他の物質との複合曝露が考えられるが、例えば妊娠 14～18 日のラットを DEHP とジ(n-ブチル)フタレートに複合曝露して雄胎児の生殖影響を調べた結果、尿道下裂、精巣上体や精巣導帯の形成不全等に累積効果が見られたとの報告（参照 127、128）や、妊娠 8～18 日のラットを DEHP に加えてベンジルブチルフタレートやジ-n-ブチルフタレート等に複合曝露した場合、雄胎児のステロイド産生は累積的、用量相加的に阻害され、胎児死亡率が増加するとの報告（参照 129）等がある。Sharpe（参照 130）のレビューでは、ラットの雄胎児が臨界期にフタレート類に複合曝露されると、各物質の濃度が低い場合でも相加作用によりテストステロン産生抑制とそれに起因する雄性生殖器異常が生じる可能性があることが示唆されている（ただしこのレビューでは、ヒト胎児でも同様の生殖影響を引き起こすかどうかは不明と記載されている）。また、体の中での相互作用については、肝毒性物質（チオアセトアミド）を投与した後に DEHP（25,000 ppm）を混餌投与すると、血液・肝臓・精巣中の DEHP 濃度が同程度にも関わらず、精巣毒性が増強される（精巣重量及び精子数減少、精子運動性低下、精子の形態異常増加）こと等が報告されている（参照 131）。

以上のような膨大なデータを踏まえ、DEHP の生殖毒性について、EU（参照 5）では理事会指令 67/548/EEC に従い、以下の通り分類している。雌雄ラット、マウスに対する生殖影響のデータがあること、複数の動物種（ラット、マウス、フェレット、ハムスター）で精巣毒性が示されていること、精巣影響への感受性は発達段階にある若いラットで高いことから、ヒトでこれらの影響が生じる可能性を支持する十分な証拠があるとして Category2; R60（受胎能力を害するおそれがある）、また、ラット、マウスを用いた適切な試験において母動物に毒性を生じない用量での発生毒性が示されていることから Category2; R61（胎児に有害であるおそれがある）とした。この他、ラットにおいて経口投与された DEHP が母乳へ移行し、哺乳している児動物に悪影響を及ぼすとの報告があること等から、授乳中の影響についても記載されている。

NTP の Center for Evaluation of Risks to Human Reproduction（CERHR）はモノグラフ（参照 132）において、ヒトについては結論を導くには不充分なデ

ータしかないが実験動物については有害な影響を及ぼす明確な証拠があり、ヒトの生殖、発生に恐らく影響し得るだろう、としている。そして、CERHR の専門家委員会と NTP が、1 歳未満の新生児の生殖器系の発達については DEHP 曝露による影響の懸念ありとし、1 歳以上の男児及び、妊娠中に医療目的以外で DEHP に曝露された母親を持つ男児の生殖器系の発達については DEHP 曝露によるある程度の（some）影響の懸念ありとすることで合意したことが記載されている。

⑦ 遺伝毒性試験

ATSDR（参照 7）及び EU（参照 5）に記載されている DEHP の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験結果をまとめたものを表 48 及び表 49 に示す。

DEHP の遺伝毒性について、WHO 飲料水水質ガイドライン（参照 8）には、様々な *in vitro*、*in vivo* 試験において、染色体異数性及び細胞形質転換の誘発を除き、DEHP が遺伝毒性を示すという証拠は得られていない、と記載されている。

EU（参照 5）は、DEHP は細胞形質転換、細胞の増殖及び異数性を誘発したが、これらの試験系は発がんプロモーターやペルオキシソーム増殖因子のような非遺伝毒性物質に対しても敏感に反応すること、また陽性、陰性の結果全体を総合してみると、DEHP は変異原ではないと考えられる、としている。

ATSDR（参照 5）も同様に、短期遺伝毒性試験結果の大部分は陰性あるいは擬陽性であり、これらの証拠の重み付け等から、DEHP は核 DNA の傷害を誘発せず、変異原や発がんイニシエーターというよりむしろマイトジェンや発がんプロモーターであり、エピジェネティックな毒性物質として捉えるのが適切であるとしている。

a. *in vitro* 試験

細菌を用いた *in vitro* の変異原性試験は陰性であり、*in vitro* 哺乳類細胞系での DNA 鎖切断、姉妹染色分体交換、染色体異常、小核あるいは多核を調べる試験で遺伝毒性を示す証拠は得られていない。一方、真核生物を用いた *in vitro* 試験で異数性が、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で細胞形質転換が見られている。

表 48　DEHP *in vitro* 遺伝毒性試験結果（参照 5、7 を改変）

試験	対象	結果		著者
		代謝活性化なし	代謝活性化あり	
原核生物：				
復帰突然変異	*Salmonella typhimurium*	－	－	Astill et al. 1986 Barber et al. 1987 Tennant et al. 1987
	S. typhimurium TA97	－	－	Baker and Bonin (1985) Matsushima et al. (1985)

	S. typhimurium TA98	－	－	Sato et al. 1994 Kozumbo et al. 1982 Yoshikawa et al. 1983 Warren et al. (1982) Kirby et al. 1983 Rexroat and Probst (1985) DiVincenzo et al. (1985) CMA (1982d) Agarwal et al. (1985a) Zeiger et al. (1982、1985a、1985b) Baker and Bonin (1985) Matsushima et al. (1985) Seed 1982
	S. typhimurium TA100	－	－	Kozumbo et al. 1982 Yoshikawa et al. 1983 Warren et al. (1982) Kirby et al. 1983 Rexroat and Probst (1985) DiVincenzo et al. (1985) CMA (1982d) Agarwal et al. (1985a) Zeiger et al. (1982、1985a、1985b) Baker and Bonin (1985) Matsushima et al. (1985) Seed 1982
			(+)	Tomita et al. 1982b
	S. typhimurium TA102	－	－	Schmezer et al. 1988 Jung et al. (1992) Baker and Bonin (1985) Matsushima et al. (1985)
復帰突然変異	*S. typhimurium* TA1535	－	－	Kirby et al. 1983 Rexroat and Probst (1985) DiVincenzo et al. (1985) CMA (1982d) Agarwal et al. (1985a) Zeiger et al. (1982、1985a、1985b)
	S. typhimurium TA1537	－	－	Kirby et al. 1983 Rexroat and Probst (1985) DiVincenzo et al. (1985) CMA (1982d) Agarwal et al.(1985a) Zeiger et al. (1982、1985a、1985b)
	S. typhimurium TA1538	－	－	Kirby et al. 1983 Rexroat and Probst (1985) DiVincenzo et al. (1985) CMA (1982d)
	S. typhimurium TM677	－		Liber (1985)
	Escherichia coli WP2UVRA	－	－	Yoshikawa et al. 1983
	E. coli WP2UVRA$^+$	－	－	Yoshikawa et al. 1983
	E. coli PQ37	－	－	Sato et al. 1994

DNA 損傷	*Bacillus subtilis* H17（rec^{+}）	－	－	Tomita et al. 1982b
	Bacillus subtilis M45（rec^{-}）	－	－	Tomita et al. 1982b
真核生物：				
遺伝子突然変異	*Saccharomyces cerevisae* XV185-14C、D7、RM52、D6、D5、D6-1	－	－	Parry et al. 1985
	S. cerevisiae PV-1、PV-2、PV-3	－		Inge-Vechtomov et al. (1985)
	S. cerevisiae D7	－		Arni (1985)
	S. cerevisiae XV185-14C、RM52	＋[*1]		Mehta and van Borstel (1985)
	Schizosaccharomyces pombe P1	－	－	Parry et al. 1985
	Schizosaccharomyces pombe P1	＋[*2]		Loprieno et al. (1985)
遺伝子変換	*S. cerevisiae* JD1、D7-144、D7	－	－	Parry et al. 1985
有糸分裂異数性	*S. cerevisiae* D61M、D6	＋	＋	Parry et al. 1985
体細胞乗換え（mitotic segregation）	*S. cerevisiae* D61M、D6	－	－	Parry et al. 1985
	Aspergillus niger (P1)	－	Not specified	Parry et al. 1985
哺乳類細胞：				
変異原性	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	－	－	Astill et al. 1986 Garner & Campbell (1985)
変異原性	マウスリンパ腫細胞	－	－	Kirby et al. 1983 Tennant et al. 1987
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	inconclusive	－	Amacher and Turner (1985)
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y）	NA	(＋)	Ashby et al. 1985
	マウス胚細胞（Balb/c-3T3）	－		Matthews et al. (1985)
	チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1-BH4）	－		CMA (1985)
	ヒトリンパ芽球（TK6、AHH-1）	－		Crespi et al. (1985)
	CHO細胞（HGPRT遺伝子）	NS	（＋）[*3]	Astill et al. 1986
マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$、L5178Y clone 372$^{+/+}$）	－		Styles et al. (1985)
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	－		Nuodex (1981d) Kirby et al. (1983) Myhr et al. (1985)
	マウスリンパ腫細胞（L5178Y TK$^{+/-}$）	－	＋	Oberly et al. (1985)
DNA 損傷	ラット肝細胞	NA	－	Schmezer et al. 1988

	ラット肝細胞	−		Bradley (1985)
	ハムスター肝細胞	NA	−	Schmezer et al. 1988
	CHO 細胞	−		Douglas et al. (1985, 1986)
	シリアハムスター胚（SHE）細胞	±*4		Hatch and Anderson (1985)
	HeLa細胞	＋*5	−	Park & Choi (2007)（参照 151）
DNA 修復	ヒト肝細胞	NA	−	Butterworth et al. 1984
	マウス肝細胞	NA	−	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ラット肝細胞	NA	−	Butterworth 1984 Hodgson et al. 1982 Kornbrust et al. 1984 Probst and Hill 1985
	V79細胞	NA	−	Kornbrust et al. 1984
不定期DNA合成	ラット肝細胞	NA	−	Astill et al. 1986 Probst and Hill (1985) Butterworth et al. 1984、1989 Kornbrust et al. 1984 Williams et al. (1985) Nuodex (1981e)
	マウス肝細胞	NA	−	Smith-Oliver & Butterworth 1987
	ヒト肝細胞	NA	−	Butterworth et al. 1984、1989
選択的DNA増幅	CH SV40-変換肝細胞	NA	−	Schmezer et al. 1988
DNA 結合	ラット肝細胞	NA	−	Gupta et al. 1985
姉妹染色分体交換	CHO細胞	NA	−	Abe & Sasaki 1977 Phillips et al. 1982 Tennant et al. 1987
	CHO細胞	−		Douglas et al. (1985, 1986)
	ラット肝細胞（RL4）	NA	−	Priston & Dean 1985
	ヒト末梢リンパ球	−		Obe et al. (1985)
染色体異常	ヒト肝細胞	NA	−	Turner et al. 1974
	ヒト白血球	NA	−	Stenchever et al. 1976
	ヒト胎児肺細胞（異数性）	NA	−	Stenchever et al. 1976
	ラット肝細胞（RL4）（倍数性）	NA	−	Priston & Dean 1985 Shell 1983
	CHO細胞	NA	−	Tennant et al. 1987 Phillips et al. 1982
	CHO細胞	−		Gulati et al. (1985、1989)
	チャイニーズハムスター肝（CH1-L）細胞	＋	NS	Parry et al. (1984) Parry (1985)
	チャイニーズハムスター肺線維芽（CHL）細胞	−		Ishidate and Sofuni (1985)
	SHE細胞	−	＋	Tsutsui et al. (1993)
小核試験	CHO細胞	−		Douglas et al. (1985、1986)
細胞形質転換	CHO細胞	NS	＋	Sanner & Rivedal 1985
	マウスJB6表皮細胞	NA	＋	Diwan et al. 1985

	マウスC3H/10T1/2線維芽細胞	NA	－	Sanchez et al. 1987 Lawrence & McGregor (1985)
	マウス胚細胞（Balb/c-3T3）	－		Matthews et al. (1985)
	マウス（Balb/c-3T3）(clone A31 cells)	＋	－	Nuodex (1981f)
	SHE細胞	NA	－	Astill et al. 1986
	SHE細胞	NA	＋	Mikalsen et al.1990
	SHE細胞	NS	＋	Jones et al. (1988) Sanner et al. (1991) Barrett and Lamb (1985) Sanner & Rivedal 1985 Mikalsen and Sanner (1993)
	ラット気管上皮細胞	＋		Steele et al. (1989)
ギャップ結合細胞間コミュニケーション	チャイニーズハムスター線維芽細胞	NS	－	Kornbrust et al. 1984
	チャイニーズハムスター線維芽細胞	NS	＋	Malcolm & Mills 1989 Mills 1989

NS; 詳細不明（not specified）、NA; 哺乳類細胞培養には適用できない（not applicable to mammalian cell cultures）

*1; 著者らによる判断。EU（参照 5）には用量-反応関係がないため"equivocal"との記載あり。

*2; 連続する 3 用量群で突然変異の頻度が 3 倍に増加したが、2 回目の試験では認められなかったため、EU（参照 5）には"equivocal"と記載されている。

*3; 原著には「擬陽性（false positive）」と記載されている。

*4; 最初の試験では陰性、2 回目の試験では 2 高用量群で陽性であることから、EU（参照 5）には"equivocal"と記載されている。

*5; IC_{50} 以上の濃度では陽性だがそれ以下の濃度では陰性。

b. *in vivo* 試験

ラット肝臓において DNA との結合が 1 試験で見られたが、別の試験では見られず、小核試験は陰性であった。DEHP 曝露直後、細胞分裂増加に伴い DNA 合成が増加し、四倍体核の増加が見られた。マウス優性致死試験の一部が陽性であった。

表 49　DEHP *in vivo* 遺伝毒性試験結果（参照 5、7 を改変）

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
小核	ラット骨髄	－	Putman et al. 1983
	マウス骨髄	－	Astill et al. 1986
	マウス末梢血	－	Douglas et al. 1986
	ラット肝	－	Suzuki et al. 2005（参照 133）
	ラット末梢血	－	Suzuki et al. 2005（参照 133）
染色体異常（分裂指数）	ラット骨髄	－	Putman et al. 1983
染色体異常	ヒト白血球	－*1	Thiess and Fleig 1978
	ハムスター胚細胞	＋	Tomita et al. 1982b
細胞形質転換	ハムスター胚細胞	＋	Tomita et al. 1982b
DNA 結合	ラット肝	＋	Albro et al. 1982a

	ラット肝	－	Gupta et al. 1985 Lutz 1986 Von Däniken et al. 1984
DNA 修復	ラット肝	－	Butterworth et al. 1984 Cattley et al. 1988 Kornbrust et al. 1984
		＋	Hayashi et al. 1998
	マウス肝	－	Smith-Oliver & Butterworth 1987
DNA 損傷	ラット肝	－	Butterworth et al. 1984 Elliott and Elcombe 1985 Tamura et al. 1991
	ヒト白血球	＋	Anderson et al. 1999
	ラット肝	－	Cattley and Glover 1993
		＋	Takagi et al. 1990
DNA 切断	ラット肝	－	Pogribny et al. 2008
DNA 合成 （四倍体核）	ラット肝	＋	Ahmed et al. 1989
DNA 付加体形成	マウス肝（胆汁）	＋	Boerrigter et al.2007
変異原性	guanine phosphoribosyltransferase (gpt) delta ラット肝	－	Kanki et al. 2005（参照152）
	*lacZ*遺伝子改変マウス肝	＋	Boerrigter 2004（参照134）
	*lacZ*遺伝子改変マウス腎	－	Boerrigter 2004（参照134）
	*lacZ*遺伝子改変マウス脾臓	－	Boerrigter 2004（参照134）
Initiation/promotion （promotion 作用）	ラット腎	＋	Kurokawa et al. 1982
優性致死	マウス	－	Rushbrook et al. 1982 Hamano et al. (1979) Nuodex (1981b)
優性致死	マウス	＋	Autian 1982 Singh et al. 1974
伴性劣性致死	ショウジョウバエ	－	Yoon et al. 1985 Zimmering et al. (1989)

*1; EU(参照 5)に、調査数（10 人）が少なく曝露レベルが低い（0.0006～0.01 ppm）ためヒトの遺伝毒性の評価に用いるには不適と考えられると記載されている。

（3）ヒトへの影響

ヒトへの急性影響については、Shaffer ら（参照 35）が、DEHP を 5 g あるいは 10 g 嚥下した男性 2 人の内、10 g を摂取したヒトで軽度の腹痛と下痢が認められたが、5 g を摂取したヒトでは症状は認められなかったことを報告している。

慢性影響については、吸入曝露による肺傷害の可能性を示唆する症例報告がある。Roth ら（参照 135）は、DEHP を含むポリ塩化ビニル（PVC）チューブを用いた人工呼吸システムを使用した早産の新生児 3 人について、吸入曝露量は 1～4, 200 μg/時と推定されること、肺硝子膜症と似た肺傷害を発症し、内 1 人が生後 14 日目に死亡したこと、死亡した児の肺組織から DEHP が検出されたことを報告し、DEHP 曝露がこれらの肺傷害の原因である可能性を指摘している。また、DEHP

を含むフタル酸エステル類に吸入曝露された労働者での神経症状を報告した疫学研究がいくつかあるが、これらには、適切な対照群が設定されておらず被験者数も少ない、試験に関する記載が不適切、DEHP 以外の物質に混合曝露されている等の問題があるため、DEHP の神経毒性を評価するには相応しくないと記載されている（参照 5）。

Thiess ら（参照 136;参照 5 より）は、バックグラウンド濃度が 0.001～0.004 ppm（反応器周辺では 0.01 ppm まで上昇）の DEHP 製造工場で平均 12 年間（4 ヶ月～35 年）曝露された労働者 101 人（男性 97 人、女性 4 人）を対象とした疫学研究において、血中脂質や血液検査で通常調べられる項目の異常、疾病への影響等は見られず、曝露男性を父親にもつ子供 58 人にも異常は観察されなかったことを報告している。しかし EU は、この試験は曝露濃度が低く、また対照群を設定していないため、評価に用いるには不適切としている（参照 5）。Thiess らはさらに、3 ヶ月～24 年間 DEHP に曝露された（濃度不明）労働者 221 人を対象とした疫学研究も行い、8 例が死亡し（国全体での死亡期待値は 17.0）、その内、膵臓癌及び膀胱乳頭腫が各 1 例認められたことを報告している（参照 137 ; 参照 5 より）。しかし EU はこの試験についても、コホートのサイズが小さく追跡期間が短い（平均 11.5 年）こと、曝露濃度が低いこと等から、評価に用いるには不適切としており（参照 5）、EPA/IRIS（参照 3）も同様の見解である。

この他、プラスチック工場で PVC 等に職業曝露された症例 148 人（対照 315 人）へのアンケート調査で、PVC 曝露群に精巣癌のリスク増加が観察され、著者らはこのリスク増加と DEHP 等のフタレート類への曝露が関連する可能性について触れている（参照 138）。

DEHP、DBP（di-n-butyl phthalate）を可塑剤として使用しているポリ塩化ビニルのフローリング製造工場の男性労働者 74 人から尿、血液を採取し、対照群である建設会社の男性労働者 63 人（年齢、喫煙状況でマッチング）のサンプルと比較する試験が中国で実施された（参照 139）。曝露群では対照群に比べ、尿中の MEHP 濃度が高く（$p<0.001$）、血清遊離テストステロン濃度が低かった（$p<0.05$）が、血清 FSH、LH、エストラジオール濃度には曝露群と対照群で有意差は認められなかった。また、曝露群における尿中 MEHP 濃度と血清遊離テストステロン濃度との間には負の相関が見られた（対照群では見られず）。なお、この試験ではモノ-n-ブチルフタレート（MBP)についても MEHP と同様の結果が得られている。

尿中の DEHP 代謝物濃度を測定し、様々なエンドポイントとの相関を調べる疫学研究が複数、実施されている。2～36 ヶ月齢の男児 134 人を対象に、AGD を体重で除して標準化した指標と、出産前の母親の尿中に測定されたフタレート類のモノエステル代謝物 9 物質の濃度との相関関係を回帰分析した試験では、モノ-n-ブチルフタレート等について負の相関が見られたが、DEHP の代謝物である MEHP、代謝物 VI、IX との相関は見られなかったことが報告されている（参照 140）。正常に妊娠した 283 人の母親を対象に、出産の平均 12.2 週間前に採取した尿中の DEHP 代謝物濃度と妊娠期間との関連を調べたアメリカのコホート研究では、DEHP 代謝物濃度が 75 パーセンタイルの群の妊娠期間は 25 パーセンタイルの群に比べて約 2 日長い

こと、尿中の MEHP 及び代謝物VIの濃度は帝王切開の増加、41 週以降での出産の増加、早産の減少と関連することが報告された（参照 141）。また、不妊を調べるために精液の検査に訪れた男性 379 人において、尿中の MEHP 濃度と精子の DNA 損傷の間に相関関係が見られたとするアメリカの報告（参照 142）、不妊症の疑いがあり病院を受診したカップルの男性 425 人の尿中 MEHP 濃度と血中のテストステロン、エストラジール濃度との間に逆相関が見られたとの報告（参照 143）がある。一方、不妊症の疑いがある男性 463 人の尿中の DEHP 代謝物（MEHP、代謝物VI及びIX）濃度と精子の濃度、運動性、形態との間には相関関係は見られなかったとの報告もある（参照 144）。

不妊症の疑いがあり病院を受診したカップルの男性 408 人について尿中の DEHP 代謝物、血液中の甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定し、関連を統計解析したアメリカの試験では、血中の遊離チロキシン（T4）、トリヨードチロニン（T3）濃度と尿中 MEHP 濃度との間に逆相関関係（ただし甲状腺ホルモン濃度はある時点でプラトーに達するため、直線関係ではない）が見られることが報告されている（参照 145）。

さらに、精液中の DEHP 濃度を測定して生殖影響との関連を調べたインドの疫学研究では、産婦人科を訪れた男性 300 人を妻の妊娠状況や受胎障害の診断に基づき受胎可能群（100 人）と不妊群（200 人）に分け、精液中の DEHP 濃度及び精子の状態を調べた結果、DEHP 濃度は不妊群で高く、精子の濃度及び運動性とは負の相関、精子の活性酸素種、DNA 断片化等とは正の相関関係にあることが報告されている（参照 146）。

この他、子宮内膜症があり不妊の女性 49 人（症例）と年齢、体格をマッチングさせた対照 2 群、すなわち子宮内膜症以外の婦人科疾患があり不妊の女性 38 人（対照Ⅰ）及び子宮内膜症他の婦人科疾患がなく妊娠可能なことが判明している女性 21 人（対照Ⅱ）から血液を採取し、フタレート類の濃度を調査する症例対照研究がインドで行われており、対照Ⅰ群（0.50 μg/mL）及び対照Ⅱ群（0.45 μg/mL）に比べて症例群（2.44 μg/mL）の DEHP 濃度が高く（$p<0.0014$）、子宮内膜症の重症度と血中 DEHP 濃度に相関関係が見られた（$r=0.44$）ことが報告されている（参照 147）。一方、子宮線維症で外科的閉経手術を受けた女性 15 人（症例）と健康な女性 20 人（対照）とで血清中 DEHP、MEHP 濃度を比較した結果、症例群の血清中 DEHP、MEHP 濃度は対照群に比べて低かった（$p<0.004$）との報告もある（参照 148）。

なお、動物で DEHP 曝露による肝臓影響への関与が疑われているペルオキシソーム増殖について、EU（参照 5）は、ヒトでは DEHP 曝露とペルオキシソーム増殖の関連についてのデータは得られていないが、ペルオキシソーム増殖因子（脂質低下薬等）を用いた試験においてヒトのペルオキシソーム増殖に対する感受性が示唆されなかったことに触れている。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）（参照 6）

グループ 3：ヒトに対する発がん性に関して分類できない（not classifiable as to its carcinogenicity to humans）

フタル酸ジ-2-エチルヘキシル（DEHP）は、実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるがヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。

DEHP のヒトでの発がん性データとしては、DEHP 製造工場労働者についての小規模な研究が１つあるが、過剰発がんリスクを検出するには不備の多い研究であった。この試験では過剰がん死亡は認められなかった。

マウス、ラットを用いた混餌投与による発がん性試験では、肝細胞腫瘍が両方の種において一貫して生じた。肝臓に癌を生じやすいマウスを用いた initiation/promotion 試験において、DEHP は肝細胞腫瘍の発生頻度を上昇させたが、ラット及びハムスターでは一般的にプロモーション作用は見られず、イニシエーション作用はマウス、ラットどちらの肝臓でもみられなかった。

IARC は、ヒトに対する DEHP の発がん性を総合的に判定するにあたり、次のような事柄を考慮した：（a）DEHP はペルオキシソーム増殖等の非 DNA 反応性のメカニズムにより、ラット及びマウスにおいて肝腫瘍を生じる；（b）ラット及びマウスを用いた DEHP の発がん性試験の条件下でペルオキシソーム増殖及び肝細胞増殖は証明されている；及び（c）ヒト培養肝細胞の DEHP 曝露でも、DEHP に曝露されたヒト以外の霊長類の肝臓においても、ペルオキシソーム増殖は報告されていない。それ故、DEHP がラット及びマウスにおいて肝細胞腫瘍の発生頻度を上昇させるメカニズムは、ヒトには当てはまらない。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）（参照 4）

DEHP によりラットで生じる精巣萎縮は年齢に依存した反応であり、若いラットはより感受性が高い。雄成熟ラットでの精巣の損傷は、DEHP と共にテストステロンを投与すると予防されるようである。DEHP の代謝物質の１つである MEHP が、ラットを用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験で精巣に影響を及ぼす活性代謝物質のようである。

DEHP 等のフタル酸エステル類によるラット、マウスでの肝発がんの前には、肝細胞ペルオキシソームが増殖する。ペルオキシソーム増殖機構については多くの示唆があるが、未だ解明されていない。

JECFA（参照 4）は入手可能な全情報をレビューした結果、毒性学的に許容される代わりの可塑剤、あるいは DEHP 含有プラスチック材の代替品の使用により、人の食品経由の DEHP への曝露を可能な限り低いレベルまで削減すべきであることを、繰り返して勧告する。

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 8）および第 3 版根拠文書（参照 9）

経口急性毒性は低い。短期毒性試験で見られる最も顕著な影響は、ペルオキシソームの酵素活性の増加と病理組織学的変化によって示される、肝臓のペルオキシソ

ームの増加である。得られている情報から、この増加に対する感受性はヒトを含む霊長類ではげっ歯類より低いことが示されている。長期経口発がん性試験では、ラット及びマウスで肝細胞癌が認められた。DEHP とその代謝物質は、様々な *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、染色体異数性及び細胞形質転換誘発以外の遺伝毒性の証拠を示していない。

遺伝毒性の証拠がなく、肝細胞癌発症と肝ペルオキシソームの持続的な増殖との関連が示唆されていることから、ラット肝臓におけるペルオキシソーム増殖を調べた試験（参照 38）で得られた最小の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に基づき、種差及び個人差に対する不確実係数として 100 を用いると、TDI として 25 μg/kg 体重が得られる。成人の体重を 60 kg、1 日当たりの飲水量を 2 L、TDI の飲料水に対する配分率を 1%とすると、ガイドライン値は 0.008 mg/L となる。検出限界は GC/MS（ガスクロマトグラフィ／質量分析法）により 0.1 μg/L。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 3）

EPA/IRISでは、化学物質の評価を、TDIに相当する経口参照用量（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

EPA/IRIS による経口 RfD 算出（参照 3）

臨界影響	用量	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
肝臓相対重量の増加 モルモット亜慢性～慢性経口試験 （参照 48）	NOAEL: なし LOAEL: 飼料中濃度 0.04% （19 mg/kg 体重/日）	1,000*	1	2×10^{-2} mg/kg 体重/日

* 10（種差）×10（高感受性ヒト集団保護のため）×10（モルモットの曝露期間は亜慢性試験より長いが生涯より短かったことと、認められた影響が最小の有害性と考えられることを合わせて）

② 発がん性

a. 発がん性分類

EPA は、DEHP を経口投与された雌雄のラット及びマウスにおいて有意な、かつ用量依存的な肝腫瘍の増加が見られたことから、DEHP をグループ B2（ヒトに対しておそらく発がん性あり：probable human carcinogen）に分類した。

・ヒトでの発がん性データ

DEHP 製造労働者の死亡率研究（参照 136、137）があるが、曝露濃度が明らかでないなど、因果関係の立証には不十分である。

・動物での発がん性データ

NTP（参照 45）の試験等で十分な証拠（ラット及びマウスの雌雄で肝腫瘍を有意かつ用量依存的に増加させる）が得られている。

b. 経口曝露によるリスク評価

EPA は、NTP（参照 45）による雄 B6C3F$_1$ 系マウスの DEHP 混餌投与[13]試験における肝細胞癌及び腺腫に基づき用量-反応評価を行った。経口傾斜係数は 1.4×10^{-2} (mg/kg 体重/日)$^{-1}$ と算出された[14]。この値に基づき、成人体重を 70 kg、一日の飲水量を 2 L と仮定して、飲料水ユニットリスクを算出したところ、4.0×10^{-7} となる[15]。また、この値に基づき、摂取したときに一定の発がんリスクレベルとなる飲料水中の濃度を算出すると、下表のようになる。

・経口傾斜係数（Oral Slope Factor）： 1.4×10^{-2} (mg/kg 体重/日)$^{-1}$

・飲料水ユニットリスク： 4.0×10^{-7} (μg/L)$^{-1}$

・リスクレベルと飲料水中濃度（外挿法：線形多段階法、過剰リスク）

リスクレベル	濃度
10^{-4} （1/10,000）	300 μg/L
10^{-5} （1/100,000）	30 μg/L
10^{-6} （1/1,000,000）	3 μg/L

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価 （参照 1）

DEHP は IARC（2000）では Group 3（ヒト発がん性物質として分類できない）に分類されている。現行の設定値は、Morton （1979）の 7 日間混餌投与実験の無毒性量 2.5 mg/kg/day、不確実係数 100 を用いて TDI を 250 μg/kg/day[16]と設定して算出された。げっ歯類に特有に認められるペルオキシソーム増殖作用に起因する変化を無毒性量設定の根拠としていることから、この値から TDI を設定することは不適切である。

比較的低い投与量域での生殖発生毒性が二つの生殖発生毒性試験に関する論文（Lamb et al., 1987; Tyl et al., 1988）において明確な LOAEL 及び NOAEL が記載されている。示されている[17]。Lamb et al. （1987）は雌雄の CD-1 マウスに 0.01, 0.1, 0.3%の DEHP を含む飼料を与えて交配実験を行ったところ、0.1%投与群で出産回数、母体当たりの出産生児数及び生児出産率の低下を認めたことから、LOAEL

---

[13] 測定された摂餌量には実際に摂餌された量の他に廃棄やこぼれたものがかなり含まれていたため、餌中濃度からの換算の際、標準的な摂餌量の 13%マウス体重を用いた。

[14] 〔体重$^{0.75}$〕を用いてマウスからヒト等量（HED）へ変換したデータを用い、ベンチマークドース法で多段階モデルを用いて BMDL$_{10}$ を推定し、この値から直線外挿法により過剰発がんリスクを推定したと考えられる。

[15] この試験では雌雄のマウス、ラットが用いられており、雄マウス以外でも肝腫瘍の増加が認められている。雌マウスの SF; 1.02×10^{-2} mg/kg 体重/日、雄ラットの SF; 3.2×10^{-3} mg/kg 体重/日、雌ラットの SF; 4.5×10^{-3} mg/kg 体重/日。

[16] 計算からは 25 μg/kg/day の誤りと思われる。

[17] 「示されている」は前の文と重複しており、誤記と思われる。

は 144 mg/kg/day （0.1 %）、NOAEL は 14 mg/kg/day （0.01%）としている。また、Tyl ら（1988）は、CD-1 マウスの妊娠 0-17 日に 0.025, 0.05, 0.1, 0.15%の DEHP を含む飼料を与えたとき、0.05%（91 mg/kg/day）以上の投与量で形態異常胎児の増加が認められことから、LOAEL は 91 mg/kg/day（0.05%）, NOAEL は 44 mg/kg/day （0.025%）としている。

Poon et al.（1997）は雌雄各 10 匹の SD 系ラット（体重 105-130 g）に 5, 50, 500, 5000 ppm の DEHP を含む飼料を 13 週間与えたところ、500 ppm 以上の投与量で雄ラットにおいて精巣セルトリ細胞空砲化[18]の発生頻度が増加することから、LOAEL は 37.6 mg/kg/day （500 ppm）、NOEL は 3.7 mg/kg/day （50 ppm）としている。

生殖発生の有害影響を指標とすると、Lamb ら（1987）の結果から NOAEL は 14 mg/kg/day となり、また、精巣の病理組織学的変化を指標としたときの NOAEL は Poon ら（1997）の結果から 3.7 mg/kg/day となる。これらの値に不確実係数 100（種差：10、個体差：10）を用い、当面の TDI が 40-140 μg/kg/day と設定された（厚生省、2000）。

TDI 40 μg/kg/day を基に、DEHP の主要摂取経路は食品である（Kavlock et al., 2002）ことから寄与率を 10%、ヒトの 1 日摂水量を 2 L とし、評価値を 40 μg/kg × 50 kg × 0.1 ÷ 2L = 100 μg/L とすることが妥当と考えられる。

[18] 「空胞変性」の誤記と思われる。

３．曝露状況

DEHP の主要摂取経路は食品である（参照 1、149）。

食品包装材中の最低 DEHP 濃度は、プラスチック材を可塑化する DEHP の効果に左右されると言われている。技術的に最適な DEHP 濃度は、プラスチック材の重量の 20～50%の範囲内である。食品への DEHP の移行濃度は、包装材中の DEHP 濃度や、食品の組成及び包装された食品の加工・保存時の時間や温度といった因子に影響される。DEHP は脂質への溶解性が極めて高いことから、いくつかの国では、DEHP を含む包装材は水の含有量の高い食品（油が多くない食品）に限って使用されている（参照 4）。

平成 19 年度水道統計（参照 150）におけるフタル酸ジ（２－エチルヘキシル）の水道水の検出状況（表 50）は、原水において、最高検出値は、水道法水質管理目標値（0.1 mg/L）の 20%超過～30%以下で 1 箇所見られ、また 10%超過～20%以下が 2 箇所に見られたが、それ以外（1,460/1,463 地点）はすべて水質管理目標値の 10%以下であった。一方、浄水においては、最高検出値は、水質管理目標値の 10%超過～20%以下で 3 箇所みられたが、それ以外（1,425/1,428 地点）は全て、水質管理目標値の 10%以下であった。

表 50　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 150）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90%超過 100%以下	100%超過
			～0.010 mg/L	～0.020 mg/L	～0.030 mg/L	～0.040 mg/L	～0.050 mg/L	～0.060 mg/L	～0.070 mg/L	～0.080 mg/L	～0.090 mg/L	～0.100 mg/L	0.101～ mg/L
原水	全体	1,463	1,460	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	460	458	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	167	167	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	691	690	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	145	145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	1,428	1,425	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	307	307	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	107	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	708	707	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	306	304	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

ヒトにおいては、飲料水を介した DEHP 曝露の影響に関する研究は行われていない。DEHP はラットやマウスに生殖発生毒性を示すことから、DEHP 曝露とホルモンレベルや生殖器官等への影響を調べる疫学調査が行われている。尿や血中の DEHP の代謝物（MEHP）濃度とこれらのエンドポイントとの関連を示唆する結果も得られているが、全体として数が少なく、用量反応関係を明らかにできるようなものはない。

DEHP は原核生物に対する突然変異試験では陰性であり、哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験でも、形質転換試験以外は陰性である。*in vivo* の遺伝毒性試験では陰性と陽性が混交しているが、総合的にみると、DEHP は変異原ではないと考えられる。DEHP のヒトに対する発がん性については、労働環境からの経気道曝露と発がんの関係を調べた研究が存在するが、対象が少なく、有用なデータとはいえない。DEHP はラットおよびマウスに肝癌を誘導することが示されており、IARC は DEHP の実験動物に対する発がん性の証拠は十分であるとしている。しかし DEHP は、ペルオキシソーム増殖等の非 DNA 反応性のメカニズムにより肝腫瘍を生じるが、ヒトにおいては DEHP 曝露によりペルオキシソーム増殖を生じないと考えられるため、IARC は DEHP のヒトに対する発がん性について、分類できない（グループ 3）としている。

以上のことから、DEHP については耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断される。

DEHP は低濃度でラットに精巣毒性、生殖発生毒性を示すことが知られている。精巣毒性については Poon ら（参照 40）が、SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における DEHP（0、5、50、500、5,000 ppm）の 13 週間混餌投与試験において、500 ppm 以上の投与群雄ラットで精巣セルトリ細胞空胞変性の発生頻度が増加することから、LOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日（500 ppm）、NOAEL を 3.7 mg/kg 体重/日（50 ppm）としている。

生殖発生毒性については、妊娠中から授乳期にわたり DEHP 曝露を受けた児ラットの生殖系への影響を調べたいくつかの研究で、低濃度での影響が報告されている。Wolfe ら（参照 111）は三世代生殖発生毒性試験において、F_1 の 14 mg/kg 体重/日投与群で精巣形成不全、精細管委縮を報告しており、EU（参照 5）によりこの試験の NOAEL は 4.8 mg/kg 体重/日であると判断されている。Gray ら（参照 106）は、SD 系ラット（各投与群 13～14 匹）に DEHP（11、33、100、300 mg/kg 体重/日）を妊娠 8 日から授乳 17 日まで、あるいは生後 65 日まで強制経口投与し、11 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体や精巣の変性等、何らかの生殖影響を有する雄児動物の割合が増加することを報告している。さらに、Andrade 及び Grande のグループは、Wistar 系ラット（雌、各投与群 11～16 匹）に DEHP（0、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215、5、15、45、135、405 mg/kg 体重/日）を妊娠 6 日～授乳 21 日まで強制経口投与して児動物への影響を調べた一連の研究で、低濃度での影響を報告している。Andrade ら（参照 101）は 144±7 日齢の雄児ラットで、15 mg/kg 体重/日以上投与群で精子産生が対照群に比べて 19～25%減少し、停留精巣が 5、135、405 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例見られたことから、NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている。また、雄の幼若ラットへの影響について、15 mg/kg 体重/日以上投与群で包皮分離遅

延が見られ、5～135 mg/kg 体重/日投与群で 22 日齢における精巣重量が有意に増加していたことから、NOAEL を 1.215 mg/kg 体重/日としている（参照 102）。また、Grande ら（参照 100）は 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌ラットで膣開口の遅延が有意に見られることから NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としている。

以上をまとめると、精巣の病理組織学的変化を指標としたときの NOAEL は 3.7 mg/kg 体重/日となり、生殖発生への有害影響を指標とすると、Andrade ら（参照 101、102）の結果から NOAEL は 1.215 mg/kg 体重/日となる。

最も低い NOAEL である雄児動物の生殖発生への有害影響を指標としたときの 1.215 mg/kg 体重/日に、種差に関する不確実係数 10、個人差に関する不確実係数 10 を適用し、DEHP の耐容一日摂取量（TDI）を 0.012 mg/kg 体重/日と試算した。

表 51　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	用量（mg/kg 体重/日）	エンドポイント	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）
亜1	ラット SD 系	7 日間混餌投与	0、2.5、5、25（0、50、100、500 mg/kg 餌）	ﾍﾟﾙｵｷｼｿｰﾑ増殖（5-） 血清ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ低下（2.5-）	2.5[A]	5[A]
2	ラット SD 系 雌 10	4 週間経口投与（2 週間試験も実施）	0、300、1,000、3,000 mg/kg	肝重量増加、肝臓肥大、肝細胞肥大、近位尿細管の好酸性変化（300 mg/kg-） 副腎球状帯細胞空胞変性（1,000 mg/kg-） 体重減少、肝細胞壊死、副腎束状帯細胞肥大、腎臓の退色、拡張、腎盂の拡張、移行上皮過形成、下垂体重量減少、好酸性顆粒減少（3,000 mg/kg）		300 mg/kg
3	ラット SD 系 雌雄 10	13 週間混餌投与	雄: 0、0.4、3.7、37.6、375.2 雌: 0、0.4、4.2、42.2、419.3 (0、5、50、500、5,000 ppm)	肝肥大、ﾍﾟﾙｵｷｼｿｰﾑ増殖 甲状腺濾胞縮小、ｺﾛｲﾄﾞ密度低下(雄 375.2、雌 419.3) 赤血球数・Hb の減少、血清ｱﾙﾌﾞﾐﾝ･ｶﾘｳﾑ増加、血清ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ減少（375.2）	37.6[T、U]	375[T]
4	ラット Wistar 系 雌雄 4	3 日～9 か月間混餌投与	0、50、200、1,000	ﾍﾟﾙｵｷｼｿｰﾑ増殖(14 日間以上 50-) 肝細胞肥大 G6Pase 活性低下(28 日間以上 200-) 肝ﾘｿｿｰﾑ蓄積増加(9 か月間以上 200-)		50[T、U]
5	カニクイザル 2 歳未満	14 日間強制経口投与	0、500	肝臓・腎臓・精巣、血液･生化学検査結果への影響なし	500[T]	
6	マーモセット 雌雄 4	13 週間強制経口投与	0、100、500、2,500	肝臓・腎臓・膵臓等への影響なし	2,500[T]	
慢7	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 50	103 週間混餌投与	雄 : 0、672、1,325 雌 : 0、799、1,821 (0、3,000、6,000 ppm)	肝腫瘍増加(雄 672-、雌 799-) 腎臓の慢性炎症増加（1,325）	非腫瘍性変化：672[T]	非腫瘍性変化：1,325[T]（腎臓） 腫瘍性変化：672[T]（肝臓）、670[U]
8	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 60-70	104 週間混餌投与	雄:0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 雌:0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 (100、500、1,500、6,000 ppm)	腎重量低下(雄 98.5-、雌 1,458.2)、慢性進行性腎症の増加（雄 292.2-、雌 354.2-） 肝ﾍﾟﾙｵｷｼｿｰﾑ酵素活性増大(雄 98.5-、雌 116.8-)、肝腫瘍増加(雄 98.5-、雌 354.2-)	非腫瘍性変化：98.5~116.8 [A]、117[T]（肝臓、腎臓）、19[U] 腫瘍性変化：98[U]	非腫瘍性変化：98[U]、292[T]（肝臓）･354[T]（腎臓） 腫瘍性変化：292[U]、292～354[T]

9	ラット Sherman 系 雌雄 32	2 年間混餌投与	0、20、60、190～200（0、0.04、0.13、0.4%）	成長の遅れ、肝･腎重量増加(190) ただし対照群の高死亡率により信頼性が低い	60[T]（肝臓）	190[T]（肝臓）
10	ラット SD 系 雄	102 週間混餌投与	0、14、140、1,400（0、0.02、0.2、2%）	体重減少(2%) 肝薬物代謝酵素誘導(0.02%-)		140[T]
11	ラット F344 系 雌雄 50	103 週間混餌投与	雄：0、322、674 雌：0、394、774 (0、6,000、12,000 ppm)	肝細胞癌・腫瘍結節の増加(雄 674、雌 394-)、肝癌増加(雌 774) 肝臓の明細胞性細胞巣（雄 322-、雌 394-） 下垂体・甲状腺の腫瘍及び精巣間細胞腫の減少、下垂体肥大増加(674)		非腫瘍性変化：322[T]（肝臓） 腫瘍性変化：322[T]（肝臓）、320[U]
12	ラット F344 系 雌雄 50-80	104 週間混餌投与	雄: 0、5.8、28.9、146.6、789 雌: 0、7.3、36.1、181.7、938.5 (0、100、500、2,500、12,500 ppm)	体重低下、摂餌量低下(雄 789、雌 938.5) 肝重量増加(雄 146.6-、雌 181.7-) 腎重量増加(雄 146.6-) 肝ペルオキシソームの酵素活性増大(雄 146.6-、雌 181.7-)	36[T]（肝臓、腎臓） 28.9～36.1[U]（非腫瘍性変化）	147 [T]（肝臓、腎臓） 146.6～181.7[U]（非腫瘍性変化）
13	ラット SD 系 雄 60-180	159 週間混餌投与	0、30、95、300	肝･精巣腫瘍の増加(300)、精細管萎縮増加(300)	腫瘍性変化：95[A]（肝臓）	
14	モルモット 雌雄 22-24	1 年間混餌投与	0、19、64（0、0.04、0.13%）	肝重量増加（雌 19-）		19[E]
神 15	ラット F344 系 雌 8	単回、14 日間強制経口投与	単回：0、150、500、1,500、5,000 14 日間：0、50、150、500、1,500	機能観察総合評価（FOB）、自発運動測定で神経行動学的影響なし	単回：>5,000 14 日間：>1,500	
生 16	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 50	103 週間混餌投与	雄：0、672、1,325 雌：0、799、1,821 (0、3,000、6,000 ppm)	精細管変性増加(1,325)	672[T]	1,325[T]
17	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 60-70	104 週間混餌投与	雄:0、19.2、98.5、292.2、1,266.1 雌:0、23.8、116.8、354.2、1,458.2 (0、100、500、1,500、6,000 ppm)	精巣重量減少（98.5-） 精液過少症（1266.1） 子宮重量減少（1,458.2）	98.5[T、U]	292[T]
18	マウス CD-1 系	交配前 7 日間＋98 日間混餌投与	0、14、140、420 (0、0.01、0.1、0.3%)	妊娠なし(420) 出産率・生存児数・生児出生率・出生児体重の低下(140) 高用量曝露雌(420)と対照雄の交配: 妊娠不成立 高用量曝露雄(420)と対照雌の交配: 受精率・生児出生率・出生児体重の低下	14[M、T] 20[U]（児動物）、600[U]（母動物）	144[M]、140[T]

19	マウス CD-1 系 雌 24-30	妊娠 0～17 日混餌投与	0、44、91、191、292 (0、0.025、0.05、0.10、0.15%)	母動物体重減少(191-) 胎児外表奇形増加(91-) 胚吸収･死亡胎児増加、生存胎児数・生存胎児体重低下(191-)	NOEL: 44 [A]、44[U、T](児動物) 91[U] （母動物）	91[T]
20	マウス ICR 系 雌	妊娠 0～18 日混餌投与	0、70、190、400、830、2,200 (0、0.05、0.1、0.2、0.4、1.0%)	胎児死亡率増加(190-) 胎児体重減少(400-)、生存胎児での奇形増加(400)	70 [A] (児動物)、83[T]	170[T]
21	マウス C57BL/6 系 雌 10	妊娠 12～17 日強制経口投与	0、100、200、500	雄児動物の AGD 短縮、尿道下裂増加（100-）		100
22	マウス CD-1 系 雄雌 10 マウス CD-1 系 雄雌 10	交配前 4 週 ～ $F_1$9 週齢まで混餌投与	F_0 平均用量: 雄：0、15.59、46.53、142.08 雌：0、19.86、56.23、168.17 (0、0.01、0.03、0.09%)	出産児数、出生児の体重・性比に影響なし	雄 142.08 雌 168.17	
23			C(対照群):0 T(投与群):42～171(0.03%)	14 日齢の雌(T/T)体重減少。 出産児数、出生児の体重･性比に影響なし		
24	マウス CD-1 系 雌 28-29	F_0 妊娠 0～17 日混餌投与 F_2 出生まで観察	0、19、48、95 (0、0.01、0.025、0.05%)	出産 4～7 日後の体重減少傾向以外に母動物への影響なし 生後 1～4 日 F_1 死亡率増加･F_1 雌体重減少(95)	48[T] NOEL: 48[A] （母動物・児動物を併せて）	95[T]
25	ラット SD 系 雄 5	3 日齢単回強制経口投与	0、20、100、200、500	精巣での異常生殖細胞出現、精巣ｾﾙﾄﾘ細胞の増殖抑制(100-)	20[T、U]	100[T]
26	ラット SD 系 雄 7-10	1、2、3、6、12 週齢～5 日間強制経口投与	0、10、100、1,000、2,000	死亡(1-3 週齢 2,000) 精巣重量低下(1-6 週齢 1,000)、ｾﾙﾄﾘ細胞数減少(1 週齢 1,000)、精母細胞消失(2-3 週齢 1,000、6-12 週齢 1,000-)、精子細胞消失(6-12 週齢 1,000-) 1 週齢から曝露動物の生殖影響(受精率、着床数、胚吸収数)なし	100[T]	1,000[T]
27	ラット SD 系 雌 10	10 日間強制経口投与	0、500	血中ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ・ﾌﾟﾛｹﾞｽﾃﾛﾝ減少、血中 LH 増加傾向		500
29	ラット SD 系 雌 42	1～12 日間強制経口投与	0、2,000	発情周期の延長、血清ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ低下･血清 FSH 上昇による LH ｻｰｼﾞ消失に伴う無排卵		2,000[T]
30	ラット SD 系 雌 10	2 回/週で 26 週間経口投与	0、1,400	血清ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ・FSH 減少、下垂体の FSH・LH 減少、性周期異常（発情休止期延長）		

31	ラット SD 系 雌 10	2 週間、4 週間経口投与	0、300、1,000、3,000 mg/kg	卵巣間質細胞空胞変性（300 mg/kg-）、大きな閉鎖卵胞の増加（1,000 mg/kg-）、体重減少、不規則な性周期の増加、性周期延長、卵巣重量減少、子宮萎縮、黄体減少、薄い膣上皮（4 週間; 3,000 mg/kg）		300 mg/kg
32	ラット SD 系 雌 10	交配 2 週間前～妊娠 7 日経口投与	0、300、1,000、3,000 mg/kg	性周期延長（300 mg/kg-） 体重減少（1,000 mg/kg-） 不規則な性周期、妊娠率の低下（3,000 mg/kg-）		3,000 mg/kg
33	ラット LE 系 雄 7	14 日間（21、35 日齢～） 28 日間（21、62 日齢～） 強制経口投与	0、1、10、100、200	14 日間曝露：ﾗｲﾃﾞｨｯﾋ細胞の 17β-HSD 活性低下（35 日齢～のみ；10-）、ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ合成阻害（10-） 28 日間曝露：ﾗｲﾃﾞｨｯﾋ細胞 のﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ産生能、血清 LH・ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ増加（21 日齢～のみ；10-）	NOEL: 1 [A]	LOEL: 10 [A] 100[U]（非常に若いラット）
34	ラット LE 系 雌 7	妊娠 12～21 日、授乳 1～21 日強制経口投与	0、100	妊娠期曝露：21 日齢で血清テストステロン及び LH 低下 授乳期曝露：21 日齢で血清テストステロン低下		
35	ラット LE 系 雄 10	28 日間強制経口投与	0、10、500、750	体重増加、精細管重量増加、血清テストステロン濃度増加、包皮分離の早期完了（10） 体重減少、精巣重量減少、前立腺重量減少、血清テストステロン濃度減少、包皮分離の遅延（750）		
36	ラット SD 系 雌雄 10	13 週間混餌投与	雄:0、0.4、3.7、37.6、375.2 雌:0、0.4、4.2、42.2、419.3 (0、5、50、500、5,000 ppm)	軽度のｾﾙﾄﾘ細胞空胞変性(500-) 軽度～中等度の精細管萎縮(5,000)	3.7[T、U、M、A]	37.6[T、U]
37	ラット F344 系 雌雄 50	103 週間混餌投与	雄：0、322、674 雌：0、394、774 (0、6,000、12,000 ppm)	精巣間細胞腫の減少、精細管変性増加(674)		322[T]
38	ラット F344 系 雌雄 50-80	104 週間混餌投与	雄:0、5.8、28.9、146.6、789 雌:0、7.3、36.1、181.7、938.5 (0、100、500、2,500、12,500 ppm)	無精子症の増加(28.9-) 精巣重量の減少、脳下垂体の去勢細胞増加、精巣間細胞腫減少（789）	5.8[T] 28.9[U]	29 [T]
39	ラット F344 系 雌雄 24	雄:交配前 60 日間混餌投与 雌:無曝露	0、18、69、284、1,156	精巣・精巣上体・前立腺の重量の低下(284-) 1 腹あたり出生児数減少(1,156) 受精、出生児体重、胎児死亡率、出生児成長率への影響なし	69[U]	

40	ラット F344 系 雌 22-25	妊娠 0～20 日混餌投与	0、357、666、856、1,055 (0、0.5、1.0、1.5、2.0%)	母動物；肝重量増加(357-)、体重増加抑制(666-) 胎児；用量依存的な胚吸収･死亡胎児増加(有意差は 1,055 のみ)、体重減少(666-)	357 [A、T、U]（児動物）、357[U]（母動物）	666[T]
41	ラット LE 系 雌 6-9	妊娠 2～20 日強制経口投与	0、10、100、750	精巣テストステロン濃度増加、KITL・IGF-1 転写増加（10） ライディッヒ細胞集簇の増加（10-） 精巣重量減少、ライディッヒ細胞の数・体積減少（100-） 精巣テストステロン濃度減少、LIF 転写増加、INSL3・KITL 転写減少、AGD 短縮（750）		
42	ラット Wistar 系 雌 9-10	妊娠 6～15 日強制経口投与	0、40、200、1,000	母動物；肝･腎重量増加、子宮重量減少(1,000) 児動物；生存胎児数減少、胎児体重減少、骨格･軟組織の変異増加、奇形増加、骨化遅延増加(1,000)	200[T、U](児動物) 200[U]（母動物）	1,000[T](児動物)
43	ラット SD 系 雌 8	妊娠 11～21 日強制経口投与	0、10、100、500	精子の運動性減少（10-） 精子の濃度・生存率減少（10、500） AGD 短縮（100）		10
44	ラット LE 系	妊娠 1 日～出生後 21 日飲水投与	約 0、3.0～3.5、30～35 (0、32.5、325 μg/L)	児動物の精巣重量低下、精細管組織異常(3.0-)、ｾﾙﾄﾘ細胞空胞変性(30-)		3.5 [U]
45	ラット SD 系 雌 6-8	妊娠 3 日～出生後 21 日強制経口投与	0、375、750、1,500	(雄児動物のみ影響あり) AGD 短縮、停留精巣増加(750-) 乳輪/乳頭残留増加(375-) 包皮分離不全増加(1,500) 精巣/精巣上体/前立腺等重量低下，前立腺/精嚢形成不全，精子数減少，精巣/精巣上体/亀頭奇形，生殖行動異常		375 [T、U]
46	ラット Wistar 系 雌 11-16	妊娠 6 日～授乳 21 日強制経口投与	0、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215、5、15、45、135、405	雌児動物；三次閉鎖卵胞増加（405）		
47				雌児動物； 膣開口の遅延(15-) 1 日齢の肝重量増加（135-）	5[A]	15
48				雄児動物； 血清テストステロン濃度増加（0.045、0.405、405） 精子産生量減少（15-） 停留精巣（5、135、405） 精細管重量減少（405）	1.215[A]	5

49				雄成熟動物； 包皮分離遅延（15-） 22 日齢の精巣重量増加（5-135） 1 日齢で複数核の精原細胞出現・精原細胞変性、22 日例で分化した生殖細胞減少（135-） 13 日齢で乳頭残留、22 日齢の AGD 短縮（405）	1.215[A]	5
50	ラット SD 系 雌 13-14	妊娠 8 日～授乳 17 日あるいは生後 65 日齢強制経口投与	0、11、33、100、300	雄児動物及び雄成熟動物； 乳頭残留、精巣上体や精巣の変性等の何らかの生殖影響を有する割合の増加（11-） AGD 短縮、乳頭残留増加、精子数減少、生殖器（前立腺、精細管、LABC、精巣上体等）重量減少		11
51	ラット Wistar 系 雌雄 25	F_0；交配 73 日以上前から離乳まで混餌投与	0、113、340、1,088（0、1,000、3,000、9,000 ppm）	脾臓重量減少（113-） 胸腺重量減少（雄；340-、雌；1,088） 体重減少（1,088）		113[U]
52	ラット F344 系 雌 19-23	F_0 妊娠 0～20 日混餌投与 F_2 出生まで観察	0、164、313、573（0、0.25、0.5、1.0%）	母動物；摂餌量低下(313-)体重増加抑制（573） F_1；出生前死亡率増加(313-) 1 日齢の体重減少(573)	164[T]（児動物） NOEL: 164[A] (母動物・児動物を併せて)	313[T]（児動物）
53	ラット SD 系 雌雄 17	F_0交配 10 週間前～混餌投与 F_3 出生まで観察	F_0:0.12、0.78、2.4、7.9、23、77、592、775 F_1:0.09、0.48、1.4、4.9、14、48、391、543 F_2:0.1、0.47、1.4、4.8、14、46、359（1.5、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm）	精巣毒性・発生毒性： 小さな精巣、精巣形成不全（F_1、F_2; 300 ppm-）、精細管萎縮(F_1; 300 ppm-) 雄 AGD 短縮（F_1～F_3 雄; 7,500 ppm-）、性成熟（精巣下降、膣開口、包皮分離）遅延（F_1～F_3; 7,500 ppm-）、出生児体重減少（F_2; 7500 ppm-） 生殖毒性： 精子減少（F_1～F_3; 7,500 ppm-）、妊娠率低下(F_2; 7500 ppm-)、同腹児減少（F_1; 7500 ppm-）	4.8[U]（精巣、発生） 46[U]（生殖）	
54	マーモセット雌雄 4	13 週間強制経口投与	0、100、500、2,500	精巣の重量・組織・亜鉛含量、血中ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ・ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ・ｺﾚｼｽﾄｷﾆﾝ濃度に変化なし	2,500[T]	
55	コモンマーモセット雌雄 5-6	離乳直後～65 週間強制経口投与	0、100、500、2,500	雄：精巣、精子、血清ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ等への影響なし 雌：卵巣重量増加・大型黄体(500-)、血清ｴｽﾄﾗｼﾞｵｰﾙ増加（500）	2,500	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[E]：US EPA/IRIS、[M]：厚生労働省、[T]：ATSDR、[U]：EU-RAR、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省. 水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員. 2003

2 World Health Organization（WHO）. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 US Environmental Protection Agency (EPA), Integrated Risk Information System (IRIS). Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP); CASRN 117-81-7. 1991,1993.

4 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Bis (2-ethylhexyl), WHO Food Additives Series 24. 1988

5 European Chemicals Bureau (ECB). Euroepan Union Risk Assessment Report, CAS No. 117-81-7, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), volume 80. 2008

6 International Agency for Research on Cancer (IARC). Di(2-ethylhexyl)phthalate. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2000; vol.77: 41-148.

7 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for di (2-ethylhexyl) phthalate. 2002.

8 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. 2004

9 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Di (2-ethylhexyl) phthalate in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/29. 2003.

10 Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR. Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and marmosets: Extrapolation of effects in rodents to man. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 299-307.

11 Astill BD. Metabolism of DEHP: Effects of prefeeding and dose variation, and comparative studies in rodents and the Cynomolgus monkey (CMS studies). Drug Metabolism Reviews. 1989; 21: 35-53.

12 Sjoberg P, Lindquist NG, Ploen L.. Age-dependent response of the rat testes to di (2- ethylhexyl) phthalate. Environmental Health Perspectives. 1986; 65: 237-242.

13 Sjöberg P, Bondesson U, Kjellen L, Lindquist NG, Montin G, Plöen L.. Kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate in immature and mature rats and effect on testis. Acta Pharmacologica et Toxicologica. 1985; 56: 30-37.

14 Dostal LA, Weaver RP, Schwetz BA. Transfer of di (2-ethylhexyl) phthalate through rat milk and effects on milk composition and the mammary glands. Toxicology and Applied Pharmacology. 1987; 91: 315-325.

15 Zhu J, Phillips SP, Feng YL, Yang X. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time. Environmental Science and Technology. 2006; 40(17): 5276-5281

16 Latini G, Wittassek M, Del Vecchio A, Presta G, De Felice C, Angerer J. Lactational exposure to phthalates in Southern Italy. Environment International. 2009; 35(2): 236-239.

17 Stroheker T, Regnier JF, Lassurguere J, Chagnon MC. Effect of in utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate: distribution in the rat fetus and testosterone

production by rat fetal testis in culture. Food and Chemical Toxicology . 2006; 44(12): 2064-2069.

18 Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. Toxicology. 2006; 217(1): 22-30.

19 Silva MJ, Reidy JA, Herbert AR, Preau JL Jr, Needham LL, Calafat AM. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 2004; 72(6): 1226-1231

20 Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggieri F et al. Exposure to Di(2-ethylhexyl)phthalate in Humans during Pregnancy. Biology of the Neonate. 2003; 83(1): 22-24

21 Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson AM. Metabolism of phthalates in humans. Molecular Nutrition and Food Research. 2007; 51(7): 899-911.

22 Eriksson P, Darnerud PO. Distribution and retention of some chlorinated hydrocarbons and a phthalate in the mouse brain during the preweaning period. Toxicology. 1985; 37: 189-203.

23 Albro PW. Absorption, metabolism, and excretion of di(2-ethylhexyl) phthalate by rats and mice. Environmental Health Perspectives 1986; 65: 293-298.

24 Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. Environmental Health Perspectives. 1982; 45: 19-25.

25 Ito Y, Yokota H, Wang R Yamanoshita O, Ichihara G, Wang H, Kurata Y et al. Species differences in the metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets. Archives of Toxicology. 2005; 79: 147-154.

26 Schmid P, Schlatter Ch. Excretion and metabolism of di (2-ethylhexyl)-phthalate in man. Xenobiotica. 1985; 15 (3): 251-256.

27 Koch HM, Bolt HM, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. Archives of Toxicology. 2004; 78: 123-130.

28 Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J. New metabolites of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. Archives of Toxicology. 2005; 79: 367-376.

29 Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results.International Journal of Andrology. 2006; 29(1): 155-165

30 Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H et al. Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2007; 210(1): 21-33.

31 Short RD, Robinson EC, Lington AW, Chin AE.. Metabolic and peroxisome proliferation studies with di (2-ethylhexyl) phthalate in rats and monkeys. Toxicology and Industrial Health. 1987; 3: 185-195.

32 Ikeda GJ, Sapienza PP, Couvillion JL, Farber TM and van Loon EJ. Comparative distribution, excretion and metabolism of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats, dogs

and miniature pigs. Food and Cosmetics Toxicology. 1980; 18: 637-642

33 Keys DA, Wallace DG, Kepler TB, Conolly RB. Quantitative evaluation of alternative mechanisms of
blood and testes disposition of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in rats.
Toxicological Sciences. 1999; 49: 172-185.

34 Lorber M, Angerer J, Koch HM. A simple pharmacokinetic model to characterize exposure of Americans to Di-2-ethylhexyl phthalate. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2009; Jan 7: Epub ahead of print

35 Shaffer CB, Carpenter CP, Smyth HF. Acute and subacute toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate with note upon its metabolism. The Journal of Industrial Hygiene and Toxicology. 1945; 27: 130-135.

36 Yamada A. Toxicity of phthalic acid esters and hepatotoxicity of di-(2-ethyl hexyl) phthalate. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 1974; 15(3): 147-152.

37 Supornsilchai V, Söder O, Svechnikov K. Stimulation of the pituitary-adrenal axis and of adrenocortical steroidogenesis ex vivo by administration of di-2-ethylhexyl phthalate to prepubertal male rats. The Journal of Endocrinology. 2007; 192(1): 33-39.

38 Morton SJ. The hepatic effects of dietary di-2-ethylhexyl phthalate. Ann Arbor, MI, Johns Hopkins University, 1979 (dissertation; abstract in Dissertation abstracts international, 1979, B 40(09):4236).

39 Takai R, Hayashi S, Kiyokawa J, Iwata Y, Matsuo S, Suzuki M et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity. 10) Two- or four-week repeated dose studies and fertility study of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in female rats. The Journal of Toxicological Sciences. 2009; 34 Suppl 1: SP111-119.

40 Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate in the rat. Food and chemical toxicology. 1997; 35: 225-239.

41 Mitchell FE, Price SC, Hinton RH, Grasso P, Bridges JW. Time and dose-response study of the effects on rats of the plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate. Toxicology and Applied Pharmacology. 1985; 81: 371-392.

42 Pugh G Jr, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R et al.. Effects of Di-isononyl phthalate, Di-2-ethylhexl phthalate, and clofibrate in cynomolgus monkeys. Toxicological Sciences. 2000; 56: 181-188.

43 Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: Lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. Toxicological Sciences. 1998; 42: 49-56.

44 Kluwe WM, Haseman JK, Douglas JF, Huff JE.. The carcinogenicity of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and $B6C3F_1$ mice. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1982; 10: 797-815.

45 National Toxicology Program(NTP). Carcinogenesis bioassay of di (2-ethylhexyl) phthalate (CAS No. 117-81-7) in F344 rats and $B6C3F_1$ mice (feed study). NTP publication No. 217. 1982

46 David RM, Moore MR, Cifone MA, Finney DC, Guest D. Chronic peroxisome proliferation and hepatomegaly associated with the hepatocellular tumorigenesis

of di (2-ethylhexyl) phthalate and the effects of recovery. Toxicological Sciences. 1999; 50: 195-205.

47 David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in mice. Toxicological Sciences. 2000b; 58: 377-385.

48 Carpenter CP, Weil CS, Smyth HF.Chronic oral toxicity of DEHP for rats, guinea pigs, and dogs. AMA Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine. 1953; 8: 219-226.

49 Ganning AE, Olsson MJ, Brunk U, Dallner G. Effects of prolonged treatment with phthalate ester on rat liver. Pharmacology and Toxicology. 1991; 68: 392-401.

50 David RM, Moore MR, Finney DC, Guest D. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. Toxicological Sciences. 2000a; 55: 433-443.

51 Moore MR. Oncogenicity study in mice with Di (2-ethylhexyl)phthalate including ancillary hepatocellular
proliferation and biochemical analyses. Laboratory Study Identification: CHV 663-135; Sponsor: Eastman Chemical Company. 1997（入手不可）

52 Moore MR. Oncogenicity study in rats with Di (2-ethylhexyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Laboratory Study Identification: CHV 663-134; Sponsor: Eastman Chemical Company. 1996（入手不可）

53 Voss C, Zerban H, Bannasch P, Berger MR. Lifelong exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces tumors in liver and testes of Sprague-Dawley rats. Toxicology. 2005; 206: 359-371.

54 Elcombe CR, Mitchell AM. Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Species differences and possible mechanisms. Environmental Health Perspectives. 1986; 70: 211-219.

55 Palmer CNA, Griffin KJ, Raucy JL, et al. Peroxisome proliferator activated receptor-alpha expression in human liver. Molecular and Pharmacology. 1998; 53: 14-22

56 Ito Y, Yamanoshita O, Asaeda N, Tagawa Y, Lee CH, Aoyama T et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate induces hepatic tumorigenesis through a peroxisome proliferator-activated receptor alpha-independent pathway. Journal of Occupational Health. 2007; 49(3): 172-182

57 Takashima K, Ito Y, Gonzalez FJ, Nakajima T. Different mechanisms of DEHP-induced hepatocellular adenoma tumorigenesis in wild-type and Ppar alpha-null mice. Journal of Occupational Health. 2008; 50(2): 169-180.

58 Kamijo Y, Hora K, Nakajima T, Kono K, Takahashi K, Ito Y et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against glomerulonephritis induced by long-term exposure to the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate. Journal of the American Society of Nephrology. 2007; 18(1): 176-188.

59 Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. Critical Reviews in Toxicology. 2006; 36(5): 459-479.

60 Eveillard A, Mselli-Lakhal L, Mogha A, Lasserre F, Polizzi A, Pascussi JM et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) activates the constitutive androstane receptor (CAR): a novel signalling pathway sensitive to phthalates. Biochemical

Pharmacology. 2009; 77(11): 1735-1746.

61 DeKeyser JG, Stagliano MC, Auerbach SS, Prabhu KS, Jones AD, Omiecinski CJ. Di(2-ethylhexyl) phthalate is a highly potent agonist for the human constitutive androstane receptor splice variant CAR2. Molecular Pharmacology. 2009; 75(5): 1005-1013.

62 Pogribny IP, Tryndyak VP, Boureiko A, Melnyk S, Bagnyukova TV, Montgomery B et al. Mechanisms of peroxisome proliferator-induced DNA hypomethylation in rat liver. Mutation Research. 2008; 644(1-2): 17-23.

63 Moser VC, Cheek BM, MacPhail RC. A multidisciplinary approach to toxicological screening: III. Neurobehavioral toxicity. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1995; 45: 173-210.

64 Larsen ST, Nielsen GD. Structure-activity relationship of immunostimulatory effects of phthalates. BMC Immunology. 2008; 9: 61-66.

65 Takano H, Yanagisawa R, Inoue K, Ichinose T, Sadakane K, Yoshikawa T. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice. Environmental Health Perspectives. 2006; 114(8): 1266-1269.

66 Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Sadakane K, Ichinose T. Effects of maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate during fetal and/or neonatal periods on atopic dermatitis in male offspring. Environmental Health Perspectives. 2008; 116(9): 1136-1141.

67 Dearman RJ, Beresford L, Bailey L, Caddick HT, Betts CJ, Kimber I. Di-(2-ethylhexyl) phthalate is without adjuvant effect in mice on ovalbumin. Toxicology. 2008; 244(2-3): 231-241.

68 Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicology and Applied Pharmacology. 1987; 88: 255-269.

69 Tyl RW, Price CJ, Marr MC, Kimmel CA. Developmental toxicity evaluation of dietary di (2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. Fundamental and Applied Toxicology. 1988; 10: 395-412.

70 Shiota K, Chou MJ, Nishimura H. Embryotoxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate (DB) in mice. Environmental Research. 1980; 22: 245-253.

71 Liu X, He DW, Zhang DY, Lin T, Wei GH. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases transforming growth factor-beta1 expression in fetal mouse genital tubercles. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2008; 71(19): 1289-1294.

72 Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Sugawara T et al. Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei. Toxicology Letters. 2009; 189(1): 40-47.

73 Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions. Toxicology Letters. 2009; 189(1): 67-77.

74 Song XF, Wei GH, Liu X, Zhang DY, Chen X, Deng YJ. Effects of diethylhexyl phthalate (DEHP) on INSL3 mRNA expression by Leydig cells derived from

mouse embryos and in newborn mice. The Journal of International Medical Research. 2008; 36(3): 512-521.

75 Laguë E, Tremblay JJ. Antagonistic effects of testosterone and the endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate on INSL3 transcription in Leydig cells. Endocrinology. 2008; 149(9): 4688-4694.

76 Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral toxicity study of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) administered to mice in the diet. Food and Chemical Toxicology. 2002; 40: 1499-1506.

77 Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in a cross-mating toxicity study of mice. Food and Chemical Toxicology. 2005; 43: 581-589.

78 Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Myers CB, Sadler BM. Reproduction and fertility of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in CD-1-mice exposed during gestation. NTP, PB-88204300. 1988.

79 Li LH, Jester WF Jr, Laslett AL, Orth JM. A single dose of Di-(2-ethylhexl) phthalate in neonatal rats alters gonocytes, reduces sertoli cell proliferation, and decreases cyclin D2 expression. Toxicology and Applied Pharmacology. 2000; 166: 222-229.

80 Dostal LA, Chapin RE, Stefanski SA, Harris MW, Schwetz BA. Testicular toxicity and reduced Sertoli cell numbers in neonatal rats by di (2-ethylhexyl) phthalate and the recovery of fertility as adults. Toxicology and Applied Pharmacology. 1988; 95: 104-121.

81 Svechnikova I, Svechnikov K, Söder O. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate on steroidogenesis by the ovarian granulosa cells of immature female rats. The Journal of Endocrinology. 2007; 194(3): 603-609.

82 Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2007; 70(15-16): 1365-1370.

83 Davis BJ, Maronpot RR, Heindel JJ. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 1994; 128: 216-223.

84 Akingbemi BT, Youker RT, Sottas CM, Ge R, Katz E, Klinefelter GR et al. Modulation of rat Leydig cell steroidogenic function by di (2-ethylhexyl) phthalate. Biology of Reproduction. 2001; 65: 1252-1259.

85 Noriega N, Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Gray LE Jr. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats. Toxicological Sciences. 2009; 111(1): 163-178

86 Ge RS, Chen GR, Dong Q, Akingbemi B, Sottas CM, Santos M et al. Biphasic effects of postnatal exposure to diethylhexylphthalate on the timing of puberty in male rats. Journal of Andrology . 2007; 28(4): 513-520.

87 Hirosawa N, Yano K, Suzuki Y, Sakamoto Y. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl)phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries. Proteomics. 2006; 6(3): 958-971.

88 Agarwal DK, Eustis S, Lamb JC Ⅳ, Reel JR, Kluwe WM. Efffects of di (2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats. Environmental Health Perspectives. 1986;

65: 343-350.

89 Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. Archives of Toxicology. 2007; 81(1): 57-62.

90 Xu Y, Knipp GT, Cook TJ. Effects of di-(2-ethylhexyl)-phthalate and its metabolites on the lipid profiling in rat HRP-1 trophoblast cells. Archives of Toxicology. 2006; 80(5): 293-298.

91 Lin H, Ge RS, Chen GR, Hu GX, Dong L, Lian QQ et al. Involvement of testicular growth factors in fetal Leydig cell aggregation after exposure to phthalate in utero. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008; 105(20): 7218-7222.

92 Hellwig J, Freudenberger H, Jäckh R. Differential prenatal toxicity of branched phthalate esters in rats. Food and Chemical Toxicology. 1997; 35: 501-512.

93 Borch J, Metzdorff SB, Vinggaard AM, Brokken L, Dalgaard M. Mechanisms underlying the anti-androgenic effects of diethylhexyl phthalate in fetal rat testis. Toxicology. 2006; 223(1-2): 144-155.

94 Vo TT, Jung EM, Dang VH, Jung K, Baek J, Choi KC et al. Differential Effects of Flutamide and Di-(2-ethylhexyl) phthalate on Male Reproductive Organs in a Rat Model. The Journal of Reproduction and Development. 2009; 55(4): 400-411

95 Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. Reproductive toxicology. 2009; Jul 3: Epub ahead of print

96 Wilson VS, Howdeshell KL, Lambright CS, Furr J, Earl Gray L Jr. Differential expression of the phthalate syndrome in male Sprague-Dawley and Wistar rats after in utero DEHP exposure. Toxicology Letters. 2007; 170(3): 177-184.

97 Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M et al. Oral toxicity of bis (2-ethylhexyl) phthalate during pregnancy and suckling in the Long-Evans rat. Food and Chemical Toxicology. 1998; 36: 963-970.

98 Moore RW, Rudy TA, Lin TM, Ko K, Peterson RE.. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer. Environmental Health Perspectives. 2001; 109: 229-237.

99 Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. Toxicology. 2007; 229(1-2): 114-122.

100 Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: effects on female rat reproductive development. Toxicological Sciences. 2006; 91(1): 247-254.

101 Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Gericke C, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult male offspring rats. Toxicology. 2006a; 228(1): 85-97.

102 Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure

to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): effects on androgenic status, developmental landmarks and testicular histology in male offspring rats. Toxicology. 2006c; 225(1): 64-74.

103 Andrade AJ, Grande SW, Talsness CE, Grote K, Chahoud I. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity. Toxicology. 2006b; 227(3): 185-192.

104 Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, Abbott BD, Klinefelter GR, Barlow NJ et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. Toxicological Sciences. 2000; 58: 339-349.

105 Rosicarelli B, Stefanini S. DEHP effects on histology and cell proliferation in lung of newborn rats. Histochemistry and Cell Biology. 2009; 131(4): 491-500.

106 Gray LE Jr, Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. Toxicological Sciences. 2009; 110(2):411-425.

107 Parmar D, Srivastava SP, Srivastava SP, Seth PK. Hepatic mixed function oxidases and cytochrome P-450 contents in rat pups exposed to di-(2-ethylhexyl) phthalate through mother’s milk. Drug Metabolism and Disposition. 1985; 13: 368-370.

108 Tandon R, Chowdhary SR, Seth PK, Srivastava SP. Altered development of testis of rat exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during lactation. Journal of Environmental Biology. 1990; 11: 345-354.

109 Schilling K, Gembardt C and Hellwig J. Di-2-ethylhexyl phthalate - Two-generation reproduction toxicity study in Wistar rats. Continous dietary administration. Experimental Toxicology and Ecology, BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, FRG. Laboratory project identification 70R0491/97139. (referenced as BASF 70R0491/97139 in the IUCLID file). 2001（入手不可）

110 Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Sadler BM. Reproduction and fertility evaluation of diethylhexyl phthalate (CAS No. 117-81-7) in Fischer 344 rats exposed during gestation. Final report. NTP-86-309. 1986.

111 Wolfe et al. Multigeneration reproduction toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphtalate: Multigenerational reproductive assessment by continuous breeding when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation （TRC） Study No. 7244-200. (http://ntp.niehs.nih.gov/go/15182). 2003 （入手不可）

112 Benson R. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters--dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2009; 53(2): 90-101.

113 Ljungvall K, Veeramachaneni DN, Hou M, Hultén F, Magnusson U. Morphology and morphometry of the reproductive organs in prepubertal and postpubertal male pigs exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate before puberty: Precocious development of bulbourethral glands. Theriogenology. 2008; 70(6): 984-991.

114 Ljungvall K, Spjuth L, Hultén F, Einarsson S, Rodriguez-Martinez H, Andersson K et al. Early post-natal exposure to low dose oral di(2ethylhexyl) phthalate

affects the peripheral LH-concentration in plasma, but does not affect mating behavior in the post-pubertal boar. Reproductive Toxicology. 2006; 21(2): 160-166.

115 Spjuth L, Saravia F, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Effects of exposure of pre-pubertal boars to di(2-ethylhexyl) phthalate on their frozen-thawed sperm viability post-puberty. Andrologia. 2006a; 38(5): 186-194.

116 Spjuth L, Ljungvall K, Saravia F, Lundeheim N, Magnusson U, Hultén F, Rodríguez-Martínez H. Does exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in pre-pubertal boars affect semen quality post-puberty? Int Journal of Andrology. 2006b; 29(5): 534-542.

117 Spjuth L, Johannisson A, Lundeheim N, Rodríguez-Martínez H. Early pre-pubertal exposure to low-dose oral di(2-ethylhexyl) phthalate does not affect sperm plasma membrane stability, acrosomal integrity or chromatin structure in the post-pubertal boar. Theriogenology. 2007; 68(2): 186-195.

118 Tomonari Y, Kurata Y, David RM, Gans G, Kawasuso T, Katoh M. Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2006; 69(17): 1651-1672.

119 Gray TJ, Butterworth KR. Testicular atrophy produced by phthalate esters. Archives of Toxicology. 1980; Suppl 4: 452-455.

120 Culty M, Thuillier R, Li W, Wang Y, Martinez-Arguelles DB, Benjamin CG et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate exerts both short-term and long-lasting suppressive effects on testosterone production in the rat. Biology of Reproduction. 2008; 78(6): 1018-1028.

121 Lovekamp TN, Davis BJ. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses aromatase transcript levels and estradiol production in cultured rat granulosa cells. Toxicology and Applied Pharmacology. 2001; 172: 217-224.

122 Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. Environmental Health Perspectives. 2003; 111(2): 139-145.

123 Lovekamp-Swan T, Jetten AM, Davis BJ. Dual activation of PPAR α and PPARγ by mono-(2-ethylhexyl) phthalate in rat ovarian granulosa cells. Molecular and Cellular Endocrinology. 2003; 201: 133-141.

124 Oishi S, Hiraga K. Effect of phthalic acid esters on mouse testes. Toxicology Letters. 1980; 5: 413-416.

125 Oishi S, Hiraga K. Testicular atrophy induced by di-2-ethylhexyl phthalate: Effect of zinc supplement. Toxicology and Applied Pharmacology. 1983; 70: 43-48.

126 Ryu JY, Whang J, Park H, Im JY, Kim J, Ahn MY et al. Di(2-ethylhexyl) phthalate induces apoptosis through peroxisome proliferators-activated receptor-gamma and ERK 1/2 activation in testis of Sprague-Dawley rats. Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2007; 70(15-16): 1296-1303.

127 Rider CV, Wilson VS, Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Furr JR, Lambright CR et al. Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. Toxicologic Pathology. 2009; 37(1): 100-113.

128 Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Wilson VS, Gray LE Jr. Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. Toxicological Sciences. 2007; 99(1): 190-202.

129 Howdeshell KL, Wilson VS, Furr J, Lambright CR, Rider CV, Blystone CR et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. Toxicological Sciences. 2008: 153-165.

130 Sharpe RM. "Additional" effects of phthalate mixtures on fetal testosterone production. Toxicological Sciences. 2008; 105(1): 1-4.

131 Kang JS, Morimura K, Toda C, Wanibuchi H, Wei M, Kojima N et al. Testicular toxicity of DEHP, but not DEHA, is elevated under conditions of thioacetamide-induced liver damage. Reproductive Toxicology. 2006; 21(3): 253-259.

132 National Toxicology Program. NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di (Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). 2006; 18: i-III76.

133 Suzuki H, Ikeda N, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Suzuki T et al. Evaluation of liver and peripheral blood micronucleus assays with 9 chemicals using young rats. A study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). Mutation Research. 2005; 583(2): 133-145.

134 Boerrigter ME. Mutagenicity of the peroxisome proliferators clofibrate, Wyeth 14,643 and di-2-ethylhexyl phthalate in the lacZ plasmid-based transgenic mouse mutation assay. Journal of Carcinogenesis. 2004; 3(1): 7.

135 Roth B, Herkenrath P, Lehmann HJ, Ohles HD, Hömig HJ, Benz-Bohm G et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. European Journal of Pediatrics. 1988; 147: 41-46.

136 Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Wieland R. Mortality study in workers exposed to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DOP). In: Moglichkerten und Grenzen des Biological Monitoring. Arbeitsmedizinische Probleme des Dienstleistungsqewerbes. Arbeitsmedizinische kolloquium [Possibilities and Limits of Biological Monitoring. Problems of Occupational Medicine in Small Industries. Colloquim in Occupational Medicine](Ger.). 1978a; 155-164. （入手不可）

137 Thiess AM, Frentzel-Beyme R, Wieland R. Mortalitätsstudie bei Mitarbeitern mit exposition gegnüber Di-2-äyhylhexylphthalat (DOP). BASF. 1978b （入手不可）

138 Hardell L, Ohlson C-G, Fredrikson M. Occupational exposure to polyvinyl chloride as a risk factor for testicular cancer evaluated in a case-control study. International Journal of Cancer. 1997; 73: 828-830.

139 Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. Environmental Health Perspectives. 2006; 114(11): 1643-1648.

140 Swan SH, Main KM, Liu F, Stewart SL, Kruse RL, Calafat AM et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure.

Environmental Health Perspectives. 2005; 113(8): 1056-1061.

141 Adibi JJ, Hauser R, Williams PL, Whyatt RM, Calafat AM, Nelson H et al. Maternal urinary metabolites of Di-(2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a US multicenter pregnancy cohort study. American Journal of Epidemiology. 2009; 169(8): 1015-1024.

142 Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S et al. DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. Human Reproduction. 2007; 22(3): 688-695.

143 Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with decreased steroid hormone levels in adult men. Journal of Andrology. 2009; 30(3): 287-297.

144 Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. Epidemiology. 2006; 17(6): 682-691.

145 Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. Environmental Health Perspectives. 2007; 115(7): 1029-1034.

146 Pant N, Shukla M, Kumar Patel D, Shukla Y, Mathur N, Kumar Gupta Y et al. Correlation of phthalate exposures with semen quality. Toxicology and Applied Pharmacology. 2008; 231(1): 112-116.

147 Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG. 2006; 113(5): 515-520.

148 Luisi S, Latini G, de Felice C, Sanseverino F, di Pasquale D, Mazzeo P, Petraglia F. Low serum concentrations of di-(2-ethylhexyl)phthalate in women with uterine fibromatosis. Gynecological Endocrinology. 2006; 22(2): 92-95.

149 Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, Cunningham M, Faustman E, FosterP et al. NTP Center for the Evaluation of Risk to Human Reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. Reproductive Toxicology. 2002; 16: 529-653.

150 日本水道協会: 水道統計 平成 19 年度版 2009

151 Park SY, Choi J. Cytotoxicity, genotoxicity and ecotoxicity assay using human cell and environmental species for the screening of the risk from pollutant exposure. Environment International. 2007; 33(6): 817-822.

152 Kanki K, Nishikawa A, Masumura K, Umemura T, Imazawa T, Kitamura Y et al. In vivo mutational analysis of liver DNA in gpt delta transgenic rats treated with the hepatocarcinogens N-nitrosopyrrolidine, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, and di(2-ethylhexyl)phthalate. Molecular Carcinogenesis. 2005; 42(1): 9-17.

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素
亜硝酸性窒素

目次

		頁
○	検討会委員名簿	・・・ 2
○	要約	・・・ 3
Ⅰ.	調査対象物質の概要	・・・ 4
1.	用途	・・・ 4
2.	一般名	・・・ 4
3.	化学名	・・・ 4
4.	分子式	・・・ 4
5.	分子量	・・・ 4
6.	構造式	・・・ 4
7.	物理化学的性状	・・・ 4
8.	現行規制等	・・・ 4
Ⅱ.	安全性に係る知見の概要	・・・ 6
1.	毒性に関する科学的知見	・・・ 6
(1)	体内動態	・・・ 6
(2)	実験動物等への影響	・・・ 8
(3)	ヒトへの影響	・・・ 29
2.	国際機関等の評価	・・・ 40
3.	曝露状況	・・・ 45
Ⅲ.	調査結果のまとめ	・・・ 47
・	参照	・・・ 52

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素、亜硝酸性窒素の食品健康影響について調査した。調査した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、ブタ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ）、遺伝毒性試験等である。

ヒト、特に乳幼児において、飲料水を介した硝酸塩曝露とメトヘモグロビン（MetHb）症との関連が報告されており、動物でも曝露による MetHb 濃度増加が観察されている。非発がん毒性としては、ヒトで心血管系や副腎への影響、糖尿病との関連、母親の妊娠中の曝露による生殖への影響や子供の中枢神経系の先天奇形、腫瘍との関連を示唆した疫学研究があり、動物実験では甲状腺、副腎、心臓への影響が報告されている。

硝酸塩、亜硝酸塩は体内で発がん物質の N-ニトロソ化合物を生じ得ることが知られており、多くの N-ニトロソ化合物には発がん性があることから、硝酸塩、亜硝酸塩のヒトに対する発がん性（とくに胃癌の誘発）が懸念される。

遺伝毒性については、硝酸塩は *in vitro* 遺伝毒性試験のほとんどで陰性であり、*in vivo* 遺伝毒性試験では陽性と陰性の結果が混交している。一方、亜硝酸塩は、*in vitro*、*in vivo* のいずれの遺伝毒性試験でも陽性と陰性が混交しており、遺伝毒性がないとは判断できないと考えられる。

以上の結果を踏まえると、硝酸性窒素については耐容一日摂取量（TDI）を、亜硝酸性窒素については、非発がん影響について TDI を、発がん影響についてはユニットリスクを試算することが適切であると考えられる。

硝酸性窒素を含む水で調整した人工乳を摂取した乳児において、硝酸性窒素濃度が 10 ppm 以下では MetHb 症の報告はないとのレビューに基づき、1 ヶ月児の人工乳哺乳量及び 1 ヶ月児の体重を仮定すると NOAEL は 1.7 mg/kg 体重/日と算出される。これは最も感受性の高い乳児のものであるため不確実係数を適用せず、硝酸性窒素の TDI を 1.7 mg/kg 体重/日と試算した。

亜硝酸性塩の非発がん影響について、ラット 2 年間飲水投与試験における心肺への影響、MetHb 濃度増加に基づく NOAEL 100 mg/L（亜硝酸性窒素として 2 mg/kg 体重/日）に不確実係数 100（種差：10、個人差：10）を適用し、亜硝酸性窒素の TDI を 0.02 mg/kg 体重/日と試算した。また発がん性について、雌マウス 2 年間飲水投与試験における前胃扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌の発生頻度の用量－反応データに基づき、ベンチマークドース法で多段階発がんモデルを用いて $BMDL_{10}$（137.9 mg/kg 体重/日）を求め、この点から直線外挿法により亜硝酸ナトリウムの発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり亜硝酸ナトリウム 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク）を試算したところ、7.3×10^{-4}/(mg/kg 体重/日)となった。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

水中に含まれる硝酸イオン中の窒素と亜硝酸イオン中の窒素の合計量であり、窒素肥料、腐敗した動植物、家庭排水、下水等に由来する。これらに含まれる窒素化合物は、水や土壌中で化学的・微生物学的に酸化及び還元を受け、アンモニア性窒素、硝酸性窒素、亜硝酸性窒素等になる（参照 1）。

２．一般名

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素（硝酸イオン及び亜硝酸イオンの量をこれらイオンに含まれる窒素の量で表したもの）（参照 1）。

３．化学名

IUPAC

和名：硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素

英名：nitrate／nitrite

CAS No. ： 14797-55-8（硝酸イオン）、14797-65-0（亜硝酸イオン）

４．分子式

NO_3^-／NO_2^-

５．分子量

62.00／46.00

６．構造式

データなし

７．物理化学的性状

物理的性状：データなし

融点（℃）：データなし

沸点（℃）：データなし

比重（水=1）：データなし

水への溶解性：水に易溶

水オクタノール分配係数（log Pow）：0.21／0.06（SRC Kow Win）

蒸気圧（kPa(20℃)）：データなし

８．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素； 10

水質管理目標値（mg/L）：亜硝酸態窒素； 0.05（暫定）

環境基準値（mg/L）：硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素; 10
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他基準：
給水装置の構造及び材質の基準（mg/L）；硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素；1.0
労働安全衛生法；作業環境評価基準　なし
食品衛生法（mg/L）；硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素；10（MW、清涼飲料水）

（2）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）（第 3 版）：　Nitrate；50（急性）
Nitrite；3（急性）、0.2（慢性）
EU（mg/L）：　Nitrate；50
Nitrite；0.5[1]（ex water treatment works）
US EPA（mg/L）：　Nitrate；10（窒素で測定。Maximum Contaminant Level）
Nitrite；1（窒素で測定。Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：指針値　なし
その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；
Nitrate；　50（Nitrate として計算）
Nitrite；0.1（Nitrite として計算）

[1] Nitrate 濃度(mg/L)/50 + nitrite 濃度(mg/L)/3 ≦ 1 を満たすこと

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、JECFA の評価レポート、IARC のモノグラフ（draft）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～13）。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

摂取された硝酸塩は、上部小腸から容易かつ完全に吸収される。亜硝酸塩は、おそらく胃と上部小腸の両方から直接吸収される。摂取された亜硝酸塩の一部は、吸収される前に胃の内容物と反応する（参照 6）。最近、健康なボランティア 9 人を用いて行われた非盲検 3 期クロスオーバー試験において、経口投与された硝酸ナトリウム（0.06、0.12 mmol/mmol Hb）の生物学的利用率は各 95、98%であったと報告されている（参照 14）。

②　分布

硝酸塩、亜硝酸塩は組織全体に素早く分配される（参照 6、12）。硝酸塩は体液（尿、唾液、胃液、汗、回腸液）に分布する（参照 15）。Cortas と Wakid(1991)による、ヒト（5 人）に硝酸ナトリウム（470 μmol/kg 体重）を経口摂取させた試験では、投与後に血漿、赤血球、唾液、尿中の硝酸塩が増加した（参照 16）。硝酸塩の輸送機構はヨウ化物、チオシアネートと共通である（参照 9）。摂取された硝酸塩の約25%が唾液中に排出され、口内細菌の作用により一部（WHO は20%、IARC及び EPA は約 5%（参照 17）、JECFA は健康人が 5～7%で最高 20%（参照 9）としている）が唾液中で亜硝酸塩に還元される。その後飲み込まれた硝酸塩と亜硝酸塩は、再度胃の中に入る。ヒトの消化管の他の部分でも細菌による硝酸塩の還元が起こる可能性があるが、通常、胃では起こらない（参照 6）。ただし、胃内の pH が 5 以上だと細菌が生育可能なため、消化管内の pH が一般的に高い乳幼児（特に0～3 ヶ月齢）等は硝酸塩による有害影響の高感受性集団である（参照 11）。Colbers ら（1995）は、粉ミルクを飲料水で溶かした人工乳を摂取している乳児、塩酸の分泌が普通の人よりも弱い患者、制酸剤を使用している患者のような胃液酸度の低い人で硝酸塩の還元が起こる可能性を報告している（参照 18）。胃内 pH が 1～7 である健康人で、pH と細菌のコロニー化、胃内の亜硝酸塩濃度の間には、直接的な相関関係が観察され（参照 19、20）、胃腸疾患および塩酸欠乏症の人の一部には、高い亜硝酸塩濃度（6 mg/L）が見られた（参照 21、22、23）。ラットでは、硝酸塩の唾液中への活発な排出および還元は実際にはほとんど起こらない（参照 24）。ラットでの硝酸塩還元の総量は、おそらくヒトよりも少ないと考えられる（参照 6）。

亜硝酸塩は、胎盤を通過し、胎仔のメトヘモグロビン血症を引き起こすことがラットで示されている（参照 6）。授乳を介した影響については、出生後から亜硝酸塩を飲水投与され、メトヘモグロビン（MetHb）濃度が高い母ラットに授乳されている児ラットの MetHb 濃度は増加していなかったとの報告（参照 25）、授乳中の

女性ボランティアから食後1時間後に採取した唾液中の硝酸塩濃度は0.2～0.5 mMと比較的高かったが、母乳中の濃度は平均0.023 mMで、血漿中濃度より低かったとの報告（参照26）等がある。

③ 代謝

吸収された亜硝酸塩は、血液中で速やかに酸化されて硝酸塩になる。血流中の亜硝酸塩はヘモグロビン（Hb）のMetHbへの酸化に関与する（参照6）。すなわち、ヘム基のFe^{2+}はFe^{3+}に酸化され、残存する亜硝酸塩がこの酸化されたヘム基と強固に結合する。Fe^{3+}の形態は酸素との結合力が強いため、酸素の輸送に弊害が生じる（参照13、27）。酸素輸送の減少はMetHb濃度が正常なHb濃度の10%以上になると生じ、このMetHb血症の状態はチアノーゼを引き起こす（参照7、8、28）。ヒトの正常なMetHb濃度は生後3ヶ月未満の乳児で3%未満、それ以外では2%未満である（参照7、8、28）。MetHbの半減期は成熟ラットで約90時間との報告がある（参照25）。

亜硝酸塩は、胃の内部でニトロソ化合物の前駆物質（たとえば、食物中の第二級アミン、第三級アミン、アミド）と反応して、N-ニトロソ化合物を生成することがある。そのような内因性のニトロソ化は、動物と同様にヒトの胃液でも起こることが*in vivo*、*in vitro*の両方で示されており、ほとんどはpHが高く、亜硝酸塩とニトロソ化合物の前駆物質が同時に存在するときに起こる（参照7、8、29）。最近、亜硝酸ナトリウム（1.0、2.0 g/L）あるいは硝酸ナトリウム（12 g/L）を含む水を7日間飲水させたマウスの糞便中への総N-ニトロソ化合物の排泄量は、硝酸塩では変化が見られなかったが亜硝酸塩では両用量群で有意に増加したこと（参照30）、亜硝酸塩は薬剤と反応してN-ニトロソ化合物を生成すること（参照31）等が報告されている。

④ 排泄

摂取された硝酸塩の大部分は、最終的に硝酸塩、アンモニアまたは尿素として尿中に排泄され、糞便中への排泄はごくわずかである。亜硝酸塩はほとんど排泄されない（参照28、32、33）。CortasとWakid（1991）（参照16）は、硝酸ナトリウムの経口投与後の硝酸塩のクリアランス速度は平均25.8 mL/分であり、尿中の硝酸塩／クレアチニン比が投与後に25～70倍まで増加したことから硝酸塩は主に尿細管から排泄されると思われることを報告し、Wagnerら（1983）（参照34）は健康な若者（12人）に^{15}N標識硝酸塩を経口摂取させた場合、48時間以内に尿中に約60%が硝酸イオンとして、3%がアンモニアあるいは尿素として排泄され、便への排泄は0.1%未満であったことを報告している。経口投与後の硝酸塩の体内半減期は約5時間との報告がある（参照34）が、血中への吸収は同時に摂取する食品や曝露経路に左右され、高用量投与では尿中排泄率が高くなる可能性があるので、硝酸塩と亜硝酸塩の生理学的な半減期は3～8時間と推測される（参照15）。亜硝酸塩は投与後速やかに血中から消失し、半減期は約30分と報告されている（参照10）。

＜体内動態に関するその他の知見；参考データ＞

硝酸塩および亜硝酸塩の内因性合成

低濃度の硝酸塩および亜硝酸塩の摂取後に、過剰な硝酸塩の排泄がしばしば観察されるが、これは体内で合成された硝酸塩に由来し、一般的な健康人では平均 1 mmol/日（硝酸塩 62 mg/日、硝酸性窒素 14 mg/日に相当）が毎日、生合成される。硝酸塩生合成の主要な経路では、まずマクロファージ（や細胞）によりアルギニンが一酸化窒素（NO）およびシトルリンに転化され、次に NO が酸化されて三酸化二窒素（N_2O_3）に変わり、この N_2O_3 が水と反応して亜硝酸塩になる。亜硝酸塩は Hb と反応して速やかに酸化されて硝酸塩に変わる。なお、pH が中性の条件下では、これらの過程において、おそらく N_2O_3 との反応によりアミンがニトロソ化され得る（参照 6）。Speijers ら（1989）（参照 28）が提唱するニトロソ化経路を図 1 に示す。また、一定の生理的条件下（低酸素症等）において、亜硝酸塩から NO への逆方向の転換が起こり得る（参照 12）。

ヒトでは、ボランティア（2 人）に[^{15}N]アルギニンを投与した結果、両名で尿中の硝酸塩に ^{15}N が取り込まれたことから、アルギニン-NO 経路の存在が確認されている（参照 35）。胃腸感染症は細網内皮系の活性化を介して硝酸塩の生合成を増加させることが指摘されている（参照 6）。

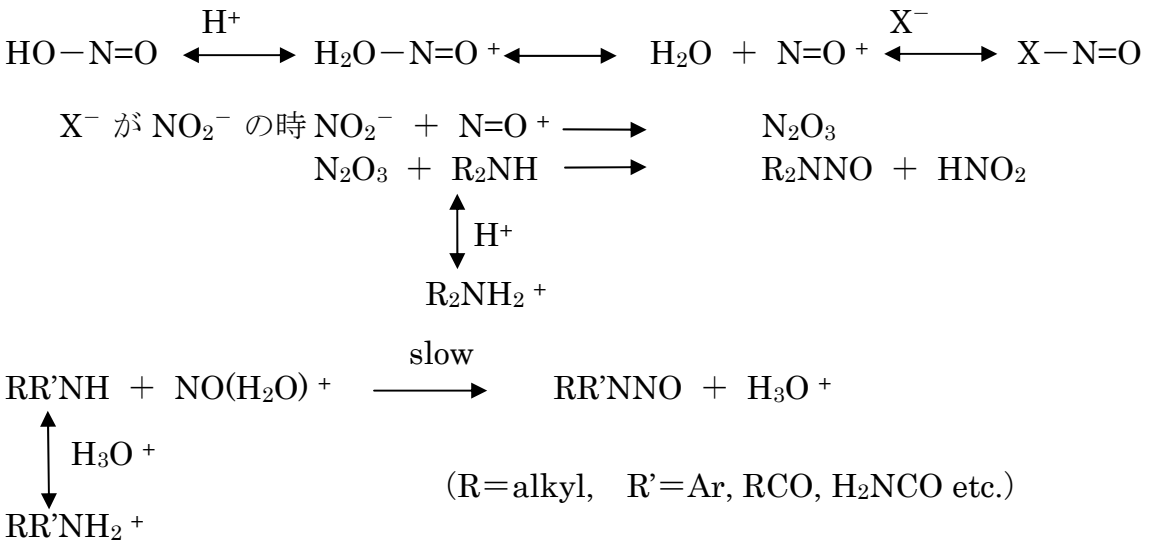


図 1 ニトロソ化経路（Speijers ら（1989）（参照 28）より）

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

実験動物に対する硝酸塩の急性経口毒性は低～中程度である。マウス、ラットおよびウサギでは、硝酸ナトリウムとしての LD_{50} が 1,600～9,000 mg/kg 体重と報告されている（参照 6）。また、げっ歯類における硝酸イオンの LD_{50} は 1,200～6,600 mg/kg 体重との報告がある（参照 15）。反芻動物は、第一胃における硝酸塩の還元率が高いため硝酸塩の影響に対する感受性が高く、ウシでの硝酸ナトリウムとして

の LD_{50} は 450 mg/kg 体重である。

亜硝酸塩は硝酸塩よりも毒性が強い。マウスおよびラットで、亜硝酸ナトリウムとしての LD_{50} は 85～220 mg/kg 体重と報告されている（参照 8、28）。また、げっ歯類における亜硝酸イオンの LD_{50} は 57～157 mg/kg 体重との報告がある（参照 15）。

② 亜急性毒性試験

a. 14 週間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸ナトリウム（$NaNO_2$；0、375、750、1,500、3,000、5,000 ppm：雄 0、90、190、345、750、990 mg/kg 体重/日、雌 0、120、240、445、840、1,230 mg/kg 体重/日）の 14 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

体重減少は 5,000 ppm 投与群の雄で、飲水量の減少は 1,500 ppm 以上投与群の雄で見られた。3,000 ppm 以上投与群では雄で脾臓の相対重量増加が、雌で心臓、腎臓、肝臓、脾臓の絶対・相対重量増加が見られた。5,000 ppm 投与群の雌雄で前胃の扁平上皮細胞過形成の発生頻度が増加した。脾臓での髄外造血が 1,500 ppm 以上投与群の雌及び 3,000 ppm 以上投与群の雄で多く見られた（参照 36）。

以上より、この報告では NOAEL を 750 ppm（240 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 1　マウス 14 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	5,000 ppm （雄；990 mg/kg 体重/日、雌；1,230 mg/kg 体重/日）	体重減少、飲水量減少 脾臓相対重量増加 前胃の扁平上皮細胞過形成の頻度増加 脾臓での髄外造血増加	心臓・腎臓・肝臓・脾臓の絶対・相対重量増加 前胃の扁平上皮細胞過形成の頻度増加 脾臓での髄外造血増加
	3,000 ppm （雄；750 mg/kg 体重/日、雌；840 mg/kg 体重/日）	飲水量減少 脾臓相対重量増加 脾臓での髄外造血増加	心臓・腎臓・肝臓・脾臓の絶対・相対重量増加 脾臓での髄外造血増加
	1,500 ppm （雄；345 mg/kg 体重/日、雌；445 mg/kg 体重/日）	飲水量減少	脾臓での髄外造血増加
	750 ppm （雄；190 mg/kg 体重/日、雌；240 mg/kg 体重/日）以下	—	—

b. 1 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雌、各投与群 4～8 匹）に硝酸カリウム（KNO_3；飼料中濃度 0.5、1.0、2.5%）を 1 週間混餌投与（飼料は細かな粒に挽いたトウモロコシと大豆の油かす。ヨウ素（I）含有量 135 ppm）した後、^{131}I を静脈注射して甲状腺による取り込み

を調べたところ、全投与群で用量依存的にヨウ素の取り込みが抑制された（参照37）。

また著者らはこの試験においてヒツジ（5～6匹）も対象とし、硝酸カリウム（飼料中濃度1.5%。飼料はトウモロコシの穂軸58%、トウモロコシ24%、大豆の油かす8%、糖蜜7%、ミネラル2%、尿素1%）を混餌投与し（投与期間不詳）、^{131}Iを静脈注射した6日後の血清中の総^{131}I濃度は対照群93,170単位/分/100 mL血清に対し投与群59,580単位/分/100 mL血清、血清タンパク質と結合した^{131}I（PB^{131}I）濃度は対照群83,510単位/分/100 mL血清に対し投与群53,950単位/分/100 mL血清であった。血中MetHb量は投与による影響が見られなかった。また血中NO_3平均濃度は対照群0.80 mg/100 mLに対し投与群1.93 mg/100 mLであり、著者らは、ある程度の硝酸塩が第一胃を未変化体で通過し、正常な甲状腺機能を阻害すると考えられるとした（参照37）。

c. 4週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar系ラット（各投与群10匹）における硝酸カリウム（飼料中濃度0、3%）の4週間混餌投与試験が行われ、甲状腺への影響が調べられた。

曝露群では甲状腺重量の増加、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の低下、血中の総チロキシン（T_4）濃度及びトリヨードチロニン（T_3）濃度の減少、血中の甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度の増加、尿中へのヨウ素排泄量の僅かな増加が見られた（参照38）。

d. 6週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer344（F344）系ラット（雌雄、各投与群10匹）における硝酸ナトリウム（$NaNO_3$；飼料中濃度 0、1.25、2.5、5、10、20%：0、625、1,250、2,500、5,000、10,000 mg/kg体重/日　JECFA換算（参照7））の6週間混餌投与試験、あるいは亜硝酸ナトリウム（水中濃度0、0.06、0.125、0.25、0.5、1%：0、60、125、250、500、1,000 mg/kg体重/日　JECFA換算（参照8））の6週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

試験期間中の死亡が、硝酸ナトリウムについては20%投与群の全ての雌及び雄7匹、亜硝酸ナトリウムについては0.5%投与群の雌雄各1匹及び1%投与群の雌4匹でみられた。また硝酸ナトリウム10%投与群の雌及び20%投与群の雄、亜硝酸ナトリウム1%投与群で体重増加抑制（対照群に比べて10%以上）が見られた。剖検では10%、20%硝酸ナトリウム投与群及び0.5%、1%亜硝酸ナトリウム投与群においてMetHb血症による血液及び脾臓の色の変化が観察された。以上より、著者らは最大耐容量を、硝酸ナトリウムについては飼料中濃度5%、亜硝酸ナトリウムについては飲料水中濃度0.25%としている（参照39）。

表 2　ラット 6 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_3$	20% (10,000 mg/kg 体重/日)	7/10 匹死亡、体重増加抑制 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化	全頭死亡 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化
	10% (5,000 mg/kg 体重/日)	MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化	体重増加抑制 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化
	5% (2,500 mg/kg 体重/日)	—	—
$NaNO_2$	1% (1,000 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化	4/10 匹死亡、体重増加抑制 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化
	0.5% (500 mg/kg 体重/日)	1/10 匹死亡 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化	1/10 匹死亡 MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化
	0.25% (250 mg/kg 体重/日)	—	—

e.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸カリウム（KNO_2 ; 0、100、300、1,000、3,000 mg/L : 雄 0、8.9、24.6、77.5、199.2 mg/kg 体重/日、雌 0、10.9、31.1、114.4、241.7 mg/kg 体重/日　著者らによる換算）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

全投与群に用量依存的な副腎球状帯の肥大が観察された（有意差は雄 300 mg/L 以上投与群、雌 1,000 mg/L 以上投与群のみ）。血中 MetHb 濃度の増加が最高用量投与群の雌雄で有意に（$p<0.05$）見られた。一方、血中 Hb 濃度は 1,000 mg/L 投与群の雌雄及び 3,000 mg/L 投与群の雄で有意に減少し、赤血球数は 1,000 mg/L 投与群の雌及び 3,000 mg/L 投与群の雌雄で有意に減少した。また、3,000 mg/L 投与群の雄では腎臓及び脳の、雌では腎臓及び脾臓の相対重量増加が見られた。以上より著者らは、無作用量（NOEL）を亜硝酸カリウムとして< 100 mg/L（< 10 mg/kg 体重/日相当）と結論している（参照 40）。

WHO（参照 41）は、有意な副腎球状帯の肥大に基づき、この試験における NOEL を亜硝酸カリウムとして 100 mg/L（亜硝酸イオンに換算して 5.4 mg/kg 体重/日）と結論した。

表 3　ラット 13 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
KNO_2	3,000 mg/L (雄；199.2 mg/kg 体重/日、雌；241.7 mg/kg 体重/日)	副腎球状帯の肥大 血中 MetHb 濃度増加、血中 Hb 濃度減少、赤血球数減少 腎臓・脳の相対重量増加	副腎球状帯の肥大 血中 MetHb 濃度増加、赤血球数減少 腎臓・脾臓の相対重量増加
	1,000 mg/L (雄；77.5 mg/kg 体重/日、雌；114.4 mg/kg 体重/日)	副腎球状帯の肥大 血中 Hb 濃度減少	副腎球状帯の肥大 血中 Hb 濃度減少、赤血球数減少
	300 mg/L (雄；24.6 mg/kg 体重/日、雌；31.1 mg/kg 体重/日)	副腎球状帯の肥大	—
	100 mg/L (雄；8.9 mg/kg 体重/日、雌；10.9 mg/kg 体重/日)	—	—

f.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸カリウム（0、12.5、25、50、100、3,000 mg/L）、あるいは亜硝酸ナトリウム（81、2,432 mg/L；亜硝酸カリウムの高用量 2 群と等モル）の 13 週間飲水投与試験が行われた（体重当たり用量への換算に関する記載なし）。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

亜硝酸カリウム投与群に副腎球状帯の肥大が確認され、亜硝酸ナトリウム投与群でも肥大を示した。3,000 mg/L の亜硝酸カリウムを投与された雌雄ラットで血中 MetHb 濃度が有意に（$p<0.05$）増加し、雌では血中 Hb 濃度も有意に増加した。2,432 mg/L の亜硝酸ナトリウムを投与された雌ラットでは血中 MetHb 濃度の増加、赤血球数減少が有意に（$p<0.05$）見られた。また、これらの 3 投与群では腎臓相対重量の有意な増加が観察された。副腎球状帯の肥大は 3,000 mg/L の亜硝酸カリウムを投与された雌雄ラット及び 2,432 mg/L の亜硝酸ナトリウムを投与された雄ラットで有意に（$p<0.05$）見られ、100 mg/L の亜硝酸カリウム投与群雌雄及び 2,432 mg/L の亜硝酸ナトリウム投与群雌で有意差はないが増加傾向が観察された。以上より著者らは、副腎球状帯の肥大が 100 mg/L の亜硝酸カリウム投与群から見られていることに基づき、亜硝酸カリウムの NOAEL を 50 mg/L（亜硝酸カリウムとして約 5 mg/kg/体重/日相当）とした（参照 42）。

表 4　ラット 13 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
KNO_2	3,000 mg/L	副腎球状帯の肥大 血中 MetHb 濃度増加 腎臓の相対重量増加	副腎球状帯の肥大 血中 MetHb 濃度増加、血中 Hb 濃度増加 腎臓の相対重量増加
	100 mg/L	副腎球状帯の肥大傾向	副腎球状帯の肥大傾向
	12.5～50 mg/L	—	—
$NaNO_2$	2,432 mg/L	副腎球状帯の肥大	血中 MetHb 濃度増加、赤血球数減少 腎臓の相対重量増加 副腎球状帯の肥大傾向
	81 mg/L	—	—

g.　28～90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 5～10 匹）における塩化カリウム 36 mM（3,064 mg/L；対照群）、亜硝酸カリウムあるいは硝酸カリウムの 28～90 日間飲水投与試験が行われた。亜硝酸カリウムについては 3.6、12、36 mM（3,064 mg/L）を 90 日間あるいは 36 mM を 28、56 日間投与する群の他、36 mM を 90 日間投与後 30 あるいは 60 日間の回復期間を設ける群を設定した。硝酸カリウムは 36 mM を 90 日間投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

高用量の亜硝酸カリウムを 28、56 日間投与した群で血中 Hb 濃度の統計学的に有意な減少が見られたが、90 日間投与群及びその後の回復期間には見られなかった。高用量の亜硝酸カリウム投与群では MetHb 濃度の統計学的に有意な増加も見られた（28 日間投与）が、投与期間の経過と共に減少した。中用量以上の亜硝酸カリウム投与群で副腎球状帯の最小限～僅かな肥大が見られ、高用量投与群では 90 日間投与後 30 日目まで僅かな肥大が依然として見られた（副腎球状帯の表面積はほぼ同じ）が、投与後 60 日目には対照群と有意差が見られなかった。硝酸カリウムについては MetHb 濃度、副腎ともに曝露による影響は見られなかった（参照 43）。

表 5　ラット 30～90 日間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄
KNO_2	36 mM	血中 Hb 濃度減少（28 日間、56 日間） 血中 MetHb 濃度増加（28 日間） 副腎球状帯の僅かな肥大（28 日間、56 日間、90 日間、90 日間投与後 30 日目）
	12 mM	副腎球状帯の僅かな肥大
	3.6 mM	—
KNO_3	36 mM	—

h.　14 週間亜急性毒性試験（ラット）

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸ナトリウム（0、375、

750、1,500、3,000、5,000 ppm：雄 0、30、55、115、200、310 mg/kg 体重/日、雌 0、40、80、130、225、345 mg/kg 体重/日）の 14 週間飲水投与試験が行われた。また、別のラット（雌雄、各投与群 15 匹）における同じ用量設定での亜硝酸ナトリウムの 70 あるいは 71 日間飲水投与試験が行われ、臨床病理学検査が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

14 週間 3,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で体重減少が見られた。飲水量は 5,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で減少した。3,000 ppm 以上投与群の雌雄で網状赤血球数が増加し、前駆体を含む赤血球系の数は 5,000 ppm 投与群の雌雄で 19 日目に減少し、14 週に増加した。MetHb 濃度は 14 週間継続して全投与群で増加していた。3,000 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓、脾臓の相対重量増加が見られた。骨髄における造血機能が投与群で亢進した。5,000 ppm 投与群の雌雄で前胃の扁平上皮細胞過形成の発生頻度が増加した。臨床所見としては眼の変色（茶色）、口・舌・耳・肢のチアノーゼが 3,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で見られた（参照 36）。

なお JECFA（参照 10）は、5%以下の MetHb 生成は有害とは考えられないとして NOAEL 選定のエンドポイントに用いていない。

この報告において NTP TR（参照 36）の記載データを用いて MetHb 濃度の Hb 濃度に占める割合を計算したところ、3,000 ppm 以上投与群の雌、5,000 ppm 投与群の雄で 5%以上の MetHb 濃度が算出された。この推定と JECFA（参照 10）の考え方、及び腎臓・脾臓の相対重量増加に基づき、この報告では NOAEL を 1,500 ppm（130 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 6　ラット 14 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	5,000 ppm （雄；310 mg/kg 体重/日、雌；345 mg/kg 体重/日）	体重減少、飲水量減少 網状赤血球数増加、MetHb 増加 腎臓・脾臓の相対重量増加 前胃の扁平上皮細胞過形成の頻度増加 眼の変色、チアノーゼ	体重減少、飲水量減少 網状赤血球数増加、MetHb 増加 腎臓・脾臓の相対重量増加 前胃の扁平上皮細胞過形成の頻度増加 眼の変色、チアノーゼ
	3,000 ppm （雄；200 mg/kg 体重/日、雌；225 mg/kg 体重/日）	体重減少 網状赤血球数増加、MetHb 増加 腎臓・脾臓の相対重量増加 眼の変色、チアノーゼ	飲水量減少 網状赤血球数増加、MetHb 増加 腎臓・脾臓の相対重量増加 眼の変色、チアノーゼ
	1,500 ppm （雄；115 mg/kg 体重/日、雌；130 mg/kg 体重/日）	MetHb 増加	MetHb 増加 眼の変色、チアノーゼ
	750 ppm （雄；55 mg/kg 体重/日、雌；80 mg/kg 体重/日）	MetHb 増加	MetHb 増加
	375 ppm （雄；30 mg/kg 体重/日、雌；40 mg/kg 体重/日）	MetHb 増加	MetHb 増加

i. 6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 10～12 匹）の咽喉粘膜に 6 ヶ月間、水（週 2 回）をブラシで投与（Ⅶ群：対照群として使用）、あるいは 0.1 N の塩酸を週 3 回（Ⅰ群）又は週 2 回（Ⅱ群）ブラシで投与、あるいは硝酸ナトリウム（400 mg/300 mL：1,333 mg/L　本報告換算）を飲水投与しながら 0.1 N の塩酸を咽喉粘膜に週 3 回（Ⅴ群）又は週 2 回（Ⅵ群）ブラシで投与した。

Ⅴ、Ⅵ群で咽喉粘膜の炎症性変化（リンパ球や肥満細胞の出現）は見られたが、上皮の異形成、上皮内腫瘍、浸潤性癌などは見られず、粘膜の潰瘍も観察されなかった。著者らは、今回の試験結果は胃食道部や咽喉における逆流が咽喉粘膜の発がん因子となるとの仮説とは一致しなかった、としている（参照 44）。

j. 30 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 9～10 匹）における硝酸ナトリウム（0、50、100、250、500 mg/L）の 30 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

甲状腺による放射性ヨウ素の取り込みは 50 mg/L 投与群で低下し、250 mg/L 以上投与群で増加した。甲状腺ホルモンの内、総 T_3、遊離 T_4 及び TSH の血中濃度が 50、250、500 mg/L 投与群で減少し、遊離 T_3 の血中濃度は 250 mg/L 以上投与群で減少した。血中総 T_4 濃度は 100 mg/L 投与群で増加した。甲状腺重量は全投与群で用量依存的に増加した。甲状腺の組織変化としては小葉構造の停滞（retention）、顕著に密集した管、濾胞過形成、肥大した核を持つ円柱状の濾胞細胞、コロイドの消失、濾胞上皮の乳頭状陥入等が 250 mg/L 以上投与群で見られた（参照 45）。

表 7　ラット 30 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雌
$NaNO_3$	500 mg/L	甲状腺重量増加 甲状腺の放射性ヨウ素取り込み増加 血中総 T_3、遊離 T_4、TSH、遊離 T_3 濃度減少 甲状腺の組織変化
	250 mg/L	甲状腺重量増加 甲状腺の放射性ヨウ素取り込み増加 血中総 T_3、遊離 T_4、TSH、遊離 T_3 濃度減少 甲状腺の組織変化
	100 mg/L	甲状腺重量増加 血中 T_4 濃度増加
	50 mg/L	甲状腺重量増加 甲状腺の放射性ヨウ素取り込み低下 血中総 T_3、遊離 T_4、TSH 濃度減少

k. 105～125 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（雌 2 匹、雄 1 匹）における硝酸ナトリウム（飼料中濃度 2% : 500 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 7））の 105～125 日間混餌投与試験が行われた。投与による有害影響、血液異常は観察されなかった（参照 46）。

l. 3 週間亜急性毒性試験（ブタ）

ブタ（各投与群 9 匹）に硝酸カリウム（飼料中濃度 0、3%）を 5 週間混餌投与し（飼料は小麦 36%、大麦 38%、大豆ミール 20%、ミネラル混合物（P が 35 g、I が 10 mg）2%、ビタミン混合物 1%）、その後 1 週間、飼料に 0.8 mg/kg の I をさらに添加して混餌投与する試験が行われた。

投与 5 週の時点での硝酸塩曝露群の血清 T_3 濃度は、硝酸塩を含まない餌を自由に摂餌させた対照群に比べて有意に低かった（T_4 濃度も低下）。曝露群の血清 T_3、T_4 濃度は投与 5 週目から 6 週目の 1 週間に対照群と同程度まで回復した（参照 47）。

なお WHO（参照 6）は、この試験や上述の Bloomfield ら（参照 37）の試験等から、無機硝酸塩が甲状腺腫誘発物質（goitrogen）である可能性について触れている。

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F_1 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹）における亜硝酸ナトリウム（0、750、1,500、3,000 ppm : 雄 0、60、120、220 mg/kg 体重/日、雌 0、45、90、165 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

3,000 ppm 投与群の雌で体重減少が見られた。投与群の飲水量は対照群に比べて一般的に少なかった。投与群雌マウスにおいて前胃の扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌を合わせた発生頻度の増加傾向が見られた（対照群 1/50、投与群は用量順に各 0/50、1/50、5/50）。3,000 ppm 投与群の雄では腺胃上皮過形成の発生頻度（10/50）が対照群（0/50）に比べて高かった（$p<0.01$）（参照 36）。

以上より、この報告では NOAEL を 1,500 ppm（120 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 8　マウス 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	3,000 ppm （雄 ; 220 mg/kg 体重/日、雌 ; 165 mg/kg 体重/日）	腺胃上皮過形成の増加（10/50）	体重減少 前胃扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌の増加傾向（5/50）
	1,500 ppm （雄 ; 120 mg/kg 体重/日、雌 ; 90 mg/kg 体重/日）	腺胃上皮過形成（2/10）	前胃扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌（1/50）
	750 ppm （雄 ; 60 mg/kg 体重/日、雌 ; 45 mg/kg 体重/日）	—	—

b. 18 ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

NMRI 系マウス（雌、各投与群 100 匹）における硝酸塩（0（対照群；飲料水中硝酸濃度 3 mg/L、飼料中の総 N 量 3.55%）、100、1,000 mg/L：0、30、300 mg/kg 体重/日）の 18 ヶ月間飲水投与試験が行われた。体重、肝機能（血清 ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、総タンパク質濃度）、腎機能（血清クレアチニン、尿素）、血中のコレステロール及びトリアシルグリセロール濃度、血清アンモニウム濃度、赤血球数及び Hb 値、N-グリコシル-ノイラミン酸濃度（腫瘍マーカーとして）等を調べた。

高用量投与群では体重減少、早期の死亡が見られたが、それ以外の影響は認められなかった（参照 48）。

c. 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR 系マウス（雌雄、対照群 20 匹、それ以外の各投与群 50 匹、8 週齢）における亜硝酸ナトリウム（0、0.125、0.25、0.5%；0、1,000、2,500、5,000 mg/L：0、200、500、1,000 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））の 18 ヶ月間飲水投与試験が行われた。

投与群において様々な腫瘍（胸腺リンパ腫、非胸腺性のリンパ性白血病、肺の腺腫及び癌、結合組織の良性及び悪性腫瘍等）が観察されたが、腫瘍の発生頻度、腫瘍が発達するまでの時間に対照群と有意な差は認められなかった（参照 49）。

d. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における亜硝酸ナトリウム（0、750、1,500、3,000 ppm：雄 0、35、70、130 mg/kg 体重/日、雌 0、40、80、150 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験が行われた。また、別の F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における同じ用量設定での 12 ヶ月間飲水投与試験が行われ、血中 MetHb の動態等が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

2 年間 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重減少、飲水量の減少が見られ、前胃上皮の過形成が対照群に比べて多く見られた（$p<0.01$）。1,500 ppm 投与群雌で乳腺の線維腺腫が有意に多く見られ（$p<0.05$；対照群 21/50 に対し 31/50）、750 及び 1,500 ppm 投与群雌で多発性の乳腺線維腺腫が多く見られた（対照群 7/50、投与群は用量順に各 13/50、13/50、5/50）が、これらは元々よく見られる腫瘍であり、より高用量の 3,000 ppm 投与群で増加が見られていない。1,500 ppm 以上投与群の雌雄では単核球性白血病を発症する頻度が低かった（$p<0.05$。対照群、1,500 ppm 投与群、3,000 ppm 投与群について雄；17/50、7/50、3/50、雌；15/50、1/50、1/50）。なお、血中 MetHb 濃度については 1,500 ppm 以上の亜硝酸ナトリウムを投与して 2 週目、3 ヶ月目に雌雄で高値（$p<0.05$）が見られたが、12 ヶ月目には対照群と同レベルであった（参照 36）。

以上より、この報告では NOAEL を 1,500 ppm（70 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 9　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	3,000 ppm (雄；130 mg/kg 体重/日、 雌；150 mg/kg 体重/日)	体重減少、飲水量減少 前胃上皮過形成の増加 単核球性白血病減少 (3/50)	体重減少、飲水量減少 前胃上皮過形成の増加 多発性乳腺線維腺腫（5/50） 単核球性白血病減少（1/50）
	1,500 ppm (雄；70 mg/kg 体重/日、 雌；80 mg/kg 体重/日)	単核球性白血病減少 (7/50)	乳腺線維腺腫増加（31/50）、 多発性乳腺線維腺腫（13/50） 単核球性白血病減少（1/50）
	750 ppm (雄；35 mg/kg 体重/日、 雌；40 mg/kg 体重/日)	単核急性白血病（12/50）	多発性乳腺線維腺腫（13/50） 単核球性白血病（10/50）

e.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

ラット（系統不明、雌雄、各投与群 20 匹）における硝酸ナトリウム（飼料中濃度 0、0.1、1、5、10%）の 2 年間混餌投与試験が行われた。

全体的な病理組織学的検査を実施したが、異常所見やがんの増加は見られず、投与後に認められたのは、1%以上投与群での軽度の成長抑制のみであった。5%以下投与群では形態変化は見られなかった（参照 46）。

Speijers ら（参照 28）及び JECFA（参照 7）は、5%以上投与群で軽度の成長抑制が見られたとして、この試験における NOEL を 1%（硝酸ナトリウムとして 500 mg/kg 体重/日、硝酸イオンとして 370 mg/kg 体重/日に相当）としている。

f.　2 年間発がん性試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 50 匹、8 週齢）における硝酸ナトリウム（飼料中濃度 0、2.5、5% : 0、1,250、2,500 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 7））の 2 年間混餌投与試験、あるいは亜硝酸ナトリウム（水中濃度 0、0.125、0.25% : 0、125、250 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））の 2 年間飲水投与試験が行われ、発がん性が調べられた。

硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム両物質の高用量投与群雄の体重が対照群に比べて最大で 10%近く減少し、硝酸ナトリウム高用量投与群雌の体重が 10%以上減少した。累積死亡率は硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウムとも対照群で最も高かった。硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウムの投与による発がん頻度増加は見られず、亜硝酸ナトリウム高用量投与群雌の発がん頻度は対照群に比べて低かった（$p<0.05$）。各臓器において最初に発がんするまでの期間にも、投与群と対照群で有意差は見られなかった。なお、F344 系ラットは系統的に単核球性白血病を発症しやすく対照群雌雄ラットの 27～36%に見られたが、亜硝酸ナトリウム低用量投与群雌を除く全投与群の発生頻度は対照群に比べて低かった（$p<0.05$）（参照 39）。

g. 2 年間発がん性試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 24 匹、7～8 週齢）における亜硝酸ナトリウム（飼料中濃度 0、2,000 ppm：0、100 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））の 2 年間混餌投与試験あるいは、亜硝酸ナトリウム（水中濃度 0、2,000 ppm：0、200 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））の 2 年間（週 5 回、100 mL/週）飲水投与試験が行われた。

亜硝酸ナトリウムを混餌投与された雌ラットで肝臓の悪性新生物（癌及び腫瘍性結節）の発生頻度が対照群に比べて有意に高かったが、雄では有意差は見られなかった。混餌投与群の雌雄ラット及び飲水投与群の雌ラットにおいて、単核球性白血病の発生頻度が対照群に比べて有意に低かった（参照 50）。

h. 2 年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（雄、各投与群 8 匹、3 ヶ月齢）における亜硝酸ナトリウム（0、100、1,000、2,000、3,000 mg/L：100 mg/L は 10 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8）、～3,000 mg/L は約 250～350 mg/kg　著者換算）の 24 ヶ月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

死亡率、成長、総 Hb 濃度などへの影響は見られなかったが、血中 MetHb 濃度が 1,000 mg/L 以上投与群で有意に増加した（1,000 mg/L 投与群から順に、総 Hb 量の 5%、12%、22%）。病理組織学的な変化は主に肺及び心臓で見られ、1,000 mg/L 以上投与群の肺ではリンパ球浸潤と肺胞過膨張を伴う気管支の拡張が重度かつ高頻度に観察された。心臓については、小さな細胞巣と線維化が一部の動物に見られた一方、最高用量投与群では明らかな変性細胞巣を有する間質細胞の拡散がしばしば見られ、この群の老齢ラットの冠動脈は薄くなり拡張していた（参照 25）。

以上より、JECFA（参照 8）ではこの試験の NOEL を 100 mg/L（亜硝酸ナトリウムとして 10 mg/kg 体重/日、亜硝酸イオンとして 6.7 mg/kg 体重/日相当）とした。

表 10　ラット 2 年間慢性毒性試験

物質	投与群	雄
$NaNO_2$	3,000 mg/L (250～350 mg/kg)	MetHb 濃度増加（22%） リンパ球浸潤と肺胞過膨張を伴う気管支の拡張 心臓における明らかな変性細胞巣を有する間質細胞の拡散、老齢ラットの冠動脈が薄くなり拡張
	2,000 mg/L	MetHb 濃度増加（12%） リンパ球浸潤と肺胞過膨張を伴う気管支の拡張 心臓における小さな細胞巣と線維化
	1,000 mg/L	MetHb 濃度増加（5%） リンパ球浸潤と肺胞過膨張を伴う気管支の拡張 心臓における小さな細胞巣と線維化
	100 mg/L (10 mg/kg 体重/日)	—

＜発がん修飾作用、複合曝露による影響；参考データ＞

亜硝酸塩の発がんプロモーション作用について、Kuroiwa ら（参照 51）は N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（MNNG）でイニシエートした後、亜硝酸ナトリウムを 32 週間飲水投与した F344 系ラット（雄）で前胃の上皮過形成や腫瘍性病変の増加は見られないことを報告し、Okazaki ら（参照 52）は同様の飲水投与により前胃の上皮過形成のみ有意に増加したと報告している。また、逆流性食道炎モデル F344 系ラット（雄）を Kuroiwa ら（参照 51）と同様に亜硝酸ナトリウムに飲水曝露させた結果、食道の過形成の増加は見られなかった（参照 53）。なお、これらの試験において亜硝酸ナトリウムを他の影響物質と複合曝露した結果、緑茶カテキンの複合曝露で前胃の腫瘍性病変の発生頻度及び数が有意に増加（参照 51）、アスコルビン酸の複合曝露では前胃の過形成及び癌、腺胃の組織変化が増加し（参照 52）、食道の過形成も増加した（参照 53）。

また、ジエチルニトロソアミン及び 1,2-ジメチルヒドラジンを用いてイニシエートした後、亜硝酸ナトリウムを 27 週間飲水投与した F344 系ラット（雄）では肝臓、結腸の癌の発生頻度は増加しなかったが、亜硝酸ナトリウムの飲水投与を発がん物質であるヘテロサイクリックアミンの一種である IQ の混餌投与と併用した場合、IQ 単独投与に比べて肝臓癌や結腸腺腫、Zymbal 腺癌の発生頻度の増加が見られ、亜硝酸ナトリウムは IQ による結腸や Zymbal 腺の発がんを促進することが示唆された（参照 54）。一方、同じ著者らが SD 系ラット(雌、各投与群 10～20 匹）に別のヘテロサイクリックアミン（PhIP）を強制経口投与しながら亜硝酸ナトリウムを飲水投与した場合、PhIP 単独投与に比べて最初に乳腺腫瘍が見られる時期が遅くなり、乳腺腫瘍の発生頻度、数、体積の減少傾向が見られ、亜硝酸ナトリウムは PhIP によるラット乳腺腫瘍の発がん促進作用はないことが示唆された（参照 55）。

F344 系ラット（雄）に亜硝酸ナトリウムを 12 週間飲水投与した後、ブチルヒドロキシアニソールを用いてプロモートした試験で前胃の組織変化は観察されず、アスコルビン酸の混餌投与を併用した場合も腫瘍性の組織変化は見られなかったことから、*in vitro* では亜硝酸ナトリウムとアスコルビン酸の複合曝露により酸化的 DNA 損傷に因る遺伝毒性が見られたものの、イニシエーション作用は認められなかったと報告されている（参照 56）。

複合曝露によるその他の影響については、カテコール（混餌投与）及び亜硝酸ナトリウム（飲水投与）に 2 週間複合曝露した F344 系ラット（雄）において、各物質の単独投与では見られない前胃上皮過形成や粘膜の浮腫、線維化等が見られ、8-ヒドロキシデオキシグアノシンの増加、免疫組織学検査におけるニトロチロシン陽性の上皮細胞が観察されたことが報告されている（参照 57）。

④　神経毒性試験

a.　2 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雄、3 ヶ月齢）の大脳皮質に電極を埋め込み、亜硝酸ナトリウム（0、100、300、2,000 mg/L : 0、10、30、200 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））を 2 ヶ月間飲水投与し、投与前、投与中、及び投与終了 4 ヵ月半後に脳波検査を実施した。

その結果、2,000 mg/L 投与群で脳波の増加が見られた。また全投与群で、脳波に突発的な突出が観察された（参照 25）。

⑤ 免疫毒性試験

なし

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 14 週間亜急性毒性試験（マウス）[2]

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸ナトリウム（$NaNO_2$；0、375、750、1,500、3,000、5,000 ppm : 雄 0、90、190、345、750、990 mg/kg 体重/日、雌 0、120、240、445、840、1,230 mg/kg 体重/日）の 14 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

3,000 ppm 以上投与群雄で精巣の変性が見られた。5,000 ppm 投与群雄で精子の運動性の減少が見られた。1,500 及び 5,000 ppm 投与群雌の性周期は対照群に比べて長かった（参照 36）。

以上より、この報告では NOAEL を 1,500 ppm（345 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 11　マウス 14 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	5,000 ppm (雄；990 mg/kg 体重/日、 雌；1,230 mg/kg 体重/日)	精巣変性、精子の運動性減少	性周期延長
	3,000 ppm (雄；750 mg/kg 体重/日、 雌；840 mg/kg 体重/日)	精巣変性	—
	1,500 ppm (雄；345 mg/kg 体重/日、 雌；445 mg/kg 体重/日)	—	性周期延長
	750 ppm (雄；190 mg/kg 体重/日、 雌；240 mg/kg 体重/日) 以下	—	—

[2] ②亜急性毒性試験 a.と同じ試験

b. 二世代生殖発生毒性試験（マウス）

Swiss CD-1 系マウスに亜硝酸ナトリウム（0、0.06、0.12、0.24%：0（対照群）、約 125、260、425 mg/kg 体重/日）を飲水投与する二世代試験が RACB プロトコールに基づき実施された。なお、F_1 世代の交配試験は 0.24%投与群、対照群についてのみ実施した。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

0.24%の亜硝酸ナトリウムを投与された F_0 では飲水量が低下した（$p<0.05$）が、体重の変化は見られなかった。亜硝酸ナトリウム投与による F_0 の生殖（同腹児数、児動物の体重、妊娠期間）への影響は観察されなかった。0.24%投与群の F_1（7～21 日齢）の体重が減少した（$p<0.05$）が、死亡率や成熟した際の体重に変化は見られなかった。

0.24%投与群の F_1 では、飲水量が減少した（$p<0.05$）が、試験終了時の体重、各臓器重量に対照群との差は見られなかった。亜硝酸ナトリウム投与による F_1 の交配、妊娠、出産に対する影響は見られず、F_2 の出生数、体重、生存率に対する影響も認められなかった。また、F_1 の性周期のパターン及び長さ、精子の濃度、運動性、生存率に対する影響も見られなかった。著者らはこの試験の生殖毒性の NOAEL を 0.24%（425 mg/kg 体重/日）とした（参照 58）。

また、JECFA（参照 9）はこの試験の生殖毒性の NOEL を 420 mg/kg 体重/日としている。

表 12　マウス二世代生殖発生毒性試験

物質	投与群	F_0	F_1
$NaNO_2$	0.24% （425 mg/kg 体重/日）	飲水量減少 生殖影響なし	7～21 日齢の体重減少、飲水量減少 生殖影響なし
	0.12% （260 mg/kg 体重/日）以下	―	―

c. 14 週間亜急性毒性試験（ラット）[3]

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における亜硝酸ナトリウム（0、375、750、1,500、3,000、5,000 ppm：雄 0、30、55、115、200、310 mg/kg 体重/日、雌 0、40、80、130、225、345 mg/kg 体重/日）の 14 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

精子の運動性が 1,500 及び 5,000 ppm 投与群雄で減少した（参照 36）。

JECFA（参照 10）はこの試験の NOEL を 55 mg/kg 体重/日（亜硝酸イオンとして 37 mg/kg 体重/日）としている。

[3] ②亜急性毒性試験 h.と同じ試験

表 13　ラット 14 週間亜急性毒性試験

物質	投与群	雄	雌
$NaNO_2$	5,000 ppm (雄;310 mg/kg 体重/日、雌；345 mg/kg 体重/日)	精子の運動性減少	—
	3,000 ppm (雄;200 mg/kg 体重/日、雌；225 mg/kg 体重/日)	—	—
	1,500 ppm (雄;115 mg/kg 体重/日、雌；130 mg/kg 体重/日)	精子の運動性減少	—
	750 ppm (雄；55 mg/kg 体重/日、雌；80 mg/kg 体重/日)以下	—	—

d.　発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 8～12 匹）における硝酸ナトリウム（0、17.5、50、150、450、900 mg/L）の妊娠 7～21 日の飲水投与試験が行われた。

全投与群で、着床後胚損失率、胎児の体重及び AGD、雄胎児（妊娠 21 日）の血中テストステロン濃度及び精巣のテストステロン、プロゲステロン濃度に対する影響は見られなかった。なお、*in vitro* でのラット下垂体細胞、ヒトの副腎皮質癌細胞の硝酸ナトリウムによる曝露においても、抗アンドロゲン作用は観察されなかった（参照 59）。

e.　発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（系統不明、雌、各投与群 12 匹）における亜硝酸ナトリウム（2,000、3,000 mg/L：200、300 mg/kg 体重/日　JECFA 換算（参照 8））の授乳 21 日までの飲水投与試験が行われた（投与開始時期は不明）。対照群として、妊娠ラット（雌、7 匹）に亜硝酸ナトリウムを含まない水を飲水投与した群、非妊娠ラットに同じ用量設定で亜硝酸ナトリウムを飲水投与した群の 2 群を用いた。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

2,000 mg/L の亜硝酸ナトリウムを投与された妊娠ラットの Hb 濃度は 10.3 g%であり、貧血が見られた。妊娠ラットは同用量の亜硝酸ナトリウムを投与された非妊娠ラットに比べて MetHb 濃度が高く、感受性が高いことが示唆された。児動物については、死亡率が対照群（6%）に比べて投与群で高かった（2,000 mg/L、3,000 mg/L 投与群各 30%、53%）。出生時体重は各群で同程度であったが、投与群では成長が遅延し、21 日齢の体重は対照群 51.5 g に対し 2,000 mg/L 投与群で 29.5 g、3,000 mg/L 投与群で 18.5 g であった。その後、この成長の遅れは改善し、62 日齢の平均体重は対照群 213 g、投与群では各 181 g、172 g であった。

児動物の MetHb 濃度の高値は認められなかった（参照 25）。

以上より、この報告では発生毒性の LOAEL を 2,000 mg/L（200 mg/kg 体重/日）と推定した。

表 14　ラット発生毒性試験

物質	投与群	親動物（雌）	児動物
$NaNO_2$	3,000 mg/L (300 mg/kg 体重/日)	—	死亡率増加（53%） 21 日齢での成長遅延
	2,000 mg/L (200 mg/kg 体重/日)	貧血	死亡率増加（30%） 21 日齢での成長遅延

f.　二世代生殖発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄）における亜硝酸ナトリウム（飼料中濃度平均 246～263 ppm : 12 mg/kg 体重/日（飼料中濃度 240 ppm に対し）　JECFA 換算（参照 8））の二世代（F_2 が 125 週齢になるまで）にわたる混餌投与試験が行われた。

その結果、児動物の数、出生後死亡率、寿命への影響は認められなかった。F_1 及び F_2 世代の肝細胞癌、神経系や結合組織、腺上皮等の腫瘍の発生頻度には亜硝酸ナトリウム投与群と対照群で差が見られなかったが、リンパ網内系の腫瘍の発生頻度が投与群で高かった（投与群 27%、対照群 6%）（参照 60）。

g.　100～240 日間亜急性毒性試験（モルモット）

モルモット（雌、各投与群 3～6 匹）における硝酸カリウム（0、300、2,500、10,000、30,000 mg/L :（硝酸性窒素として）0、12、102、507、1,130 mg/kg 体重/日）の 143～204 日間飲水投与試験、あるいは亜硝酸カリウム（0、300、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000、10,000 mg/L :（亜硝酸性窒素として）0、18、45、154、182、192、244、577 mg/kg 体重/日）の 100～240 日間飲水投与試験が行われた。なお、この試験では雄のモルモット（各群 1 匹）を雌と同じケージで飼育した（雌と同様に飲水曝露されたと推測される）。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

硝酸カリウム投与試験では、いずれの投与群でも体重増加、餌及び水の摂取への影響や、生殖器の肉眼・顕微鏡的変化は認められなかった。30,000 mg/L 投与群では生児出生数の減少（対照群 31、投与群 2）、胎児死亡率の増加（対照群 3%、投与群 67%）等が見られ、相対的な生殖パフォーマンスが低下した（対照群を 100%として 8%）。

亜硝酸カリウム投与試験では摂餌・摂水量への影響は見られなかったが、10,000 mg/L 投与群で体重増加が抑制された。また高用量投与群で Hb 濃度が若干減少し、MetHb 濃度が 10,000 mg/L 投与群で最も高かったが、Hb の 20%未満であった。生殖に対する強い影響は 5,000 mg/L 以上投与群で認められた。これらの投与群では生児は生まれず（胎児死亡率 100%）、相対的な生殖パフォーマンスは 0%であった。組織検査では、核の凝縮・崩壊や石灰化を伴う壊死巣を

特徴とする胎盤の変性、子宮の腔内・内膜や子宮頚部上皮へのリンパ球や好中球の蓄積を伴う炎症性病変が特に 5,000 mg/L 投与群で観察された。また著者らは、硝酸カリウム、亜硝酸カリウムいずれの投与でも全群で妊娠が見られたことから、雄の受精能力は阻害されないと推測した（参照 61）。

WHO（参照 6）は、この試験における硝酸カリウムの NOEL を 10,000 mg/L（硝酸カリウムとして 507 mg/kg 体重/日相当）と記載している。

なお、この報告では、この試験における亜硝酸カリウムの NOAEL を 4,000 mg/L（亜硝酸性窒素として 192 mg/kg 体重/日相当）と判断した。

表 15　モルモット 100～240 日間亜急性毒性試験

物質	投与群	親動物（雌）	胎児
KNO_3	30,000 mg/L (硝酸性窒素として 1,130 mg/kg 体重/日)	―	生児出生数減少（2）、胎児死亡率増加（67%）
	10,000 mg/L (硝酸性窒素として 507 mg/kg 体重/日)以下	―	大きな影響なし（生児出生数 15、胎児死亡率 6%）
KNO_2	10,000 mg/L (亜硝酸性窒素として 577 mg/kg 体重/日)	体重増加抑制、MetHb 濃度増加（＜20%Hb）	全胎児死亡
	5,000 mg/L (亜硝酸性窒素として 244 mg/kg 体重/日)	胎盤の壊死性病変、子宮及び子宮頚部の炎症性病変	全胎児死亡
	4,000 mg/L (亜硝酸性窒素として 192 mg/kg 体重/日)以下	―	大きな影響なし（生児出生数 10、胎児死亡率 29%）

h.　22 週間亜急性毒性試験（ウサギ）

ウサギにおける硝酸塩（0、250、500 mg/L）の 22 週間飲水投与試験が行われ、生殖指標（受胎率、同腹児数、出生時あるいは離乳時の体重）、血中レチノールやプロゲステロン濃度、Hb 値等について調べられた。投与群の児動物（自身は 5 週間飲水投与された）に肝臓のレチノール濃度減少が見られ、高用量投与群の母動物に Hb 値の僅かな減少が見られた。生殖指標への有害影響は認められなかった（参照 62；参照 7 より）。

i.　48 日間亜急性毒性試験（ヒツジ）

ヒツジ（計 23～24 匹、3 歳半～4 歳）における硝酸カリウム（0、0.5、1、5、10 mg/kg 体重/日；（硝酸イオンとして）0、0.27、0.54、2.7、5.4 mg/kg 体重/日）の 48 日間混餌投与試験が行われた。その結果、周期的な生殖行動への影響は見られなかったが、受胎率（妊娠率）が硝酸カリウム 5 mg/kg 体重/日投与群で 36%、10 mg/kg 体重/日投与群で 33%であり、対照群に比べてかなり低かった。また予備試験において、20 mg/kg 体重の硝酸カリウム（硝酸イオンとして 11 mg/kg 体重相当）を混餌投与した群で発情期のヒツジの数が有意に（$p<0.05$）減

少した（32%）と報告されている（参照 63；参照 9 より）。

j. 生殖発生毒性試験（ヒツジ）

交配種のヒツジ（雌、各投与群 6～7 匹、1 歳）に様々な濃度の硝酸イオンを含む様々な飼料を妊娠 21～49 日から出産まで混餌投与する試験が行われた。硝酸ナトリウムの添加により硝酸イオンを 3.4%含有させた干し草を与えた群と、添加していない干し草（硝酸イオン含有量は 0.03%）を与えた群とで、血中 Hb 濃度、Ht 値に差異は見られなかったが、MetHb 濃度が硝酸イオン添加飼料摂餌群で高かった（$p<0.01$）。仔ヒツジの出生時体重に有意差は認められず、流産は硝酸イオン添加群 3 匹、非添加群 2 匹で見られた。妊娠期間は硝酸イオン添加飼料摂餌群で短かった（$p<0.05$）が、正常範囲内の変化であった（参照 64）。

なお、Speijers ら（参照 28）及び JECFA（参照 7）では、この試験及び別のウシを用いた混餌投与試験について、重度の MetHb 症を引き起こす用量においても流産等の妊娠への影響は認められなかったと記載されている。

⑦ 遺伝毒性試験

硝酸性窒素の遺伝毒性試験の結果を表 16、表 17 に示す。また、亜硝酸性窒素の遺伝毒性試験の結果を表 18、表 19 に示す。

硝酸塩のヒトでの遺伝毒性については、高用量の硝酸塩を含む水を飲水したヒトで末梢血リンパ球の HPRT 遺伝子変異やリンパ球（子供）の染色体異常の発現頻度が高いことが報告されている一方、姉妹染色分体交換の増加は見られなかったとの報告がある。硝酸ナトリウムはサルモネラ菌を用いた復帰突然変異、*in vivo* で経胎盤曝露されたハムスター胚細胞の耐性変異、染色体異常、小核形成はいずれも陰性だが、ラット、マウスを用いた *in vivo* 試験で染色体異常の発生頻度が増加した。この他、硝酸カリウムは *in vitro* で CHO 細胞の染色体異常を誘発した（参照 12）との報告がある。Speijers ら（参照 28）及び JECFA（参照 7）は、硝酸塩は細菌および *in vitro* の哺乳類細胞に突然変異誘発性を示さないとしている。

亜硝酸塩はサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験の多くで陽性だが、SOS chromotest 陰性であった。亜硝酸ナトリウムは *in vivo*、*in vitro* でのいくつかの染色体異常試験、小核試験で陽性結果が得られており、*in vivo* で経胎盤曝露されたハムスター胚細胞では耐性変異、小核形成が陽性であったが、染色体異常は誘発されなかった。Speijers ら（参照 28）及び JECFA（参照 8）は、亜硝酸塩の突然変異誘発性（ただし *in vivo* 試験は結果のばらつきあり）、亜硝酸塩を経口投与したラット骨髄で観察された染色体異常については外因性の N-ニトロソ化合物が原因であった可能性があることを指摘している。

なお WHO（参照 6）は、硝酸塩の生合成過程で生じる NO は *in vitro* で細菌及びヒト細胞に対して変異原性を有し、DNA 鎖の切断、脱アミノ化（おそらく N_2O_3 を介して）及び酸化的損傷を引き起こすとしている。

表 16　硝酸性窒素 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

	試験の種類（名称）	対象	試験結果		備考	著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無		
原核生物：						
KNO_3	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537	−	−		Ishidate et al. 1984（参照 65）
$NaNO_3$			−	−		
KNO_3	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 TA1538 *E. coli* B WP2	−			Prival et al. 1991（参照 66）
	復帰突然変異試験	*E. coli*	−（好気的条件下） ＋（嫌気的条件下）		硝酸塩から亜硝酸塩への還元に因ると推察。	Konetzka 1974（参照 67; 参照 7 より）
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*	−			Konetzka 1974（参照 67; 参照 7 より）
真核生物：						
$NaNO_3$	染色体異常	チャイニーズハムスター線維芽細胞（CHL）		＋	NaCl は陽性、KCl は陰性	Ishidate et al. 1984（参照 65）
KNO_3				−		

表 17　硝酸性窒素 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
$NaNO_3$	小核試験	ハムスター胚	−	Inui et al. 1979（参照 68）
$NaNO_3$	小核試験	マウス骨髄	＋	Luca et al. 1985（参照 69）
$NaNO_3$	染色体異常	ハムスター胚	−	Inui et al. 1979（参照 68）
$NaNO_3$	染色体異常	マウス	＋	Rasheva et al. 1990(参照 70; 参照 7 より)
$NaNO_3$	染色体異常	ラット骨髄 マウス骨髄	＋ ±	Luca et al. 1985（参照 69）
硝酸イオン	染色体異常	ヒト（子供）末梢血リンパ球(硝酸塩を含む水に飲水曝露)	＋（55.7 mg/L で陰性、>70 mg/l で陽性）	Tsezou et al. 1996（参照 71）
$NaNO_3$	突然変異	ハムスター胚	−	Inui et al. 1979（参照 68）
硝酸塩	突然変異（HPRT 遺伝子）	ヒト末梢血リンパ球（様々な濃度の硝酸塩を飲水しているヒト）	＋	van Maanen et al. 1996(参照 72)

	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
硝酸塩／亜硝酸塩	UDS 試験	ヒト白血球（硝酸塩, 亜硝酸塩、ニトロソアミン等を含む食事を摂取後）	－（UDS は増加したが食事中の硝酸塩濃度との関連なし）	Kowalski et al. 1980（参照 73）
硝酸塩	SCE 試験	ヒト末梢血リンパ球（様々な濃度の硝酸塩を含む井戸水に曝露）	－	Kleinjans et al. 1991（参照 158）
硝酸イオン	SCE 試験	ヒト（子供）末梢血リンパ球（硝酸塩を含む水に飲水曝露）	－	Tsezou et al. 1996（参照 71）

表 18　亜硝酸性窒素 *in vitro* 遺伝毒性試験結果

	試験の種類（名称）	対象	試験結果		備考	著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無		
原核生物：						
KNO_2	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 TA1538 *E. coli* B WP2	+			Prival et al. 1991（参照 66）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 TA1538 *E. coli* B WP2	+			Prival et al. 1991（参照 66）
$NaNO_2$		*S. typhimurium* TA100、TA1530、TA1535 TA102	＋ ±	＋ －		Balimandawa et al. 1994（参照 74）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*	＋			Hayashi et al. 1988（参照 75）
亜硝酸	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* LT2 *E. coli* B	+			Kaudewitz, 1959（参照 76）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA97、TA98 TA100	－ ＋			Brams et al. 1987（参照 77）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA100	＋	＋		NTP TR495, 2001（参照 36）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98	－	－		NTP TR495, 2001（参照 36）
$NaNO_2$	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA100、TA1535	＋	＋		Ishidate et al. 1984（参照 65）

$NaNO_2$	突然変異試験	枯草菌(*Bacillus subtilis*) T4 ファージ T3 ファージ	＋			Strack et al. 1964（参照 78）
$NaNO_2$	DNA 形質転換	枯草菌	＋			Strack et al. 1964（参照 78）
$NaNO_2$	突然変異	アカパンカビ(*Neurospora crassa*)		＋		De Serres et al. 1967（参照 79）
$NaNO_2$	SOS-chromo test (DNA 損傷)	*E. coli* PQ37	－			Brams et al. 1987（参照 77）
$NaNO_2$	umu 試験（DNA 損傷）	*S. typhimurium* TA1535		±		Nakamura et al. 1987（参照 80）
真核生物：						
$NaNO_2$	DNA 鎖切断試験	マウス乳癌細胞（FM3A）		－		Kodama et al. 1976（参照 81）
$NaNO_2$	突然変異	マウス乳癌細胞（FM3A）		＋		Kodama et al. 1976（参照 81）
$NaNO_2$	染色体異常	マウス乳癌細胞（FM3A）		＋		Kodama et al. 1976（参照 81）
$NaNO_2$	染色体異常（形態）	ハムスター新生児動物の線維芽様細胞		＋		Tsuda et al. 1976（参照 82）
$NaNO_2$	染色体異常	哺乳類細胞	＋			Hayashi et al. 1988（参照 75）
$NaNO_2$	染色体異常	サル胎児肝細胞（BS-C-1） HeLa 細胞		＋ ＋		Luca et al. 1987（参照 83）
$NaNO_2$	染色体異常	チャイニーズハムスター線維芽細胞（CHL）		＋		Ishidate et al. 1984（参照 65）
	異常	ヒト胚の肺組織細胞	＋			Stanford Research Institute, 1972（参照 84）；参照 8 より
$NaNO_2$	マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK$^{+/-}$		＋		Wangenheim & Bolcsfoldi, 1988（参照 85）

表 19　亜硝酸性窒素 *in vivo* 遺伝毒性試験結果

	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
	小核試験	マウス大腿骨骨髄	－	Hayashi et al. 1988（参照 75）
$NaNO_2$	小核試験	ハムスター胚	＋	Inui et al. 1979（参照 68）
$NaNO_2$	小核試験	ラット骨髄 マウス骨髄 マウス末梢血	－ － －	NTP TR495, 2001（参照 36）
$NaNO_2$	小核試験	マウス骨髄	＋	Luca et al. 1987（参照 83）

	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
$NaNO_2$	Host-mediated assay (DNA 損傷)	*S. typhimurium* G46	－	Couch and Friedman 1975（参照 86）
$NaNO_2$	Host-mediated assay (DNA 損傷)	*E.Coli* K12 uvrB/recA	－	Hellmer and Bolcsfoldi 1992（参照 87）
	DNA 付加体	ラット食道、肝臓、肺	－	Hecht et al. 2007（参照 88）
$NaNO_2$	染色体異常	ラット胚肝細胞	＋	El Nahas et al. 1984（参照 89）
$NaNO_2$	染色体異常	ラット大腿骨骨髄	＋	El Nahas et al. 1984（参照 89）
	染色体異常	ラット骨髄	－	Stanford Research Institute, 1972（参照 84）；参照 8 より
$NaNO_2$	染色体異常	マウス骨髄 ラット骨髄 ウサギ骨髄	＋ ＋ ＋	Luca et al. 1987（参照 83）
$NaNO_2$	染色体異常	ハムスター胚	－	Inui et al. 1979（参照 68）
$NaNO_2$	突然変異	ハムスター胚	＋	Inui et al. 1979（参照 68）
$NaNO_2$	UDS 試験	マウス精子細胞	－	Alavantic et al. 1988（参照 90）

（3）ヒトへの影響

＜急性毒性＞

ヒト経口致死量は亜硝酸イオンが 33（子供、高齢者）～250 mg/kg 体重、硝酸イオンが 67～833 mg/kg 体重と報告されている（参照 91）。

亜硝酸ナトリウムを血管拡張剤あるいはシアン化物の解毒剤として用いた場合、30～300 mg/人（0.5～5 mg/kg 体重相当）で毒性は見られなかった（参照 8）。

硝酸アンモニウム（7～10.5 g）を経口投与（単回）された大人では嘔吐および下痢が見られたが、MetHb 濃度の上昇は生じなかった（参照 7、28）。硝酸塩の急性毒性として腹痛を伴う急速かつ重篤な胃腸炎、血尿及び血便が、慢性毒性としては消化不良、精神的な抑うつ、頭痛、衰弱が挙げられている（参照 92；参照 7 より）。

＜MetHb 症＞

MetHb 症を引き起こす中毒量は、亜硝酸イオンでは 0.4～200 mg/kg 体重（参照 8）、硝酸イオンは 33～83 mg/kg 体重（参照 91）あるいは 100～150 mg/kg 体重（参照 92；参照 7 より）であった。

MetHb 症の高感受性集団として、乳幼児（MetHb に酸化されやすい胎児性 Hb の存在、MetHb 還元酵素の欠乏、亜硝酸塩への高い還元率のため）、妊婦、グルコ

ース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症または MetHb 還元酵素欠乏症の人が挙げられている（参照 7、28）。

生後 3 か月未満の乳児について、硝酸塩の 80%が亜硝酸塩に還元されると仮定すると、中毒量（MetHb の生成率 10%以上）は硝酸塩として 1.5～2.7 mg/kg 体重である（参照 91）が、実際の MetHb 血症の症例では、硝酸塩の摂取量は 37.1～108.6 mg/kg 体重、平均 56.7 mg/kg 体重であった（参照 7）。また、乳児性 MetHb 血症の臨床症例（ほとんどが生後 3 か月未満の乳児）の 97.7%は飲料水中の硝酸塩濃度が 44.3～88.6 mg/L 以上で見られた（参照 93）との報告があるが、これら症例は細菌に汚染された自家用井戸水の摂取と関連していたことから、実際には胃腸感染症による内因性の硝酸塩（亜硝酸塩）合成の増加に因る可能性が指摘されている（参照 7）。Walton（参照 93）は乳児の MetHb 症に関する文献調査に基づき、乳児のミルクの調整に使用する水の硝酸性窒素濃度を 10 ppm 以下とすべきであるとする文献を引用している。最近では、2002 年にパレスチナのガザ地区で 3～6 ヶ月児 338 人を対象に実施された横断研究において、母乳摂取児と比べて人工乳（煮沸水を用いて調整）を摂取している乳児では MetHb 濃度が高い（5%超）児が多く、また、井戸水中の硝酸塩の平均濃度が高い地域の乳児の平均 MetHb 濃度が高かったことが報告されている（参照 94）。

米国で 1～8 歳の子どもを対象に、硝酸塩濃度の高い井戸水（硝酸塩として 100～500 mg/L、硝酸性窒素として 22～111 mg/L）を摂取する子ども（64 人）と、硝酸塩濃度の低い水（硝酸塩として<44 mg/L、硝酸性窒素として<10 mg/L）を摂取する子ども（38 人）の MetHb 濃度を比較した結果、両者に差はなく、MetHb 濃度は正常の範囲内であった。このことから、年長の子どもは硝酸塩の影響に対する感受性が比較的低いことが示唆された（参照 95）。最近、モロッコで 1～7 歳の子供を対象に実施された横断研究で、硝酸塩を含む井戸水の地域（曝露群、276 人。78 箇所を測定した濃度は硝酸イオンとして 15.39～246.9 mg/L）の MetHb 症（MetHb レベルが 2%超）は 36.2%、それに隣接する水道水の地域（非曝露群、135 人。8 サンプルの平均濃度は硝酸イオンとして 2.99 mg/L）の MetHb 症は 27.4%であり（有意差なし）、硝酸イオン濃度が 50 mg/L 以上の井戸水を飲水した子供では MetHb 症が非曝露群の 1.6 倍と有意に多く見られた（性差なし）。井戸水中の硝酸イオン濃度が 50～90 mg/L の集団では平均 MetHb 濃度が異常値（0.258）に達した（参照 96）。

MetHb 症の成人症例としては、4～50 g の硝酸塩（硝酸塩として 67～833 mg/kg 体重相当）を摂取（単回）後に死亡した例が報告されている（参照 7、28）が、これは胃の酸性度が低下した特別なリスク群での症例であった。最近、健康なボランティア（18～35 歳。各投与群 10 人）に硝酸ナトリウム（15 mg/kg 体重）あるいは水を 28 日間摂取させた試験で、MetHb 濃度は各 0.25%、0.24%で硝酸塩曝露による増加は見られなかったことが報告されている（参照 97）。

Ward ら（参照 98）米国 NIH/NCI（National Institutes of Health/National Cancer Institute）の作業グループによる、飲料水中の硝酸塩と MetHb 症についてのレビューの記載を次に示す。飲料水中亜硝酸イオン濃度と乳幼児の MetHb 濃度

とが関連なしとしている研究はほとんどないが、大部分は低濃度の亜硝酸イオンと少数の乳幼児を用いた研究である。MetHb 濃度の増加が認められる場合でも、臨床症状として MetHb 症が認められることは稀であるとした報告がある。MetHb 濃度を増加させる共因子として乳幼児の下痢や呼吸器疾患が、MetHb 生成から保護する効果があるものとしてビタミン C の摂取が報告されている。硝酸塩の曝露のみを MetHb 症の原因とするのではなく、MetHb 症を引き起こす要因間の関係をよりよく理解し各要因の相対的重要度を評価すること、及び飲料水中の硝酸塩曝露が MetHb 症のリスクとなる条件を特定することが必要である（参照 98）。

＜発がん性＞

亜硝酸塩はヒトの胃で反応して N-ニトロソ化合物を生成することが証明されており、N-ニトロソ化合物の多くは動物での発がん性が知られているため、おそらくヒトに対しても発がん性を示すと推測されるが、明確ではない（参照 8、28）。

胃がんおよび消化器がん

Winter ら（参照 99）は、気体（NO 等）は通すが水素イオンは通さない構造のチューブに 2 級アミン（モルフォリン）を詰めたものを健康なヒトボランティア（ピロリ菌感染なし）の胃腸管上部に 2 時間挿入し、硝酸カリウム（2 mmol）の摂取有りと無しの条件で N-ニトロソモルフォリンの濃度を調べた結果、管が胃酸に曝露される部位で N-ニトロソモルフォリンが生成され、硝酸塩を摂取した場合は無しの場合の 2 倍になったことを報告している。

チリの 25 県 202 地域（都市）に供給されている飲料水中の硝酸性窒素（0～30 ppm）濃度と胃がん死亡率の関連を調べた試験では、関連は見られなかった（参照 100；参照 7 より）。

デンマークの研究では、飲料水中の硝酸塩濃度が高い都市（平均 6.8 mg/L）の胃がん発生頻度が硝酸塩濃度の低い都市に比べて高く、著者は硝酸塩と胃がんとに弱い因果関係があり得ると結論している（参照 101）が、WHO（参照 32）は、胃がんの発生頻度低下と窒素肥料使用増加は同時期に起こっていること、社会経済的要因の影響、各都市の 2 つの学校で測定した尿中硝酸塩濃度（摂取量を反映していると推測される）に有意差がないことを指摘している。

イギリスのある地域において、公共水道水中の硝酸塩濃度が高い地域の胃がん死亡率が国全体の死亡率に比べて高い（女性のみ）との報告がある（参照 102）が、その後、観察期間を延長し、標準化死亡比（SMR）の計算時に社会階級分布と鉱夫の割合で補正を行って再検討した結果、胃がん死亡率に全国データとの間で有意差は見られなかったことが報告されている（参照 103）。またその後、イギリスの郊外や都市で同様に公共用水中の硝酸塩濃度と胃がん死亡率の関連を調べた複数の研究でも、関連は見られていない（参照 32）。

北フランスの 753 のコミューンで飲料水中の硝酸塩濃度（<21.4 mg/L、93%は 9.7 mg/L 以下）と消化器がん死亡率の関連を調べた結果、関連は見られなかった（参照 104；参照 32 より）。

ハンガリーの 230 箇所で、井戸水中の硝酸塩濃度と胃がん発生頻度の関係につい

て、高、低 2 群に分けて調べた（硝酸塩濃度は 22.6 mg/L、胃がん発生頻度は 2×10^{-4} を境界として）結果、全体の 60%（139 箇所）で胃がん発生頻度が高く、その内 127 箇所は高硝酸塩濃度地域、12 箇所が低硝酸塩濃度地域であった。胃がん発生頻度、硝酸塩濃度とも低いのは 13 箇所で、残り 78 箇所は胃がん発生頻度が低く硝酸塩濃度が高い地域であった（参照 105）。ただし WHO（参照 32）はこの試験について、多くの集団のサイズが小さく、硝酸塩濃度のばらつきについての情報がないことから、信頼性に疑問が残るとしている。

中国で、胃がんのリスクが高い地域の野菜、飲料水中の硝酸塩及び亜硝酸塩の濃度は胃がん低リスク地域より高いこと、また、慢性胃炎患者の絶食時の唾液、胃液中の硝酸塩及び亜硝酸塩濃度は胃がん高リスク地域の方が高いことを示したレビューがある。高リスク地域では食道の異形成も広くみられること、食事は硝酸塩、亜硝酸塩、2 級アミン、ニトロソアミンが多くビタミン C が少ないという特徴があることが報告されている（参照 106）。

以上から WHO（参照 32）は、この時点で硝酸塩（最大で 45 mg/L）を含有する水の摂取と胃がんとの関連を示唆する説得力のある証拠は見出せなかったが、入手データが不十分であるため、関連を除外することはできないとした。なお、早期胃がん患者において胃のピロリ菌を完全に除菌すると胃液への酸及びアスコルビン酸の分泌が増加し胃液中の硝酸塩濃度が減少することが報告されている（参照 107）。

スペインの 258 自治体での胃、結腸のがん死亡率と飲料水中の硝酸塩濃度を比較した地域相関研究で、硝酸塩の摂取量が多いほど胃がんの死亡率が増加し、50 mg/L を超える硝酸塩を含む飲料水を摂取している集団における、硝酸塩摂取量が少ない集団に対する胃がんの相対リスクは男性が 1.9（95%信頼区間（CI）; 1.36～2.67）、女性 1.8（95%CI; 1.15～2.87）（$p<0.05$）であった（参照 108）。この研究について JECFA（参照 9）には、交絡因子の補正がなされているかどうか不明と記載されている。

Sandor ら（参照 109）が飲料水中の硝酸塩濃度が高い（平均 98 mg/L）集団について硝酸塩濃度と胃がん SMR の経験的ベイズ推定量との関連を調べた試験（喫煙、民族、集団の大きさによる交絡影響について補正）では、硝酸塩の平均濃度から胃がん死亡率を有意に予測できることが示され（$p=0.05$）、オッズ比 1.5（95%CI; 1.1～2.1）であったと報告されているが、要約しか入手できず詳細不明である（参照 9）。

台湾において、胃がんで 1987～1991 年に死亡した 6,766 人及び同数の対照について飲料水中の硝酸性窒素濃度（台湾水供給会社のデータ）を調べた地域相関研究では、硝酸塩摂取による胃がん死亡率の差異は見られず、胃がん死亡オッズ比は 0.23～0.44 mg/L の硝酸塩摂取群で 0.95（95%CI; 0.87～1.03）、0.45 mg/L を超える硝酸塩摂取群で 1.02（95%CI; 0.93～1.11）であった（参照 110）。この著者らはその後も同様の研究を実施しており、1999 年～2003 年に結腸がんで死亡した 2,234 人及び胃腸関連疾患以外の原因で死亡した同数の対照を用いた試験では、硝酸性窒素の低用量摂取群（0.22 mg/L 以下）に比べた高用量摂取群（0.23～0.45 mg/L、0.48～2.86 mg/L）の結腸癌死亡オッズ比は共に 0.98（各 95%CI; 0.84～1.14、0.83～1.16）であり、飲料水を介した硝酸塩曝露と結腸がんによる死亡に統計学的に有

意な関連は見られなかった（参照 111)。

2000～2006 年に膵臓がんで死亡した 2,412 人及び、硝酸塩摂取との関連が過去の研究から疑われる疾病（胃、膀胱、結腸・直腸、肺、食道、頭頚部の悪性腫瘍、非ホジキンリンパ腫）以外で死亡した同数の対照を用いた試験でも、硝酸性窒素の低用量摂取群（0.18 mg/L 以下）に比べた高用量摂取群（0.19～0.45 mg/L、0.48～2.86 mg/L）の膵臓がん死亡のオッズ比は各 1.03（95%CI; 0.90～1.18）、1.1（95%CI; 0.96～1.27）であり、飲料水を介した硝酸塩曝露と膵臓がんによる死亡に統計学的に有意な関連は見られなかった（参照 112)。

24 カ国 39 民族から無作為選択した 3,303 人の 24 時間尿サンプル（1986～1987 年）中の硝酸塩について年齢及び性別で標準化、国ごとに平均した濃度と、各国の胃がん死亡率（1986～1988 年）との関連を地域相関回帰分析した結果、24 カ国のピアソン相関係数は男性 0.63（p=0.001）、女性 0.56（p<0.005）であり、ナトリウム及び硝酸塩を独立変数として胃がん死亡率について重回帰分析した重相関係数（R^2）は男性 0.61、女性 0.54（共に p<0.001）であった。著者らは、硝酸塩はナトリウムと共に胃がん死亡率を増加させるリスク要因として重要であることが示唆されたとしている（参照 113）。JECFA（参照 9）はこの試験について、発がんまでに要した時間の記述がなく、尿の採取時期と胃がん死亡率を調べた時期がずれていることを指摘している。

イギリスで、各平均約 2 万人が同質の水を供給されている 148 の地域において硝酸塩濃度（1990～1995 年）と発がん頻度（1975～1994 年）の関連を調べた結果、胃あるいは食道がんとの関連は見られなかった（参照 114）。

エジプトの横断研究で、口腔がん患者 42 人における唾液中の硝酸塩濃度（44 μg/mL）、亜硝酸塩濃度（8.3 μg/mL）、硝酸塩還元酵素活性（74 nmol/mL/分）は健康なヒト 40 人（各 27 μg/mL、5.3 μg/mL、46 nmol/mL/分）に比べていずれも高く（p<0.05）、口腔癌リスクのオッズ比は唾液中の硝酸塩濃度が 25～40 μg/mL で 3.3（95%CI; 1.1～9.8）、>40 μg/mL で 4.3（95%CI; 1.4～13.3）、亜硝酸塩濃度が>7.5 μg/mL で 3.0（95%CI; 1.0～9.3）、硝酸塩還元酵素活性が>50 nmol/mL/分で 2.9（95%CI; 1.1～7.4）と高かった（p<0.05）（参照 115）。

症例対照研究としては、胃の腺癌と組織診断された患者 92 人、対照 128 人において、食事アンケート調査から推定した硝酸塩、亜硝酸塩の摂取量と胃がんリスクには関連が見られなかったとのフランスの報告（参照 116）がある一方、胃がんと組織診断された患者 746 人、非腫瘍性の消化管以外の疾患で通院した対照 2,053 人におけるメチオニン、食塩、亜硝酸塩の摂取と発がんとの関連を調べた症例対照研究では、低用量のメチオニン及び亜硝酸塩（<2.7 mg/日）摂取群に比べ、低用量のメチオニン及び高用量の亜硝酸塩（>2.7 mg/日）摂取群の胃がんオッズ比は 1.5（95%CI;1.0～2.1）、高用量のメチオニン及び亜硝酸塩摂取群のオッズ比は 2.5（95%CI;1.9～3.2）（いずれも統計学的に有意）であり、亜硝酸塩摂取が胃発がんリスク増加に関連することが示唆されている(参照 117)。メキシコでの 2004～2005 年に胃癌と組織診断された患者 228 人、対照 467 人についての人口ベースの症例対照研究において、動物性食品からの硝酸塩、亜硝酸塩摂取量（食事アンケート調査

から推定）が多い群（各> 3.9 mg/日、> 0.4 mg/日）の胃がんリスクは低い群（各1.7 mg/日以下、0.2 mg/日以下）に比べて約 2 倍（オッズ比は各 1.92（95%CI; 1.23～3.02）、1.56（95%CI; 1.02～2.4））であった。なお、野菜及び果実からの硝酸塩、亜硝酸塩摂取については胃がんリスクとの関連は見られなかった（参照 118）。

韓国の胃がん患者 136 人及び同数の対照について、食事からの硝酸塩摂取量及び硝酸塩摂取量と抗酸化ビタミン摂取量の比を推定し（食事に関するアンケート実施）、胃がんリスクとの関連を調べた結果、硝酸塩摂取の絶対量との関連は見られなかったが、ビタミン E、葉酸に対する硝酸塩の比が高い場合に胃がんリスクが高かった（オッズ比は各 2.78（95%CI; 1.01～7.67）、3.37（95%CI; 1.28～8.87）。葉酸のみ有意差あり）（参照 119）。

喉頭がん、食道がん、口腔がんの患者 645 人と対照 458 人（喫煙、飲酒等のリスク因子で補正）を用いたアメリカの人口ベースの症例対照研究では、食事からの硝酸塩、亜硝酸塩摂取と喉頭がん、口腔がんとの関連は見られず、食道がんについては亜硝酸塩摂取量が< 1.06 mg/日の群に比べた 1.06～1.6、>1.6 mg/日群のオッズ比は各 1.17（95%CI; 0.57～2.38）、1.58（95%CI; 0.73～3.44）であり、硝酸塩摂取量が< 134 mg/日群に比べた 134～226、> 226 mg/日群のオッズ比は各 0.71（95%CI; 0.38～1.33）、0.44（95%CI; 0.24～0.93）であった（統計学的有意差なし）。ただし潰瘍痛の病歴を有するヒトに限定した場合、低用量摂取群に比べた亜硝酸塩の高用量摂取群における食道がんリスクは 7.33（95%CI; 1.30～41.43）であった（参照 120）。一方、食道の腺癌（組織検査で診断確定。282 人）、胃噴門部の腺癌（255 人）、食道扁平上皮癌（206 人）、噴門以外の胃の腺癌（352 人）及び対照（687 人）について、栄養素摂取量と発がんリスクとの関連を調べたアメリカの人口ベースの症例対照研究では、4 つの癌全てについて葉酸やβ-カロテン、食物繊維等の栄養素摂取は逆相関、コレステロール、動物性タンパク質及びビタミン B12 は正の相関が見られたが、亜硝酸塩摂取との関連が見られたのは胃（噴門以外）の腺癌（オッズ比 1.65（95%CI; 1.26～2.16））のみであり、食道がんとの関連は見られなかった（参照 121）。直腸・結腸がんの女性（20～74 歳の 475 人）と対照（1,447 人）を用いたアメリカの人口ベースの症例対照研究では、飲料水を介した硝酸性窒素への曝露（居住地域に近い 1994 年の水質調査測定値を当てはめた）による全結腸がんリスクの増加は見られなかったが、近位結腸がんに限り、最高用量群（硝酸性窒素として 10 ppm 以上）のリスクが最低用量群（硝酸性窒素として< 0.5 ppm）に比べて 2.9 倍（95%CI; 1.52～5.56）高かった（参照 122）。

結腸・直腸の腺腫患者 146 人、対照 228 人（ポリープなし）を用いた診療所ベースの症例対照研究において、加工肉からの亜硝酸塩摂取量が高い群（0.16～1.23 mg/日）で結腸・直腸腺腫のリスク増加（オッズ比 1.7（95%CI; 0.9～3.2）。有意差はなし）が見られ、亜硝酸塩と硝酸塩の合計摂取量が高い群（0.48～2.76 mg/日）ではさらに僅かなリスク増加（オッズ比 2.0（95%CI; 1.0～3.9））が観察された。著者らは、亜硝酸塩と硝酸塩の合計摂取量 0.5 mg 毎に結腸・直腸腺腫のリスクは 30%増加（95%CI; 1.0～1.8）すると推定した（参照 123）。

アメリカの胃遠位部、食道の腺がん患者（各 79 人、84 人）、対照 321 人を用い

た人口ベースの症例対照研究において、動物性食品からの硝酸塩及び亜硝酸塩摂取量が多い群は低い群（< 3.8 mg/日摂取）に比べて胃遠位部がんのリスクが増加傾向（5.7～< 8.3 mg/日摂取群のオッズ比は 1.8（95%CI; 0.8～3.8）、食道がんリスクは有意に増加（オッズ比は 5.7～< 8.3 mg/日摂取群で 1.7（95%CI; 0.7～4.1）、8.3 mg/日以上摂取群で 2.2（95%CI; 0.9～5.7）。p=0.015）した。胃遠位部がんについては、飲料水、加工肉の両方からの硝酸塩摂取量が高い群における、両方が低い群に対するオッズ比が最も高かった。一方、飲料水については、硝酸性窒素を>10 mg/L 含む水への曝露期間、及び硝酸性窒素イオンの 20 年間の平均濃度（2.45 mg/L 未満～4.32 mg/L 超）のいずれも、どちらのがんとも有意な関連は見られなかった（参照 124）。

オランダの後ろ向きコホート研究では男性 1,688 人、女性 1,812 人を 6.3 年追跡し、胃がん（全部で男性 219 人、女性 63 人）の人ー年リスクを推定した結果、食事及び飲料水からの平均亜硝酸塩摂取量が 0.01（参照用量）、0.04、0.09、0.16、0.35 mg/日の群の胃がん相対リスクは各 1.0、1.2（95%CI; 0.78～1.86）、1.2（95%CI; 0.77～1.82）、0.9（95%CI; 0.56～1.37）、1.4（95%CI; 0.95～2.18）で有意な関連は見られなかった（参照 125）。

フィンランドで 9,985 人の男女を最長 24 年間追跡したコホート研究でも、硝酸塩及び亜硝酸塩の摂取（過去 1 年間の食事についてのインタビューから推定。硝酸塩 77 mg/日、亜硝酸塩 5.3 mg/日）と消化器がん（胃、直腸・結腸）の発症リスク（全部で 189 例）との有意な関連は認められなかった（参照 126）。

甲状腺腫

過去に飲料水中の硝酸塩による甲状腺腫発生頻度の増加（Hettche 1956a♣、b♣；参照 6 より）、Sauerbrey と Andree（1988♣；参照 6 より）、参照 127、128））、甲状腺腫の大きさとの用量 - 反応関係（参照 129）が報告されている。

健康なボランティア（18～35 歳）を介入群（10 人）と対照群（10 人）に分け、前者には 15 mg/kg 体重の硝酸ナトリウムを、後者には水のみを 28 日間摂取させ、甲状腺機能への影響を調べる無作為化非劣性試験が実施された（ヨウ素、硝酸塩が少ない食事を試験前から試験期間中摂取）。甲状腺の ^{131}I 取り込み量、甲状腺ホルモン（T_3、リバーストリヨードチロニン（rT_3[4]）、T_4、TSH）血中濃度に両群で差は見られず、硝酸塩曝露による甲状腺への影響は認められなかった（参照 97）。一方、ヒトにおける硝酸塩の抗甲状腺作用については、食物中のヨウ素が十分な場合は弱いが、栄養学的なヨウ素欠乏症が存在する場合には強い影響を及ぼす（参照 127、128）とした報告もある。最近では、Tajtáková ら（参照 130）の学童（10～13 歳）を対象としたハンガリーにおける横断研究で、井戸水中の硝酸塩濃度が高い地域（51～274 mg/L）の学童（324 人中、血液を採取できたのは 315 人）は低い地域（< 2 mg/L）の学童（168 人中、血液を採取できたのは 109 人）に比べて甲状腺の

♣ 原著はドイツ語のため参考文献として引用掲載しなかった。

[4] T_3 の不活性型。

体積、血中 TSH が>4 mU/L の頻度、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の頻度が高い（血中の総 T_4 濃度、T_3 濃度は有意差なし）ことが報告されている（参照 130）。

ブルガリアの中央制御による水供給を受けている 2 つの村、すなわち、飲料水中硝酸塩濃度が高い村（試験時は 75 mg/L、23 年間の平均は 76.5 mg/L）と硝酸塩に曝露されていない村（試験時は 8 mg/L、23 年間の平均は 10.7 mg/L）の学童（7～14 歳。各 156 人、163 人）について、尿中のヨウ素濃度、甲状腺腫の発生頻度を調べた結果、尿中ヨウ素濃度に有意差は見られなかったが、甲状腺腫が硝酸塩曝露群において非曝露群に比べ有意に多かった（曝露群 13.5%、非曝露群 4.9%。オッズ比 3.014（95%CI; 1.293～7.027））（参照 131）。また、同じ著者らが、飲料水中硝酸塩濃度が高い（試験時は 93 mg/L、23 年間の平均は 89.7 mg/L）別の村と硝酸塩に曝露されていない同じ村に住む妊娠女性（各 26 人、22 人）及び 3～6 歳の幼児（各 50 人、49 人）について、同様に甲状腺への影響を調査した結果、曝露群の妊娠女性は非曝露群に比べて尿中ヨウ素低濃度のヒトが多く、甲状腺腫発生頻度（34.6%。オッズ比 5.294（95%CI; 1.003～27.939））が有意に高かった。また幼児では、曝露群の尿中ヨウ素濃度が非曝露群に比べて低く（p<0.001）、甲状腺腫発生頻度（28.0%。オッズ比 2.333（95%CI; 0.8491～6.412））も非曝露群（14.3%）より高いものの、有意差は見られなかった（参照 132）。

最近ポメラニアで実施された、尿中硝酸塩濃度（全体の平均は 53.1 mg/L）が高いヒト（75 パーセンタイル値 69.0 mg/L 超）と正常のヒトの甲状腺の構造や大きさを比較した横断研究では、甲状腺の体積に有意差は見られず、甲状腺腫の発生頻度は各 35.5%、34.7%（オッズ比は 1.01（95%CI; 0.86～1.19））で有意差は見られなかった（参照 133）。

非ホジキンリンパ腫（NHL）

非ホジキンリンパ腫（NHL）との関連については、Ward ら（参照 134）が NHL の患者 156 人（1983～1986 年）、対照 527 人を用いたアメリカ（ネブラスカ州）の症例対照研究で、公共水道水からの硝酸性窒素 > 4 mg/L（硝酸塩として 18 mg/L）の摂取は NHL の発症リスクと正の関連（オッズ比 2.0（95%CI; 1.1～3.6））が見られたと報告している。ただし、この試験では私設井戸水からの硝酸性窒素摂取（46 症例と対照 136 人のサンプル測定。中央値は 2.7 mg/L）は NHL 発症リスク（殺虫剤の使用や家族の病歴等で補正）との関連が見られなかった（参照 134）。NHL の患者（1998～2000 年）181 人、対照 142 人を用いたアメリカ（アイオワ州）の人口ベースの症例対照研究では、飲料水中の硝酸塩の平均濃度が高い群（硝酸性窒素として> 2.90 mg/L）あるいは年平均濃度 5 mg/L 以上の硝酸塩に 10 年以上飲水曝露された群において NHL との関連は見られず（オッズ比は各 1.2（95%CI; 0.6～2.2）、1.4（95%CI; 0.7～2.9））、食事からの硝酸塩摂取量（アイオワ州以外にデトロイト州などを含む計 4 州の患者及び対照について推定）は NHL リスクと逆の関連が見られた（170 mg/日以上摂取群のオッズ比は 0.54（95%CI; 0.34～0.86））が、食事からの亜硝酸塩摂取量は NHL のリスク増加と関連した（1.21 mg/日以上摂取群のオッズ比は 3.1（95%CI; 1.7～5.5））。このことから著者らは、公共水道

水中の硝酸性窒素の平均濃度（特に 3 mg/L 以下）は NHL リスクと関連しなかったと結論している（参照 135）。また、米国ミネソタ州で白人男性 NHL 患者 73 人、対照 147 人を対象に実施された人口ベースの症例対照研究では飲料水からの硝酸塩摂取量（居住地域の公共水道水の記録から推定。最高用量群の中央値; 2.4 mg/L）と NHL との関連は見られなかった（参照 136）。他、職業を介した硝酸塩、亜硝酸塩、ニトロソアミンの累積曝露について、推定曝露量と NHL 発生頻度に正の関連が見られた（慢性リンパ球性白血病との関連はなし）ことが、ドイツの人口ベースの症例対照研究で報告されている（参照 137）。

脳腫瘍及び神経系腫瘍

妊娠中の母親の曝露と子供の脳神経系障害の関連についてのアメリカの症例対照研究では、母親の硝酸塩および／又は亜硝酸塩摂取（妊娠中に居住していた家の水道水中濃度を計深棒を用いて測定）による子供の脳腫瘍発症リスクは 1.1（95%CI; 0.7～2.0）、母親の井戸水摂取によるリスクについては減少する地域と増加する地域があり一貫性がなかった（参照 138）。

神経系腫瘍と診断された 18 歳以下の子供の母親 300 人、対照 574 人において食事からの硝酸塩、亜硝酸塩摂取量（アンケート調査により推定）と神経系腫瘍リスクとの関連は見られなかったとのイスラエルの報告（参照 139）、原発性脳腫瘍と診断された 20 歳以下の子供（540 人）の母親、対照 801 人において、亜硝酸ナトリウムを保存剤として用いた肉からの妊娠期間における亜硝酸塩一日平均摂取量増加により子供の脳腫瘍リスクが増加した（$p<0.005$。野菜からの硝酸塩摂取量との関連は見られず）ことから、体内で生成された N-ニトロソ化合物への妊娠中の曝露と子供の脳腫瘍発症との関連が示唆されたとするアメリカの報告（参照 140）等がある。

神経膠腫の成人白人男女 130 人、対照 319 人についてのアメリカ（ネブラスカ州）における人口ベースの症例対照研究で、公共水道水中の硝酸性窒素の 20 年間の平均濃度（<2.38 mg/L を参照用量とし、用量群は>4.32 mg/L が最高用量の 3 群）と神経膠腫との関連は見られなかった（オッズ比は 1.2（95%CI; 0.6～2.3）～1.4（95%CI; 0.7～2.7））。また、5 mg/L あるいは 10 mg/L 以上の硝酸性窒素を含む公共水道水に曝露された期間についても神経膠腫との関連は見られず（オッズ比は 1.1（95%CI; 0.5～2.2）～1.8（95%CI; 0.8～4.1））、食事からの亜硝酸塩摂取推定量との関連も認められなかった（参照 141）。

イギリスで、各平均約 2 万人が同質の水を供給されている 148 の地域において硝酸塩濃度（1990～1995 年）と発がん頻度（1975～1994 年）の関連を調べた結果、脳及び中枢神経系の癌の発生頻度が高硝酸塩濃度の地域で高く、硝酸塩摂取量が高い集団（平均 30 mg/L）の低い集団（2.4 mg/L）に対する相対リスクは 1.2（95% CI; 1.1～1.3）であった（参照 114）。

膀胱がん、前立腺がん

オランダにおいて、硝酸塩曝露（食事を介した曝露量については過去の食事アン

ケート調査結果と食品含有濃度データベースから推定、飲料水を介した曝露量については各人の居住する郵便番号の地域に水を供給している会社のベースラインデータから計算し、5 群に分けた）と膀胱がんとの関連を 9.3 年間追跡して調べたコホート研究がある（症例 889 人、対照 4,441 人）。硝酸塩曝露量が最低の用量群に対する最高用量群の膀胱がん発生頻度の比は食事､飲料水共に 1.06（各 95%CI; 0.81～1.31、0.82～1.37）、食事と飲料水を合計した曝露について 1.09（95%CI; 0.84～1.42）で曝露との関連は見られなかった（参照 142）。

1999～2003 年に膀胱癌で死亡した 513 人及び泌尿生殖器関連疾病以外で死亡した同数の対照を用いた台湾での地域相関研究では､硝酸性窒素の低用量摂取群（0.18 mg/L 以下）に比べた高用量摂取群（0.19～0.45 mg/L、0.48～2.86 mg/L）の膀胱がん死亡オッズ比は各 1.76（95%CI; 1.28～2.42）、1.96（95%CI; 1.41～2.72）であり、飲料水を介した硝酸塩曝露と膀胱がんによる死亡には正の相関が見られた（参照 143）。

スペインの 258 自治体で膀胱、前立腺がん死亡率と飲料水中の硝酸塩濃度を比較した地域相関研究で、硝酸塩の摂取量が多いほど前立腺がんの死亡率が増加し、50 mg/L を超える硝酸塩を含む飲料水を摂取している集団における、硝酸塩摂取量が少ない集団に対する前立腺がんの相対リスクは 1.9（95%CI; 1.20～2.88）であった（参照 108）。この研究について JECFA（参照 9）には、交絡因子の補正がなされているかどうか不明と記載されている。

腎細胞がん、下部尿路がん

腎細胞がんの患者（1986～1989 年）201 人、対照 1,244 人（硝酸塩測定値が存在する公共の水道水を使用している集団）を用いたアメリカでの人口ベースの症例対照研究において、公共水道水の硝酸塩濃度の平均値（10 年以上）が> 5 mg/L の下位群の腎細胞がん発症リスクは増加せず（オッズ比 1.03（95%CI; 0.66～1.60））、硝酸塩摂取との関連は見られなかった（参照 144）。

下部尿路がんとの関連を調べたハワイの症例対照研究では、日系男性で現在の食事からの亜硝酸塩、ニトロソアミンの摂取と下部尿路がんリスクに正の関連が見られ（高用量群と低用量群のオッズ比は亜硝酸塩 2.0（95%CI; 1.0～4.0、p<0.05）、ニトロソアミン 3.0（95%CI; 1.4～6.4、p=0.01））、加工肉の摂取も発がんリスク増加と関連したが､女性や白人男性では関連が見られなかった（参照 145）。JECFA（参照 10）はこの試験について、発がんリスク増加が加工肉に含まれる亜硝酸塩、脂質、ナトリウムに起因するのか、それらを油で揚げたことに因るのか決められない、としている。

北フランスの 753 のコミューンで飲料水中の硝酸塩濃度（<21.4 mg/L、93%は 9.7mg/L 以下）と泌尿器のがん死亡率の関連を調べた結果、関連は見られなかった（参照 104；参照 32 より）。

肝臓がん

肝臓がんについては、タイの胃がん及び肝臓がんが多い地域における食事からの

硝酸塩、亜硝酸、ニトロソジメチルアミン（NDMA）塩摂取量が他の地域に比べて高かったとの横断研究（参照 146）がある。

発がん率

アメリカで 10 年以上同じ水を摂取し続けている 55～69 歳の女性 21,997 人（内 16,541 人は公共用水を、残りは私設の井戸水を摂取）を対象に、硝酸塩摂取量（硝酸塩窒素として 0.36、1.0、2.4 mg/L、硝酸イオンとして 1.6、4.5、11 mg/L 相当）と発がん率（がん登録データに基づく。全部で 3,150 人）との関連を調べた結果、NHL、白血病、メラノーマ、結腸・脳・肺・膵臓・腎臓のがんとの一貫した関連は見られなかったが、膀胱・卵巣がんとは正の関連が、子宮・直腸がんとは負の関連が見られた（参照 147）。JECFA（参照 9）はこの試験について、用量相関関係が見られず、他の要因による影響の可能性があるとしている。

介入研究としては、中国における麻の繊維工場労働者の内、唾液中の亜硝酸イオン濃度が 10 mg/L を超えていて症状があるヒトを対象に抗生物質と「ニトロソアミン破壊物質」で予防的治療を行った結果、介入群の発がん率が対照群に比べて 55%低かったとの報告がある（参照 148）が、JECFA（参照 10）はこの研究は追跡手法や年齢による標準化をしていない等の問題があり、対照群の発がん率が試験期間中に大きく変化していること、亜硝酸イオンとの関連が疑われる胃がん等が介入群でも比例して増加していること等から、解釈が難しいとしている。

＜その他の影響＞

心血管系疾患

心血管系への影響を飲料水中の硝酸塩濃度と関連づける研究からは、一貫した結果は得られていない（参照 32）が、血圧増加と飲料水を介した硝酸塩曝露との関連を見出した研究もあることが Ward ら（参照 98）のレビューに紹介されている。最近、17 人（男性 15 人、女性 2 人）の健康なボランティアを用いて行われた無作為化二重盲検クロスオーバー試験で、硝酸ナトリウム（0.1 mmol/kg 体重/日）を添加した食事を摂取（3 日間）した被験者の収縮期血圧及び心拍数はプラセボ摂取群と変わらなかったが、拡張期血圧及び動脈圧が有意に低かったことが報告されている（参照 149）。

副腎への影響

副腎への影響については、調理した野菜から 0.5 mg/kg 体重/日の $NaNO_2$ を 9 日間摂取したヒトで尿中への 17-ヒドロキシステロイド、17-ケトステロイドの排泄が減少し、副腎ステロイド生成の減少が示唆されたことが報告されている（参照 150）。

糖尿病

子供の I 型糖尿病については、いくつかの横断研究で発症率と飲料水中の硝酸塩濃度に正の関連が見られたことが Ward らのレビュー（参照 98）で報告されているが、最近イタリアで行われた横断研究では飲料水中の硝酸イオン濃度中央値（28.9

mg/L 以下）とⅠ型糖尿病の相対リスク（最低用量曝露群と比較）は逆行する傾向が見られたことが報告されている（参照 151）。またⅡ型糖尿病について、高齢の患者と健康なヒトで血清の亜硝酸塩及び硝酸塩の濃度を比較した結果、患者で有意に高かったとの報告（参照 152）がある。

生殖発生毒性

生殖発生毒性については、神経管欠損を有する子供の母親 538 人、対照 539 人に妊娠前後の水道水、食事摂取についてインタビューしたアメリカにおける人口ベースの症例対照研究で、16 mg/L 以上の硝酸イオン摂取は無脳症のリスク増加と関連が認められた（参照 153）。この他にもいくつかの試験において、飲料水を介した硝酸塩の摂取による中枢神経系の先天奇形のリスク増加が見られたが、生殖毒性（自然流産、死産、早産、子宮内発育遅延等）と飲料水からの硝酸塩摂取の関連については一貫した結果が得られていないことが、Ward らによるレビューに記載されている（参照 98）。最近では、オーストラリアの 16,229 人の女性に対する横断研究において、飲料水中の硝酸塩濃度が中等度（0.125～0.350 mg/L）あるいは高い群（> 0.350 mg/L）の前期破水発生頻度が硝酸塩濃度の低い群に比べて高かった（補正オッズ比は 1.23（95%CI; 1.03～1.52）あるいは 1.47（95%CI; 1.20～1.79））との報告（参照 154）がある他、飲料水中の硝酸塩濃度（40～60 mg/L）が乳幼児突然死症候群の発生頻度に影響する可能性を指摘した報告（参照 155）等がある。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）[5]（参照 12）

グループ 2A： ヒトに対して恐らく発がん性がある。

食品中の亜硝酸塩の発がん性については、ヒトで限定的な証拠（limited evidence）がある。食品中の亜硝酸塩は胃がん発生頻度増加と関連する。

食品中の硝酸塩の発がん性については、ヒトでの証拠は不十分である（inadequate evidence）。

飲料水中の硝酸塩の発がん性については、ヒトでの証拠は不十分である。

亜硝酸塩とアミンあるいはアミドとの組み合わせによる発がん性については、実験動物で十分な証拠（sufficient evidence）がある。

亜硝酸塩それ自体の発がん性については、実験動物で限定的な証拠がある。

硝酸塩の発がん性については、実験動物での証拠は不十分である。

ヒト発がんデータ

硝酸塩、亜硝酸塩の摂取により N-ニトロソ化合物が体内で合成される可能性があり、亜硝酸塩が多くビタミン C が少ない食事をするヒトではこの合成量が多くなり

[5] 正式なモノグラフは未だ公表されていないが、draft（94 巻として公開予定）があるので、これについて記載する。

得る。硝酸塩、亜硝酸塩の発がん性について様々な器官で調べられているが、胃、脳の発がん性を見た試験以外、利用可能な症例対照研究、コホート研究はない。

硝酸塩については、胃がん、脳腫瘍のいずれとも関連は見られていない。

亜硝酸塩の摂取と胃がんの関係については、症例対照研究で正の関連が認められたが、コホート研究では関連が見られず、いずれの研究においても、胃がんの重要なリスク因子である*Helicobacter pylori*による影響や交絡の可能性が考慮されていなかった。母親が妊娠中に食物から摂取した亜硝酸塩の推定量と児の脳腫瘍の発生頻度との関係を調べた症例対照研究及び成人について食物からの亜硝酸塩摂取と脳腫瘍との関連を調べたほとんどの試験において、有意な関連は認められなかった。飲料水中の亜硝酸塩と3試験における児の脳腫瘍データを複合解析した試験では発がんリスク増加が見られた。

動物発がんデータ

硝酸塩の発がん性はラット、マウスのいずれにおいても見られなかった。

亜硝酸塩を単独で投与したほとんどの試験では、マウス、ラットのいずれにおいても発がん性は見られなかったが、これらの結果は低投与量、短い曝露期間、亜硝酸塩の不安定性等に起因する可能性がある。亜硝酸塩を飲水投与した雌マウスで前胃の乳頭腫あるいはがんの発生頻度の増加傾向が、また、胎内にいる時から生涯にわたり亜硝酸塩を飲水投与されたマウスでリンパ腫及び肺腫瘍の発生頻度の増加が観察された。第二級、三級アミンやアミド（食物、水に含まれる、若しくは投与）と亜硝酸塩にマウスを複合曝露した試験の多くでは、腫瘍（肺腫瘍、悪性リンパ腫、前胃腫瘍、膀胱乳頭腫、子宮腺癌）の発生頻度が増加した。同様に複合曝露されたラットでも腫瘍（食道腫瘍、血管肉腫、肝細胞の腺腫と癌、肺扁平細胞癌、鼻腔腫瘍）の発生頻度が増加した。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

①硝酸塩

JECFA（参照9）は、ラットの長期毒性試験で得られたNOEL 370 mg/kg体重/日（硝酸イオンとして）に安全係数100を適用し、Acceptable Daily Intake（ADI）を0～3.7 mg/kg体重（硝酸イオンとして）と算出した。

委員会は、硝酸塩による毒性は主に、*in vivo*で亜硝酸塩に変換する結果であると結論した。第59回委員会(2002年)において、亜硝酸イオンのADIは0～0.07 mg/kgに設定され、亜硝酸塩についての新しいデータは硝酸塩について以前に設定されたADIを大きく変更する根拠を与えなかったため、委員会は、第44回会合（1995年）においてラット長期毒性試験、イヌ短期毒性試験のNOEL 500 mg/kg体重/日に基づき、安全係数100を適用して設定したADI 0～5 mg/kg体重（硝酸ナトリウムとして）、または上記のADI 0～3.7 mg/kg（硝酸イオンとして）を維持することとした。

②亜硝酸塩

JECFA（参照 10）は、ラットを用いた 2 年間の試験での心肺への影響に基づく NOEL 6.7 mg/kg 体重/日（亜硝酸イオンとして）に安全係数 100 を適用し、ADI を 0～0.07 mg/kg 体重/日（亜硝酸イオンとして）とした。この ADI は、3 か月齢以下の乳児には適用されない。

第 44 回会合（1995 年）においては、NOEL 6.7 mg/kg 体重/日及びラットを用いた 90 日間毒性試験での副腎球状帯の肥大に基づく NOEL 5.4 mg/kg 体重/日（亜硝酸イオンとして）に安全係数 100 を適用し、ADI を 0～0.06 mg/kg 体重/日（亜硝酸イオンとして）とした。しかし、副腎のごくわずかな肥大は血圧の小さな変動に対する生理的な順応を反映しており、副腎への直接的な毒性作用と考えるべきではないと第 59 回委員会（2002 年）では結論し、この NOEL を採用しなかった。

亜硝酸塩は、メトヘモグロビン血症を引き起こすが、これは単回投与後に起こる可能性があるため、亜硝酸塩について急性の参照用量を設定するのが適切であると思われる。しかし、本会合においてレビューできたデータは主に長期毒性に関するものであり、急性の参照用量を設定するには適切でなかった。委員会は、今後の会合において亜硝酸塩の急性毒性についてレビューすべきであると勧告した。

（3）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 3）および第 3 版根拠文書（参照 6）

硝酸塩のガイドライン値は、短期間曝露された乳幼児（ヒト）のメトヘモグロビン血症に基づき、50 mg/L とされた。ただし、微生物による汚染とそれに伴う消化管の感染症はリスクを顕著に増加させるため、微生物汚染の点で安全な水でなければならない。

亜硝酸塩のガイドライン値は、乳幼児（ヒト）において、0.4 mg/kg 体重/日から 200 mg/kg 体重/日を超える投与量でメトヘモグロビン血症が見られたことから、最小値の 0.4 mg/kg 体重/日に基づき、体重 5 kg、飲水量 0.75 L を仮定して、3 mg/L（端数切捨て）と算出された。

飲料水中の硝酸塩及び亜硝酸塩に同時に曝露される可能性があるため、各物質のガイドライン値（GV）に対する濃度（C）の比の和は 1 を超えないようにすべきである。

慢性曝露に対しては、JECFA が硝酸塩の ADI 0～3.7 mg/kg 体重/日、亜硝酸塩の ADI 0～0.07 mg/kg 体重/日を提案している（参照 9、10）。硝酸塩の ADI 0～3.7 mg/kg 体重/日は、硝酸塩／亜硝酸塩の代謝における既知の種差を考慮すると、ヒトのリスク評価に用いるには適切でないと考えた。亜硝酸塩の ADI 0～0.07 mg/kg 体重を用い、成人の体重 60 kg、飲水量 2 L/日、飲料水の割り当て 10%を仮定すると、ガイドライン値は 0.2 mg/L（亜硝酸イオンとして；端数切捨て）と算出された。ただし、動物とヒトの感受性の違いに関する不確実性のため、このガイドライン値は暫定値と考えるべきである。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照 11）

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD

a. 硝酸性窒素 （EPA/IRIS, 1991（参照 11）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
メトヘモグロビン症の初期臨床症状（MetHb レベル 10%超過時） （調整乳を摂取した 0～3 ヶ月齢乳児） ヒト疫学調査（参照 93、156）	NOAEL: 硝酸性窒素 10 mg/L（換算値: 1.6 mg/kg 体重/日）** LOAEL: 硝酸性窒素 11-20 mg/L（換算値: 1.8-3.2 mg/kg 体重/日）	1 ***	1	1.6 mg/kg 体重/日

* 硝酸塩 4.4 mg が硝酸性窒素 1 mg/L に相当するとして換算。
** 体重 4 kg の乳児の調整乳を介した飲水量を 0.64 L/日とし、10 mg/L×0.64 L/日／4 kg = 1.6 mg/kg 体重/日
*** 感受性の最も高いヒト亜集団（乳児）での重篤な影響の NOAEL であることから 1

b. 亜硝酸性窒素（EPA/IRIS, 1997（参照 11））

影響（Critical Effect）	用量	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
メトヘモグロビン症（調製乳を慢性的に摂取した乳児） （参照 93）	NOEL: 飲料水中濃度 10 ppm（換算値: 1.0 mg/kg 体重/日）* LOAEL: 飲料水中濃度 11-20 ppm	1 **	10 ***	1×10^{-1} mg/kg 体重/日

* 体重 10 kg の子供の飲水量を 1 L/日として、10 mg/L×1 L/日/10 kg = 1.0 mg/kg 体重/日
** 感受性の高いヒト集団（乳児）への重篤な毒性影響（ﾒﾄﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ症）の NOEL であること、長期間曝露のデータであることから UF は不使用.
***亜硝酸塩自体の毒性について 10

② 発がん性

データなし。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素

①評価値

平成 4 年の評価では、Walton（1951）をもとに幼児のメトヘモグロビン血症の防止の観点から、硝酸性窒素として 10 mg/L 以下。亜硝酸性窒素については、極めて低い濃度であり、硝酸性窒素と同時に測定することが可能であることから、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量について 10 mg/L とされた。

また、平成 10 年の専門委員会では、以下のように評価されている。

・昭和 53 年に水質基準を検討した際には、「亜硝酸性窒素については、自然水中では硝酸性窒素に比べて一般に極めて低い濃度で存在することが知られており、生体の影響に関しては硝酸性窒素と同様の作用が考えられる。その上、検査方法としても硝酸性窒素とともに両者を一度に測定することが可能であり、別々に検査する必要性が低い。」とされ、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量について基準値が定められた。

・硝酸性窒素については幼児にメトヘモグロビン血症を発症させることのない濃度と考えられる 10 mg/L であることが適当。（現行どおり）

・亜硝酸性窒素については、近年の知見から極めて低い濃度でも影響があることがわかってきたことから、別途評価値を定めることが適当。

・WHO（1998）において亜硝酸塩のガイドライン値（0.2 mg /L)が暫定値とされているのは、ヒトへの影響及びヒトの感受性についての不確実性があるためである。

・亜硝酸性窒素については、ADI 0.06 mg NO_2/kg/day から評価値は 0.05 mg/L（1 日 2 L 水摂取、体重 50kg、寄与率 10%）となる。

・WHO では、硝酸塩と亜硝酸塩が同時に飲料水中に存在しうることから、次のようにガイドライン値に対する比の和は 1 を超えてはならないとしている。

$$\frac{NO_3(mg/L)}{50\ mg/L} + \frac{NO_2(mg/L)}{3\ mg/L} \leqq 1$$

これを窒素に換算すると、

$$\frac{NO_3\text{-}N(mg/L)}{11\ mg/L} + \frac{NO_2\text{-}N(mg/L)}{0.91\ mg/L} \leqq 1$$

しかしながら、NO_3-N が 10 mg/L 以下及び NO_2-N が 0.05 mg/L 以下を確保すると、この和は常に 1 以下となるから、比の和について基準を設定する必要はない。

平成 10 年以後、評価値設定に関わる知見は報告されていないので、現状の評価値、硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の合計量として 10 mg/L、亜硝酸性窒素として 0.05 mg/L は維持されるのが適切である。

②項目の位置づけ

・硝酸性窒素について、従来の基準項目（健康に関する項目）としての位置づけは維持。

・亜硝酸性窒素については、現在は硝酸性窒素との合計量として基準項目とされており、これについては、従来の基準項目（健康に関する項目）としての位置づけは維持。

・一方、亜硝酸性窒素について、硝酸性窒素との合計値ではなくそれ自体単独のも

ので評価値が必要であるが、水道水（原水・浄水）での検出状況等の結果から、評価値の 10%を越えるデータは 2%弱存在しており、水質基準とするかどうかの検討が必要である。しかし、WHO のガイドライン値は毒性評価の観点から暫定値とされていることから、水質管理目標設定項目とする。指針値は暫定値として 0.05 mg/L とする。

３．曝露状況

平成19年度水道統計（参照157）における硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素の水道水の検出状況（表20）は、原水において、最高検出値は水道法水質基準値（10 mg/L）の100%超過の16箇所であった。それ以下の濃度にも広く検出され、基準値の10%超過～20%以下が1,199箇所、10%以下が2,268箇所で多かった。

一方、浄水においては、最高検出値は水質基準値の90%超過～100%以下の3箇所であり、原水と同様にそれ以下の濃度にも広く検出され、基準値の10%超過～20%以下が1,461箇所、10%以下が2,173箇所で多かった。

平成19年度水道統計（参照157）における亜硝酸態窒素の水道水の検出状況（表21）は、原水において、最高検出値は水道法水質管理目標値（0.05 mg/L；暫定）の100%超過が22箇所みられ、それ以下の濃度にも広く検出されたが、基準値の10%以下が1,371/1,632箇所と最も多かった。

一方、浄水においては、最高検出値は暫定の水質管理目標値の100%超過が1箇所見られたが、大部分（1,710/1,732地点）は水質管理目標値の10%以下であった。

表 20　硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 157）

			基準値に対する度数分布表（硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素）											
浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	10%以下	10% 超過 20%以下	20% 超過 30%以下	30% 超過 40%以下	40% 超過 50%以下	50% 超過 60%以下	60% 超過 70%以下	70% 超過 80%以下	80% 超過 90%以下	90%超過100%以下	100%超過
			～0.50 mg/L	～1.00 mg/L	～2.00 mg/L	～3.00 mg/L	～4.00 mg/L	～5.00 mg/L	～6.00 mg/L	～7.00 mg/L	～8.00 mg/L	～10.00 mg/L	10.01～ mg/L
原水	全体	5,331	2,268	1199	948	403	236	100	67	48	25	21	16
	表流水	1,027	519	315	150	35	8	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	305	216	70	17	0	1	1	0	0	0	0	0
	地下水	3,206	1,125	665	666	317	197	88	51	41	21	21	14
	その他	793	408	149	115	51	30	11	16	7	4	0	2
浄水	全体	5,667	2,173	1461	1171	482	201	85	55	21	15	3	0
	表流水	988	477	319	147	36	9	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	285	183	79	20	2	1	0	0	0	0	0	0
	地下水	3,136	936	769	777	326	162	77	51	20	15	3	0
	その他	1,258	577	294	227	118	29	8	4	1	0	0	0

（平成19年度調査結果）

表 21　亜硝酸態窒素　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 157）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表(亜硝酸態窒素)										
			10%以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90%超過100%以下	100%超過
			～0.005 mg/L	～0.010 mg/L	～0.015 mg/L	～0.020 mg/L	～0.025 mg/L	～0.030 mg/L	～0.035 mg/L	～0.040 mg/L	～0.045 mg/L	～0.050 mg/L	0.051～ mg/L
原水	全体	1,632	1,371	94	45	30	19	13	6	13	10	9	22
	表流水	492	335	49	30	20	15	12	4	8	9	6	4
	ダム湖沼	174	123	28	6	7	3	1	2	2	0	0	2
	地下水	768	729	11	8	3	0	0	0	3	0	2	12
	その他	198	184	6	1	0	1	0	0	0	1	1	4
浄水	全体	1,732	1,710	11	4	4	1	0	1	0	0	0	1
	表流水	389	383	4	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	127	123	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	830	818	5	2	3	0	0	1	0	0	0	1
	その他	386	386	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

亜硝酸塩及び硝酸塩の一部は口腔内で亜硝酸塩に還元されるが、胃及び上部小腸から吸収される。血液中で亜硝酸塩は Hb と反応して硝酸塩に酸化され、MetHb を生じる。ヒトにおいては、硝酸塩摂取で見られる影響として、硝酸塩を高濃度（～20 ppm 以上）含む水で調整した人工乳を摂取した乳児に見られる MetHb 症が知られている。

硝酸塩、亜硝酸塩は胃でアミン等と反応して N-ニトロソ化合物を生じ得ることが知られている。多くの N-ニトロソ化合物には発がん性があることから、硝酸塩、亜硝酸塩のヒトに対する発がん性（とくに胃がんの誘発）が懸念されるところであり、多くの疫学調査が行われている。また実験動物に対する発がん性も調べられている。IARC（draft）（参照 12）はこれらの研究のレビューに基づき、硝酸塩については、「飲料水中の硝酸塩のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。硝酸塩の実験動物に対する発がん性の証拠は不十分である」としている。また、亜硝酸塩については、「食品中の亜硝酸塩についてはヒトに対する発がん性の限定的な証拠がある。亜硝酸塩自体の実験動物に対する発がん性の限定的な証拠がある」とし、食品中の亜硝酸塩は胃癌の増加に関連しているとしている。そして全体として、「経口摂取された硝酸塩あるいは亜硝酸塩は体内でニトロソ化が生じる条件下でヒトに対しておそらく発がん性を持つ（グループ 2A）」としている。

遺伝毒性については、硝酸塩は *in vitro* 遺伝毒性試験のほとんどで陰性であり、*in vivo* 遺伝毒性試験では陽性と陰性の結果が得られている。一方、亜硝酸塩については、*in vitro*、*in vivo* のいずれの遺伝毒性試験でも陽性と陰性が認められており、遺伝毒性がないとは判断できないと考えられる。

以上の結果を踏まえると、硝酸性窒素については TDI を試算することが適切であると考えられる。一方、亜硝酸性窒素については、非発がん影響については TDI を試算し、発がん影響についてはユニットリスクを試算することが適切であると考えられる。

硝酸性窒素

高濃度（～20 ppm 以上）の硝酸性窒素を含む水で調整した人工乳を摂取した乳児では MetHb 症が生じることが報告されているが、Walton のレビュー（参照 93）によると、硝酸性窒素の濃度が 10 ppm 以下で乳児における MetHb 症の発症を報告している論文はなかった。従って MetHb 症を指標とした硝酸性窒素の NOAEL は 10 ppm（10 mg/L）と考えることができる。1 ヶ月児の人工乳哺乳量を平均 827 mL/日[6]、1 ヶ月児の体重を平均 4,735 g[7]と仮定とすると、この NOAEL は 1.7 mg/kg 体重/日に相当する。なお、この値は、このエンドポイントに関して最も感受性の高い乳児において得られているものであるため、不確実係数の適用は不要である。

以上を踏まえ、最も感受性が高いと考えられる 1 ヶ月児の耐容一日摂取量（TDI）

---

6 産業技術総合研究所化学物質リスク管理センター曝露係数ハンドブック
http://unit.aist.go.jp/riss/crm/exposurefactors/documents/factor/other_intake/intake_artificialmilk.pdf

7 平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書（厚生労働省、平成 13 年）に記載の 0 年 1～2 月未満の男児平均体重 4.87 kg、女児平均体重 4.60 kg の平均値

を 1.7 mg/kg 体重/日と試算した。

亜硝酸性窒素

＜非発がん影響＞

亜硝酸性塩そのものへのヒト曝露の非発がん影響を調べた疫学調査はないようである。一方、亜硝酸塩に実験動物を曝露させて影響を調べた試験では副腎の肥大や MetHb の増加等が見られている。この中で最も低い NOAEL を示したのは、Wistar 系ラット（雌雄）における亜硝酸カリウムの 13 週間飲水投与試験である。このような試験は 2 例行われ、副腎球状帯の肥大に基づき NOAEL が一つの試験では亜硝酸イオン濃度として 5.4 mg/kg 体重/日、もう一つの試験では亜硝酸カリウム濃度として 5 mg/kg 体重/日と報告された。しかし、副腎のごくわずかな肥大は血圧の小さな変動に対する生理的な順応を反映しており、毒性作用と考えるべきでないとされている。次に低い NOAEL を示したのは、雄ラットにおける亜硝酸ナトリウム(0、100、1,000、2,000、3,000 mg/L)の 2 年間飲水投与試験である。この試験では、MetHb 濃度が用量依存的に増加し、1,000 mg/L 以上で有意となった。また、1,000 mg/L 以上の投与群で肺のリンパ球浸潤、気管支拡張、心臓の小さな細胞巣と線維化が見られた。これらの影響に基づき、NOAEL は 100 mg/L（亜硝酸ナトリウムとして 10 mg/kg 体重/日、亜硝酸イオンとして 6.7 mg/kg 体重/日、亜硝酸性窒素として 2 mg/kg 体重/日[8]）と判断された。この NOAEL に不確実係数 100（種差：10、個体差：10）を適用し、亜硝酸性窒素の耐容一日摂取量（TDI）を 0.02 mg/kg 体重/日と試算した。

＜発がん影響＞

IARC（参照 12）は「食品中の亜硝酸塩についてはヒトに対する発がん性の限定的な証拠がある」としており、実際、食品を通じた亜硝酸塩摂取と胃癌との関連を示す疫学調査もあるが、結果は必ずしも明確ではない。一方、実験動物に亜硝酸塩を飲水投与した試験では発がん影響がみられている。マウス（雌雄、各 50 匹）における亜硝酸ナトリウム（雄 0、60、120、220 mg/kg 体重/日；雌 0、45、90、165 mg/kg 体重/日）の 2 年間飲水投与試験で、雌では前胃の扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌を合わせた発生頻度の増加傾向（対照群 1/50、投与群は用量順に各 0/50、1/50、5/50）が見られた。また雄では、220 mg/kg 体重/日群で腺胃上皮過形成の発生頻度（10/50）が対照群（0/50）に比べて有意に高かった。雌における前胃の扁平上皮腫瘍の用量-反応データに基づき、ベンチマークドース法で多段階発がんモデルを用いて $BMDL_{10}$（137.9 mg/kg 体重/日）を求め、この点から直線外挿法により亜硝酸ナトリウムの発がんユニットリスク（体重 1 kg あたり亜硝酸ナトリウム 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口曝露した時にこの曝露に関係してがんが生じるリスク）を試算したところ、7.3×10^{-4}/(mg/kg 体重/日)となった。

[8] 亜硝酸イオンの分子量 46 と窒素の原子量 14 との比（3.2857）を用いて換算

表 22　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg/kg 体重/日）	LOAEL（mg/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 10	14 週間飲水投与	脾臓での髄外造血増加（445-） 脾臓重量増加（750-） 心臓・腎臓・肝臓の重量増加（840-） 前胃扁平上皮過形成増加（雄 990、雌 1,230）	240	445	$NaNO_2$
②	ラット Wistar 系 20	4 週間混餌投与	甲状腺重量の増加、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の低下、血中総 T_4 濃度及び T_3 濃度の低下、血中 TSH 濃度の増加、尿中へのヨウ素排泄量の僅かな増加（3%混餌）		3%	KNO_3
③	ラット F344 系 雌雄 10	$NaNO_3$；6 週間混餌投与 $NaNO_2$;6 週間飲水投与	MetHb 血症による血液・脾臓の色の変化（ $NaNO_3$;5,000-、$NaNO_2$;500-）	最大耐容量 $NaNO_3$；2,500（5%）[A] $NaNO_2$；250（0.25%）[A]	$NaNO_3$;5,000（10%） $NaNO_2$;500（0.5%）	$NaNO_3$ $NaNO_2$
④	ラット Wistar 系 雌雄 10	13 週間飲水投与	用量依存的副腎球状帯肥大(24.6-) 血中 MetHb 濃度増加、腎臓の相対重量増加（雄 199.2、雌 241.7）	NOEL KNO_2: 10[A] NO_2^-: 5.4[W] (100 mg/L)	24.6(300 mg/L)	KNO_2
⑤	ラット Wistar 系 雌雄 10	13 週間飲水投与	副腎球状帯肥大, 血中 MetHb 濃度増加、腎臓相対重量増加 (KNO_2；3,000 mg/L、$NaNO_2$；2,432 mg/L)	KNO_2: 5 (50 mg/L) [A]		KNO_2 $NaNO_2$
⑥	ラット Wistar 系 雄 5～10	28～90 日間飲水投与 (高用量 KNO_2 群は 28・56 日間、あるいは 90 日間投与後回復期間 30・60 日間でも試験)	副腎球状帯肥大 (KNO_2；90 日間 1,021 mg/L-)	KNO_2；306 mg/L	KNO_2；1,021 mg/L	KNO_2 KNO_3
⑦	ラット F344 系 雌雄 10（雌雄 15；臨床病理学検査のため）	14 週間飲水投与（70～71 日間飲水投与；臨床病理学検査のため）	MetHb 増加（30-） 腎臓・脾臓の相対重量増加（200-） 前胃扁平上皮過形成増加（雄 310、雌 345） チアノーゼ（70 日間 130-）	130（1,500 ppm）	225（3,000 ppm）	$NaNO_2$

⑧	ラット Wistar 系 雌 9～10	30 週間飲水投与	甲状腺重量増加（50 mg/L-） 甲状腺組織変化、甲状腺によるヨウ素取り込み増加、血中総 T_3 及び遊離 T_3・遊離 T_4・TSH 濃度減少（250 mg/L-）			$NaNO_3$
⑨	イヌ 雌 2、雄 1	105～125 日間混餌投与	有害影響、血液異常なし			$NaNO_3$
慢 ⑩	マウス 100	18 ヶ月間飲水投与	肝機能、腎機能、血中の総 Fe・アンモニウム・タンパク質濃度及び血清タンパクの比率、N-グリコシル-ノイラミン酸濃度（腫瘍マーカー）に変化なし			$NaNO_3$
⑪	マウス 雌雄 50	18 か月間飲水投与	腫瘍発生頻度、発がんまでの期間に有意差なし			$NaNO_2$
⑫	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 50	2 年間飲水投与	雄で腺胃上皮過形成の増加（220）、雌で前胃扁平上皮細胞の乳頭腫及び癌の増加傾向(165)	120（1,500 ppm）	220（3,000 ppm）	$NaNO_2$
⑬	ラット F344 系 雌雄 50	2 年間飲水投与	前胃上皮過形成の増加（雄 130、雌 150） 単核球性白血病減少（70-）	70(1,500 ppm)	130（3,000 ppm）	$NaNO_2$
⑭	ラット 雌雄 20	2 年間混餌投与	軽度の成長抑制(Lehman は 1%-とし、JECFA は 5%-としている)	$NaNO_3$；500 NO_3^-；370 [J] （1%）		$NaNO_3$
⑮	ラット F344 系 雌雄 50	$NaNO_3$；2 年間混餌投与 $NaNO_2$；2 年間飲水投与	癌の発生頻度増加、発癌に要する期間の変化なし（単核球性白血病は減少）			$NaNO_2$ $NaNO_3$
⑯	ラット F344 系 混餌投与；雌雄 2、 飲水投与；雌雄 22	2 年間混餌／飲水投与	混餌投与雌で肝臓の悪性新生物の発生頻度増加（2,000 ppm） 単球性白血病の発生頻度減少（混餌、飲水とも 2,000 ppm）			$NaNO_2$
⑰	ラット 雄 8	2 年間飲水投与	MetHb 濃度増加、リンパ球浸潤と肺胞過膨張を伴う気管支の拡張（1,000 mg/L-） 心臓における小さな細胞巣と線維化（1,000 mg/L、2000 mg/L） 心臓における変性細胞巣を有する間質細胞の拡散、老齢ラットで冠動脈が薄くなり拡張（3,000 mg/L）	NOEL $NaNO_2$；10 NO_2^-；6.7 [J] （100 mg/L）		$NaNO_2$

生⑱	マウス B6C3F$_1$ 系 雌雄 10	14 週間飲水投与	精巣変性（750-） 精子の運動性減少（990） 雌の性周期延長（445、1,230）	345(1,500 ppm)	750 （ 3,000 ppm）	$NaNO_2$
⑲	マウス Swiss CD-1 系	二世代生殖発生毒性試験[飲水投与]	F_0、F_1 ともに生殖への影響なし F_1、F_2 の発生への影響なし	NOEL 420[J]		$NaNO_2$
⑳	ラット F344/N 系 雌雄 10	14 週間飲水投与	精子の運動性減少（115、310）	NOEL 55[J] NO_2^- ; 37[J]		$NaNO_2$
㉑	ラット Wistar 系 雌 8～12	妊娠 7～21 日飲水投与	着床後胚損失率、胎児の体重及び AGD、雄胎児（妊娠 21 日）の血中・精巣のテストステロン濃度及び精巣のプロゲステロン濃度への影響なし（-900 mg/L）			$NaNO_3$
㉒	ラット 雌 12	妊娠～授乳 21 日飲水投与	児動物の死亡率増加、21 日齢での成長遅延（200-） 母動物の MetHb 濃度増加		200	$NaNO_2$
㉓	ラット	二世代混餌投与	児動物の数や死亡率への影響なし F_1 及び F_2 でリンパ網内系腫瘍が高頻度で発生			$NaNO_2$
㉔	モルモット 雌 3～6	KNO_3 ; 143～204 日間 KNO_2 ; 100～240 日間 飲水投与	生児出生数減少、胎児死亡率増加（N-NO_3^-; 1,130） 胎児死亡率増加（N-NO_2^-;244-）	NOEL KNO_3 ; 507[W] (10,000 mg/L) KNO_2 ; 192 （4,000 mg/L）	KNO_3: 1,130[W] (30,000 mg/L) KNO_2 ; 244 （5,000 mg/L）	KNO_3 KNO_2
㉕	ウサギ	22 週間飲水投与	受胎率、同腹児数、出生時・離乳時の体重への影響なし			硝酸塩
㉖	ヒツジ 計 23 ～24	48 日間混餌投与	受胎率低下（5-）			KNO_3
㉗	ヒツジ 雌 6～7	妊娠 21～49 日混餌投与	母動物が MetHb 血症となる用量で流産、児動物の出生時体重への影響なし			硝酸イオン

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験
[A]：著者、[W]：WHO、[J]：JECFA、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会．2003

2 World Health Organization(WHO). Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2004.

4 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition, vol.1, 2006

5 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

6 WHO. Nitrate and nitrite in drinking-water, Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. WHO/SDE/WSH/07.01/16. 2007.

7 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Nitrate. WHO Food Additives Series 35. 1996a

8 JECFA. NITRITE and potential endogenous formation of N-nitroso compounds. WHO Food Additives Series 35. 1996b

9 JECFA. Nitrate and potential endogenous formation of N-nitroso compounds. WHO Food Additives Series 50. 2002a.

10 JECFA. Nitrite and potential endogenous formation of N-nitroso compounds. WHO Food Additives Series 50. 2002b.

11 US Environmental Protection Agency (EPA), Integrated Risk Information System (IRIS). (http://www.epa.gov/iris/). 1991/1997.

12 International Agency for Research on Cancer(IARC). IARC monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. vol. 94(Draft), Ingested Nitrates and Nitrites, and Cyanobacterial Peptide Toxins. Recent Meetings-Recently Evaluated (2006).

13 U.S. National Research Council(NRC). *Nitrate and nitrite in drinking water.* Subcommittee on Nitrate and Nitrite in Drinking Water, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Science. 1995

14 Hunault CC, van Velzen AG, Sips AJ, Schothorst RC, Meulenbelt J. Bioavailability of sodium nitrite from an aqueous solution in healthy adults. Toxicol Lett. 2009; 190: 48-53

15 International Programme on Chemical Safety(IPCS). Poisons Information Monograph, Group PIM G016, Nitrates and nitrites. 1999

16 Cortas NK, Wakid NW. Pharmacokinetic aspects of inorganic nitrate ingestion in man. Pharmacology and Toxicology. 1991; 68: 192-195.

17 NAS The health effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds. Part 1 of a two-part study by the Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food. Report by the US National Research Council, National Academy of Sciences. Washington, DC, National Academy Press. 1981

18 Colbers EPH, Hegger C, Kortboyer JM, Meulenbelt J. A pilot study to investigate nitrate and nitrite kinetics in healthy volunteers with both normal and artificially increased gastric pH after sodium nitrate ingestion. Bilthoven, Rijksintituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (National Institute of Public Health and Environmental Protection) (RIVM Report No. 235802001). 1996

19 Mueller RL, Hagel HJ, Greim G, Ruppin H, Domschke W. [Endogenous synthesis of carcinogenic N-nitroso compounds: bacterial flora and nitrite formation in the healthy human stomach.] Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene B. 1983; 178: 297-315 (in German).

20 Mueller RL, Hagel HJ, Wild H, Ruppin H, Domschke W. Nitrate and nitrite in normal gastric juice. Precursors of the endogenous N-nitroso compound synthesis. Oncology. 1986; 43: 50-53.

21 Rudell WS, Bone ES, Hill MJ, Blendis LM, Walters CL. Gastric juice nitrite: a risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? Lancet, 1976; 2: 1037-1039.

22 Rudell WS, Bone ES, Hill MJ, Walters CL. Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. Lancet. 1978; 1: 521-523.

23 Dolby JM, Webster ADB, Borriello SP, Barcley FE, Bartholomew BA, Hill MJ. Bacterial colonization and nitrite concentration in the achlorhydric stomachs of patients with primary hypogammaglobulinaemia or classical pernicious anaemia. Scandinavian journal of gastroenterology. 1984; 19: 105-110.

24 Walker R. The conversion of nitrate into nitrite in several animal species and man. In: Health aspects of nitrate and its metabolites (particularly nitrite). Proceedings of an international workshop, Bilthoven (Netherlands), 8–10 November 1994. Strasbourg, Council of Europe Press, pp. 115-123. 1995

25 Shuval HI, Gruener N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. American Journal of Public Health. 1972; 62: 1045-1052.

26 Green LC, Tannenbaum SR, Fox JG. Nitrate in man and canine milk. The New England Journal of Medicine. 1982; 306: 1367−1368.

27 Jaffé ER. Methaemoglobinaemia. Clinical haematology. 1981; 10: 99-122.

28 Speijers GJA, van Went GF, van Apeldoorn ME, Montizaan GK, Janus JA, Canton JH, van Gastel CAM et al. Integrated criteria document nitrate; effects. Appendix to RIVM Report No. 758473012. Bilthoven, Rijksintituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (National Institute of Public Health and Environmental Protection) (RIVM Report No. A758473012). 1989

29 Shephard SE. Endogenous formation of N-nitroso compounds in relation to the intake of nitrate or nitrite. In: Health aspects of nitrate and its metabolites (particularly nitrite). Proceedings of an international workshop, Bilthoven (Netherlands), 8–10 November 1994. Strasbourg, Council of Europe Press, pp. 137-150. 1995

30 Mirvish SS, Davis ME, Lisowyj MP, Gaikwad NW. Effect of feeding nitrite, ascorbate, hemin, and omeprazole on excretion of fecal total apparent N-nitroso compounds in mice. Chem Res Toxicol. 2008; 21(12): 2344-2351.

31 Brambilla G, Martelli A. Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug-nitrite interaction products. Mutat Res. 2007; 635(1): 17-52.

32 WHO Health hazards from nitrate in drinking-water. Report on a WHO meeting, Copenhagen, 5–9 March 1984. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Environmental Health Series No. 1). 1985b

33 ICAIR Life Systems, Inc. Drinking water criteria document on nitrate/nitrite. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. 1987

34 Wagner DA, Schultz DS, Deen WN, Young VR, Tannenbaum SR. Metabolic fate of an oral dose of 15N-labeled nitrate in humans: Effect of diet supplementation with ascorbic acid. Cancer Research. 1983; 43: 1921-1925.

35 Leaf CD, Wishnok JS, Tannenbaum SR. L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humans. Biochemical and biophysical research communications, 1989; 163: 1032-1037.

36 U.S. National Toxicology Program(NTP). NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium nitrite (CAS No. 7632-00-0) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR495. 2001

37 Bloomfield RA, Welsch CW, Garner GB, Muhrer ME. Effect of dietary nitrate on thyroid function. Science, 1961; 134: 1690.

38 Mukhopadhyay S, Ghosh D, Chatterjee A, Sinha S, Tripathy S, Chandra AK. Evaluation of possible goitrogenic and anti-thyroidal effect of nitrate, a potential environmental pollutant. Indian J Physiol Pharmacol. 2005; 49(3): 284-288.

39 Maekawa A, Ogiu T, Onodera H, Furuta K, Matsuoka C, Ohno Y, Odashima S.. Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. Food and Chemical Toxicology. 1982; 20: 25-33.

40 Til HP, Falke HE, Kuper CF, Willems MI. Evaluation of the oral toxicity of potassium nitrite in a 13-week drinking-water study in rats. Food chemistry and toxicology. 1988; 26(10): 851-859.

41 WHO Evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, pp. 29-35 (WHO Technical Report Series No. 859). 1995

42 Kuper F, Til HP Subchronic toxicity experiments with potassium nitrite in rats. In: Health aspects of nitrate and its metabolites (particularly nitrite). Proceedings of an international workshop, Bilthoven (Netherlands), 8–10 November 1994. Strasbourg, Council of Europe Press, pp. 195-212. 1995

43 Boink BTJ, Dormans JAMA, Speijers GJA The role of nitrite and/or nitrate in the etiology of the hypertrophy of the adrenal zona glomerulosa of rats. In: Health aspects of nitrate and its metabolites (particularly nitrite). Proceedings of an international workshop, Bilthoven (Netherlands), 8–10 November 1994. Strasbourg, Council of Europe Press, pp. 213-228. 1995

44 Del Negro A, Araújo MR, Tincani AJ, Meirelles L, Martins AS, Andreollo NA. Experimental carcinogenesis on the oropharyngeal mucosa of rats with hydrochloric acid, sodium nitrate and pepsin. Acta Cir Bras. 2008; 23(4): 337-342.

45 Eskiocak S, Dundar C, Basoglu T, Altaner S. The effects of taking chronic nitrate by drinking water on thyroid functions and morphology. Clin Exp Med. 2005; 5(2): 66-71.

46 Lehman AJ. Quarterly report to the Editor on Topics of Current Interest. Nitrates and Nitrites in Meat Products. Quart. Bull.Ass. Food Drug Off. 1958; 22: 136-138.

47 Jahreis G, Hesse V, Schone F, Hennig A, Gruhn K. Effect of chronic dietary nitrate and different iodine supply on porcine thyroid function, somatomedin-C-level and growth. Experimental and clinical endocrinology, Leipzig, 1986; 88: 242-248.

48 Mascher F, Marth E. Metabolism and effect of nitrates. Central European Journal of Public Health.1993; 1: 49-52.

49 Inai K, Aoki Y, Tokuoka S. Chronic toxicity of sodium nitrite in mice, with reference to its tumorigenicity. Gann. 1979; 70: 203-208.

50 Lijinsky W, Kovatch R, Riggs CW. Altered incidences of hepatic and hemopoietic neoplasms in F344 rats fed sodium nitrite. Carcinogenesis. 1983; 4(9): 1189-1191.

51 Kuroiwa Y, Ishii Y, Umemura T, Kanki K, Mitsumori K, Nishikawa A, Nakazawa H, Hirose M. Combined treatment with green tea catechins and sodium nitrite selectively promotes rat forestomach carcinogenesis after initiation with N-methyl-N'- nitro-N-nitrosoguanidine. Cancer Sci. 2007; 98(7): 949-957.

52 Okazaki K, Ishii Y, Kitamura Y, Maruyama S, Umemura T, Miyauchi M, Yamagishi M, Imazawa T, Nishikawa A, Yoshimura Y, Nakazawa H, Hirose M. Dose-dependent promotion of rat forestomach carcinogenesis by combined treatment with sodium nitrite and ascorbic acid after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine: possible contribution of nitric oxide-associated oxidative DNA damage. Cancer Sci. 2006; 97(3): 175-182.

53 Kuroiwa Y, Okamura T, Ishii Y, Umemura T, Tasaki M, Kanki K, Mitsumori K, Hirose M, Nishikawa A. Enhancement of esophageal carcinogenesis in acid reflux model rats treated with ascorbic acid and sodium nitrite in combination with or without initiation. Cancer Sci. 2008a; 99(1): 7-13.

54 Kitamura Y, Umemura T, Okazaki K, Kanki K, Imazawa T, Masegi T, Nishikawa A, Hirose M. Enhancing effects of simultaneous treatment with sodium nitrite on 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced rat liver, colon and Zymbal's gland carcinogenesis after initiation with diethylnitrosamine and 1,2-dimethylhydrazine. Int J Cancer. 2006a; 118(10): 2399-2404.

55 Kitamura Y, Yamagishi M, Okazaki K, Furukawa F, Imazawa T, Nishikawa A, Hirose M. Lack of enhancing effects of sodium nitrite on 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. Cancer Lett. 2006b; 235(1): 69-74.

56 Kuroiwa Y, Yamada M, Matsui K, Okamura T, Ishii Y, Masumura K, Tasaki M, Umemura T, Mitsumori K, Nohmi T, Hirose M, Nishikawa A. Combined ascorbic acid and sodium nitrite treatment induces oxidative DNA damage-associated mutagenicity in vitro, but lacks initiation activity in rat forestomach epithelium. Toxicol Sci. 2008b; 104(2): 274-282.

57 Ishii Y, Umemura T, Kanki K, Kuroiwa Y, Nishikawa A, Ito R, Saito K, Nakazawa H, Hirose M. Possible involvement of NO-mediated oxidative stress in induction of rat forestomach damage and cell proliferation by combined treatment with catechol and sodium nitrite. Arch Biochem Biophys. 2006; 447(2): 127-135.

58 Chapin R, Gulati D, Barnes LH. Reproductive toxicology; sodium nitrite. Environmental Health Perspectives, 1997; 105 (Suppl. 1): 1–3.

59 Hansen PR, Taxvig C, Christiansen S, Axelstad M, Boberg J, Kiersgaard MK, Nellemann C, Hass U. Evaluation of endocrine disrupting effects of nitrate after in utero exposure in rats and of nitrate and nitrite in the H295R and T-screen assay. Toxicol Sci. 2009; 108(2): 437-444.

60 Shank RC, NewbernE PM. Dose-response study of the carcinogenicity of dietary sodium nitrite and morpholine in rats and hamsters. Food and Cosmetics Toxicology. 1976; 14: 1-8.

61 Sleight SD, Atallah OA. Reproduction in the guinea-pig as affected by chronic administration of potassium nitrate and potassium nitrite. Toxicology and Applied Pharmacology. 1968; 12: 179-185.

62 Kammerer M. Influence des nitrates sur la reproduction chez les mammifères domestiques. Contraception, fertilité, sexualité. 1993; 21: 642-647.（入手不可）

63 Nestorova J., Tsohev I., Nikolov I, Ivanova N. The effect of nitrates on sheep reproduction. Zhivol. Nauk.. 1997; 34: 149–151.（入手不可）

64 Davison KL, Mcentee K, Wright MJ. Responses in pregnant ewes fed forages containing various levels of nitrate. Journal of Dairy Science. 1965 ; 48: 968-977.

65 Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food and Chemical Toxicology. 1984; 22: 623-636.

66 Prival MJ, Simmon VF, Mortelmans KE. Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutation Research. 1991; 260: 321-329.

67 Konetzka WA. Mutagenesis by nitrate reduction in Escherichia coli. Abstract Annual Meeting Am. Soc. Microbiol. 1974; Abstr. No. G106.（入手不可）

68 Inui N, Nishi Y, Taketomi M, Mori M. Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. Mutation Research. 1979; 66: 149-158.

69 Luca D, Răileanu L, Luca V, Duda R. Chromosomal aberrations and micronuclei induced in rat and mouse bone marrow cells by sodium nitrate. Mutation Research. 1985; 155: 121-125.

70 Rasheva V, Yantchev I, Boshilova N, Panova M. Cytogenetic and pathohistological changes in mice treated with sodium nitrate: dynamics of the changes for 5 to 15 days. Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences. 1990; 43: 93-94.（入手不可）

71 Tsezou A, Kitsiou-Tzeli S, Galla A, Gourgiotis D, Papageorgiou J, Mitrou S, Molybdas PA et al. High nitrate content in drinking water: Cytogenetic effects in exposed children. Archives of Environmental Health, 1996; 51: 458–461.

72 van Maanen JM, Welle IJ, Hageman G, Dallinga JW, Mertens PL, Kleinjans JC. Nitrate contamination of drinking water: Relationship with HPRT variant frequency in lymphocyte DNA and urinary excretion of N-nitrosamines. Environmental Health Perspectives, 1996; 104: 522–528.

73 Kowalski B, Miller CT, Sen NP. Studies on the in vivo formation of nitrosamines in rats and humans after ingestion of various meals. IARC Sientific Publications. 1980; 31: 609-617

74 Balimandawa M, de Meester C, Léonard A. The mutagenicity of nitrite in the Salmonella/microsome test system. Mutation Research. 1994; 321: 7-11.

75 Hayashi M, Kishi M, Sofuni T, Ishidate M Jr. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellanous chemicals. Food and Chemical Toxicology. 1988: 26: 487-500.

76 Kaudewitz F. Production of bacterial mutants with nitrous acid. Nature. 1959; 183: 1829-1830.

77 Brams A, Buchet JP, Crutzen-Fayt MC, De Meester C, Lauwerys R, Léonard A.. A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS chromotest (KIT procedure). Toxicology. Letters, 1987; 38: 123-133.

78 Strack HB, Freese EB, Freese E. Comparison of mutation and inactivation rates induced in bacteriophage and transforming DNA by various mutagens. Mutation. Research. 1964; 106: 10-21.

79 de Serres JF, Brockman HE, Barnett WE, Kolmark HG. Allelic complementation among nitrous acid-induced ad- 3B mutants of Neurospora crassa. Mutation Research. 1967; 4: 415-424.

80 Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in Salmonella typhimurium TA 1535/p SK 1002: examination with 151 chemicals. Mutation Research. 1987; 192: 239-246.

81 Kodama F, Umeda M, Tsutsui T. Mutagenic effect of sodium nitrite on cultured mouse cells. Mutation Research. 1976; 40: 119-124.

82 Tsuda H, Inui N, Takayama S. In vitro transformation of newborn hamster cells induced by sodium nitrite. Gann, 1976; 67: 165-173.

83 Luca D, Luca V, Cotor FL, Raileanu L. In vivo and in vitro cytogenetic damage induced by sodium nitrite. Mutation Research. 1987; 189: 333-339.

84 STANFORD RESEARCH INSTITUTE. Study of mutagenic effects of sodium nitrite. Report PB-221 818 1-103. 1972（入手不可）

85 Wangenheim J, Bolcsfoldi G. Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis. 1988; 3: 193-205.

86 Couch DB, Friedman MA. Interactive mutagenicity of sodium nitrite, dimethylamine, methylurea and ethylurea. Mutation Research. 1975; 31: 109-114.

87 Hellmer L, Bolcsfoldi G. An evaluation of the E-coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. II. In vivo results for 36 compounds tested in the mouse. Mutation Research. 1992; 272: 161-173.

88 Hecht SS, Han S, Kenney PM, Wang M, Lindgren B, Wang Y, Lao Y, Hochalter JB, Upadhyaya P. Investigation of the reaction of myosmine with sodium nitrite in vitro and in rats. Chem Res Toxicol. 2007; 20(3): 543-549.

89 el Nahas SM, Globus M, Vethamany-Globus S. Chromosomal aberrations induced by sodium nitrite in bone marrow of adult rats and liver cells of transplacentally exposed embryos. Journal of Toxicology and Environmental Health. 1984; 13: 643-647.

90 Alavantić D, Sunjevarić I, Cerović G, Bozin D, Pecevski J. In vivo genotoxicity of nitrates and nitrites in germ cells of male mice. II. Unscheduled DNA synthesis and sperm abnormality after treatment of spermatids. Mutation Research. 1988; 204: 697-701.

91 Corré WJ, Breimer T. Nitrate and nitrite in vegetables. Wageningen, Centre for Agricultural Publishing Documentation (Literature Survey No. 39). 1979

92 Fassett DW. Nitrates and nitrites. Toxicants occurring naturally in foods. Natl.Acad. Sci. 1973; 7-25.（入手不可）

93 Walton G. Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate-contaminated water. American journal of public health. 1951; 41: 986-996.

94 Abu Naser AA, Ghbn N, Khoudary R. Relation of nitrate contamination of groundwater with methaemoglobin level among infants in Gaza. East Mediterr Health J. 2007; 13(5): 994-1004.

95 Craun GF, Greathouse DG, Gunderson DH. Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. International journal of epidemiology. 1981; 10: 309-317.

96 Sadeq M, Moe CL, Attarassi B, Cherkaoui I, Elaouad R, Idrissi L. Drinking water nitrate and prevalence of methemoglobinemia among infants and children aged 1-7 years in Moroccan areas. Int J Hyg Environ Health. 2008; 211(5-6): 546-554.

97 Hunault CC, Lambers AC, Mensinga TT, van Isselt JW, Koppeschaar HP, Meulenbelt J. Effects of sub-chronic nitrate exposure on the thyroidal function in humans. Toxicol Lett. 2007; 175(1-3): 64-70.

98 Ward MH, deKok TM, Levallois P, Brender J, Gulis G, Nolan BT, vanDerslice J. Workgroup Report: Drinking-water nitrate and health － Recent findings and research needs. Environ Health Perspect. 2005; 113(11): 1607-1614.

99 Winter JW, Paterson S, Scobie G, Wirz A, Preston T, McColl KE. N-nitrosamine generation from ingested nitrate via nitric oxide in subjects with and without gastroesophageal reflux. Gastroenterology. 2007; 133(1): 164-174.

100 Zaldivar R, Wetterstrand WH. Nitrate-nitrogen levels in drinking water of urban areas with high- and low-risk populations for stomach cancer: an environmental epidemiology studey. Zeitschrift für Krebsforschung. 1978; 92: 227-234.（入手不可）

101 Jensen OM. Nitrate in drinking water and cancer in stomach cancer. Ecotoxicology and Environmental Safety. 1982; 6: 258-267.

102 Hill MJ, Hawksworth G, Tattersall G. Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. British Journal of Cancer. 1973; 28: 562-567.

103 Davies JM. Stomach cancer mortality in Worksop and other Nottinghamshire mining towns. British Journal of Cancer. 1980; 41: 438-445.

104 Vincent P, Dubois G, Leclerc H. Nitrates in drinking water and cancer mortality. Revue d'épidémiologie et de Santé Publique. 1983; 31: 199-207.（入手不可）

105 Juhasz L, Hill MJ, Nagy G. Possible relationship between nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer. IARC Sientific Publications. 1980; 31: 619-623.

106 Xu GW. Gastric cancer in China: a review. Journal of the Royal Society of Medicine. 1981; 74: 210-211.

107 Tari A, Kitadai Y, Sumii M, Sasaki A, Tani H, Tanaka S, Chayama K. Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 2007; 52(1): 232-239.

108 Morales Suarez Varela MM., Llopis-Gonzalez A, Tejerizo-Perez ML. Impact of nitrates in drinking water on cancer mortality in Valencia, Spain. European Journal of Epidemiology. 1995; 11: 15−21.

109 Sandor J, Kiss I, Ember I. Threshold for gastric cancer causing effect of nitrate in drinking water. Anticancer Research. 1998; 18: 4940.（入手不可）

110 Yang CY, Chiu HF, Chiu JF, Cheng MF, Kao WY. Gastric cancer mortality and drinking water qualities in Taiwan. Archives of Environmental Contamination and Toxicology. 1997; 33: 336−340.

111 Yang CY, Wu DC, Chang CC. Nitrate in drinking water and risk of death from colon cancer in Taiwan. Environ Int. 2007; 33(5): 649-653.

112 Yang CY, Tsai SS, Chiu HF. Nitrate in drinking water and risk of death from pancreatic cancer in Taiwan. J Toxicol Environ Health A. 2009;72(6):397-401.

113 Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. International Journal of Epidemiology. 1996; 25: 494–504.

114 Barrett JH, Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Forman D. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal, and brain cancer in Yorkshire, England. Cancer Causes and Control. 1998; 9: 153–159.

115 Badawi AF, Hosny G, el-Hadary M, Mostafa MH. Salivary nitrate, nitrite and nitrate reductase activity in relation to risk of oral cancer in Egypt. Disease markers. 1998; 14: 91–97.

116 Pobel D, Riboli E, Cornée J, Hémon B, Guyader M. Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: A case–control study in Marseille, France. European. Journal of Epidemiology. 1995; 11: 67–73.

117 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A. Case–control study of methionine, nitrite, and salt on gastric carcinogenesis in northern Italy. Nutrition and Cancer. 1997; 27: 65–68.

118 Hernández-Ramírez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, Agudo A, González CA, Oñate-Ocaña LF, Herrera-Goepfert R, Palma-Coca O, López-Carrillo L. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. Int J Cancer. 2009; 125(6): 1424-1430.

119 Kim HJ, Lee SS, Choi BY, Kim MK. Nitrate intake relative to antioxidant vitamin intake affects gastric cancer risk: a case-control study in Korea. Nutr Cancer. 2007; 59(2): 185-191.

120 Rogers MA, Vaughan TL, Davis S, Thomas DB. Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 1995; 4,: 29–36.

121 Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Farrow DC et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 2001; 10: 1055–1062

122 McElroy JA, Trentham-Dietz A, Gangnon RE, Hampton JM, Bersch AJ, Kanarek MS, Newcomb PA. Nitrogen-nitrate exposure from drinking water and colorectal cancer risk for rural women in Wisconsin, USA. J Water Health. 2008; 6(3): 399-409.

123 Ward MH, Cross AJ, Divan H, Kulldorff M, Nowell-Kadlubar S, Kadlubar FF, Sinha R. Processed meat intake, CYP2A6 activity and risk of colorectal adenoma. Carcinogenesis. 2007a; 28(6): 1210-1216.

124 Ward MH, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD. Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. Int J Occup Environ Health. 2008; 14(3): 193-197.

125 van Loon AJ, Botterweck AA, Goldbohm RA, Brants HA, van Klaveren JD, van den Brandt PA. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: A prospective cohort study. British Journal of Cancer. 1998; 78: 129–135.

126 Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: A follow up study. International Journal of Cancer. 1999; 80: 852–856.

127 Höring H, Nagel M, Haerting J Das nitratbedingte Strumarisiko in einem Endemiegebiet. [The nitrate-dependent endemic thyroid areas.] In: Überla K, Rienhoff O, Victor N, eds. Quantitative Methoden in der Epidemiologie. Berlin, I. Guugenmoos-Holzmann, pp. 147-153 (Medizinische Informatik und Statistik, 72). 1991

128 Höring H Der Einfluss von Umweltchemicalien auf die Schilddrüse. [The influence of environmental chemicals on the thyroid.] Bundesgesundheitsblatt. 1992; 35: 194-197.

129 van Maanen JM, van Dijk A, Mulder K, de Baets MH, Menheere PC, van der Heide D, Mertens PLJM et al. Consumption of drinking water with high nitrate levels causes hypertrophy of the thyroid. Toxicology letters. 1994; 72: 365-374.

130 Tajtáková M, Semanová Z, Tomková Z, Szökeová E, Majoros J, Rádiková Z, Seböková E, Klimes I, Langer P. Increased thyroid volume and frequency of thyroid disorders signs in schoolchildren from nitrate polluted area. Chemosphere. 2006; 62(4): 559-564.

131 Gatseva PD, Argirova MD. Iodine status and goitre prevalence in nitrate-exposed schoolchildren living in rural Bulgaria. Public Health. 2008a; 122(5): 458-461.

132 Gatseva PD, Argirova MD. High-nitrate levels in drinking water may be a risk factor for thyroid dysfunction in children and pregnant women living in rural Bulgarian areas. Int J Hyg Environ Health. 2008b; 211(5-6): 555-559.

133 Below H, Zöllner H, Völzke H, Kramer A. Evaluation of nitrate influence on thyroid volume of adults in a previously iodine-deficient area. Int J Hyg Environ Health. 2008; 211(1-2): 186-191.

134 Ward MH, Mark SD, Cantor KP, Weisenburger DD, Correa-Villaseñor A, Zahm SH. Drinking water and the risk of non-Hodgkin’s lymphoma. Epidemiology. 1996; 465-471.

135 Ward MH, Cerhan JR, Colt JS, Hartge P. Risk of non-Hodgkin lymphoma and nitrate and nitrite from drinking water and diet. Epidemiology. 2006; 17(4): 375-382.

136 Freedman DM, Cantor KP, Ward MH, Helzlsouer KJ. A case–control study of nitrate in drinking water and non-Hodgkin’s lymphoma in Minnesota. Archives of Environmental Health. 2000; 55: 326–329.

137 Richardson DB, Terschüren C, Hoffmann W. Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Northern Germany. Am J Ind Med. 2008; 51(4): 258-268.

138 Mueller BA, Newton K, Holly EA, Preston-Martin S. Residential water source and the risk of childhood brain tumors. Environmental Health Perspectives. 2001; 109: 551−556.

139 Lubin F, Farbstein H, Chetrit A, Farbstein M, Freedman L, Alfandary E, Modan B. The role of nutritional habits during gestation and child life in pediatric brain tumor etiology. International Journal of Cancer. 2000; 86: 139−143

140 Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W, Davis RL. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 1996; 5: 599−605.

141 Ward MH, Heineman EF, McComb RD, Weisenburger DD. Drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite and risk of glioma. J Occup Environ Med. 2005b; 47(12): 1260-1267.

142 Zeegers MP, Selen RF, Kleinjans JC, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Nitrate intake does not influence bladder cancer risk: the Netherlands cohort study. Environ Health Perspect. 2006; 114(10): 1527-1531.

143 Chiu HF, Tsai SS, Yang CY. Nitrate in drinking water and risk of death from bladder cancer: an ecological case-control study in Taiwan. J Toxicol Environ Health A. 2007; 70(12): 1000-1004.

144 Ward MH, Rusiecki JA, Lynch CF, Cantor KP. Nitrate in public water supplies and the risk of renal cell carcinoma. Cancer Causes Control. 2007b; 18(10): 1141-1151.

145 Wilkens LR, Kadir MM, Kolonel LN, Nomura AM, Hankin JH. Risk factors for lower urinary tract cancer: The role of total fluid consumption, nitrites and nitrosamines, and selected foods. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention. 1996; 5: 161−166.

146 Mitacek EJ, Brunnemann KD, Suttajit M, Caplan LS, Gagna CE, Bhothisuwan K, Siriamornpun S, Hummel CF, Ohshima H, Roy R, Martin N. Geographic distribution of liver and stomach cancers in Thailand in relation to estimated dietary intake of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine. Nutr Cancer. 2008; 60(2): 196-203.

147 Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, Hallberg GR, Kantamneni J, Breuer G, Jones MP et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: The Iowa women’s health study. Epidemiology. 2001; 11: 327−338.

148 Huang YG, Ji JD, Hou QN. A study on carcinogenesis of endogenous nitrite and nitrosamine, and preventive of cancer. Mutation Research. 1996; 358: 7−14.

149 Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. N Engl J Med. 2006; 355(26): 2792-2793.

150 Violante A, Cianetti A, Ordine A. Studio della funzionella cortico surrenalica in corso di intossicazione con sodia nitrio. [Adrenal cortex function during subacute poisoning with sodium nitrite.] Quaderni Sclavo di Diagnostica Clinica e di Laboratorio. 1973; 9: 907-920.

151 Muntoni S, Cocco P, Muntoni S, Aru G. Nitrate in community water supplies and risk of childhood type 1 diabetes in Sardinia, Italy. Eur J Epidemiol. 2006; 21(3): 245-247.

152 Nunes SF, Figueiredo IV, Soares PJ, Costa NE, Lopes MC, Caramona MM. Semicarbazide-sensitive amine oxidase activity and total nitrite and nitrate concentrations in serum: novel biochemical markers for type 2 diabetes? Acta Diabetol. 2009; 46(2): 135-140.

153 Croen LA, Todoroff K, Shaw GM. Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects. American Journal of Epidemiology. 2001; 153: 325–331.

154 Joyce SJ, Cook A, Newnham J, Brenters M, Ferguson C, Weinstein P. Water disinfection by-products and pre-labor rupture of membranes. Am J Epidemiol. 2008; 168(5): 514-521.

155 George M, Wiklund L, Aastrup M, Pousette J, Thunholm B, Saldeen T, Wernroth L et al. Incidence and geographical distribution of sudden infant death syndrome in relation to content of nitrate in drinking water and groundwater levels. European Journal of Clinical Investigation. 2001; 31: 1083-1094

156 Bosch HM, Rosefield AB, Huston R, Shipman HR, Woodward FL. Methemoglobinemia and Minnesota well supplies. Journal of American Water Works Association. 1950; 42 161-170.

157 日本水道協会: 水道統計 平成 19 年度版 2009

158 Kleinjans JC, Albering HJ, Marx A, van Maanen JM, van Agen B, ten Hoor F, Swaen GM et al. Nitrate contamination of drinking water: evaluation of genotoxic risk in human populations. Environmental Health Perspectives. 1991; 94: 189-193.

アンチモン

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ. 調査対象物質の概要 …… 4
1. 用途 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 化学名 …… 4
4. 元素名 …… 4
5. 原子量 …… 4
6. 物理化学的性状 …… 4
7. 現行規制等 …… 5

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 …… 5
1. 毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 6
(3) ヒトへの影響 …… 19
2. 国際機関等の評価 …… 20
3. 曝露状況 …… 23

Ⅲ. 調査結果のまとめ …… 24

・　参照 …… 28

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、アンチモンの食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等である。対象とするアンチモン化合物は、主に三酸化アンチモン、酒石酸アンチモンカリウム、三塩化アンチモン等である。

アンチモン（5 価）の慢性経口曝露に関する疫学研究の知見は得られていない。実験動物に対する慢性経口毒性については、知見は多くないが、肝臓への影響が報告されている。

アンチモンの遺伝毒性に関しては、*in vitro* では突然変異試験で陰性、染色体異常試験、DNA 損傷試験で陽性の結果が得られている。また、*in vivo* でも、三酸化アンチモン、三塩化アンチモンのマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験が陽性であったが、三酸化アンチモンの小核試験は陰性の結果が得られている。よって、一部のアンチモン化合物は染色体異常を誘発する可能性を否定できない。

以上のことから、アンチモンについては、非発がん影響に基づき耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切と判断した。

SD 系ラット（雌雄）における酒石酸アンチモンカリウム（0.5、5、50、500 ppm）の 90 日間飲水投与試験において、500 ppm 投与群の雌雄に腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン値、ALP 活性の減少、雄に血尿、肝硬変、雌に血清中コレステロール及び総タンパク質量の減少が認められたことに基づき、NOAEL は 50 ppm（アンチモンとして 6.0 mg/kg 体重/日に相当）であった。この NOAEL 6.0 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000（個体差及び種差：100、亜急性毒性試験の使用：10）を適用してアンチモンの TDI を 6.0 μg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

アンチモン：蓄電池、軸受け等減摩合金、特殊鋼、電線・ケーブル等
三酸化アンチモン：難燃助剤、ガラス清澄剤、塗料・顔料等（参照 1）

２．一般名

アンチモン

３．化学名

IUPAC
和名：アンチモン
英名：Antimony
CAS No.：7440-36-0

４．元素名

Sb

５．原子量

121.8

６．物理化学的性状

名称	アンチモン（Sb）	三酸化アンチモン（CAS No. 1309-64-4）（Sb_2O_3）	酒石酸アンチモンカリウム（CAS No. 28300-74-5）（$C_8H_4K_2O_{12}Sb_2 \cdot 3H_2O$）	三塩化アンチモン（CAS No. 10025-91-9）（$SbCl_3$）
沸点（℃）	1,635	1,550（一部昇華する）	－	223.5
融点（℃）	630	656（酸素がない状態のもの）	100	73
密度/比重	比重 6.7（水＝1）	5.2 ないし 5.7（g/cm^3）結晶構造により異なる	2.6（20℃）（g/cm^3）	3.14（g/cm^3）
水溶解度	溶けない	1.4 mg/100 mL（30℃）（溶けない）	83 g/L（やや溶けやすい）	10 g/100 mL（25℃）
蒸気圧（kPa）	0.133（886℃）	0.130（574℃）	－	0.133（49℃）
物理的性状	銀～白色で光沢がある。堅いがもろい	白色の結晶性粉末	透明結晶性粉末、空気中で風解	刺激臭のある、無色、吸湿性の結晶

	塊状物、又は暗灰色の粉末			

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：なし
水質管理目標値（mg/L）：0.015
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：0.02
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準　　なし
　　労働安全衛生法；作業環境評価基準　なし

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.02（第 3 版）
EU（mg/L）：0.005
US EPA（mg/L）：0.006
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、IARC のモノグラフ、化学物質の初期リスク評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～8）。

なお、本報告書のⅡ. 1.及び 2.においては、アンチモン化合物の重量から換算したアンチモン元素としての重量を mg Sb と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

三酸化アンチモン（ATO）の水に対する溶解度は、17 mg/L と報告されており（参照 9）、これは合成胃液中における ATO の溶解度とほぼ同じである。合成胃液中における ATO の溶解度は 24 時間後に 20 mg/L である（参照 10）。しかし、吸収に関する検討では、ATO は比較的吸収率が低いことが示されている。可溶性形態でも、アンチモンは原子価状態に関係なく、消化管からは容易に吸収されない（参照 11）。動物での吸収率は 5%～20%である（参照 12,13,14）。酒石酸アンチモンカリウム（APT）により急性中毒を起こした 4 人を調べたところ、ヒトでの吸収率は 5%であった（参照 15,16）。

アンチモンは動植物の必須元素ではない（参照 17）。

② 分布

実験動物（ラット、マウス、ハムスター、ウマ）では、吸収後のアンチモンは赤血球と結合し（参照 11,18,19,20）、主に脾臓、肝臓及び骨に（参照 21）、ある程度は皮膚及び被毛に分布した（参照 11,22）。

ラットの ATO 混餌投与では、アンチモンは主に甲状腺、次いで肝臓に高濃度で分布し、脾臓、腎臓、心臓、肺、骨と続いた（参照 23）。ラットの APT 飲水投与では、アンチモンは主に赤血球、脾臓、肝臓、腎臓に分布した（参照 24）。

③ 代謝

in vivo で無機及び有機 5 価アンチモン;Sb(V)がどの程度 3 価アンチモン;Sb(III)に還元されるのかは明らかではない。トリヒドロキシアンチモン ; $Sb(OH)_3$ の Sb(III)は生物学的環境下では電荷がないため、容易に細胞膜を通過することができる。Sb(III)の消失半減期 94 時間が Sb(V) の 24 時間に比べて長いのは、このためと考えられる（参照 25,26）。

$Sb(OH)_3$ はトリヒドロキシヒ素;$As(OH)_3$ と同様、チオール基と容易に反応する。これら 2 つの 3 価の金属化合物は、*in vitro* で培養哺乳類細胞に容易に蓄積し、共に培養すると相加的な毒性を示す（参照 11,26,27,28,29,30）。細胞からの Sb(III)及び As(III)の排泄は、ATP 依存性メカニズムにより起こる。このことは、細菌細胞及び哺乳類細胞にみられるこれら 3 価元素間の交差耐性を説明するものである（参照 31,32, 33）。

最近、三硫化二アンチモン、酸化テルル、酸化ゲルマニウムをラットに同時投与した場合の代謝に関する検討で、アンチモンはメチル化されない無機物の形で赤血球に蓄積され、また尿中のアンチモンはメチル化されていないが、酸化されていると報告されている（参照 34）。

④ 排泄

ハムスターに強制経口投与された Sb(III)と Sb(V)の大部分は吸収されずに速やかに糞中に排泄された(参照 11)。ラットの ATO 混餌投与では、アンチモンは主に糞中に排泄された（参照 23）。BALB/c 系マウス（雌）に ^{125}Sb（塩化アンチモン）を妊娠から離乳後 15 日間混餌投与した結果、^{125}Sb は胎盤を通過することが示され、授乳中のラットの乳汁からも検出された（参照 19）。

電池製造工場労働者 2 人（ATO、水素化アンチモンに曝露）の尿中アンチモン濃度は、各 5.1、8.3 μg Sb/L であり、化合物として主に Sb(V)、次いで二塩化トリメチルアンチモン、Sb(III)が少量検出された。（参照 35）。ドイツ、ポーランド、チェコの合計 19 人の 24～38 歳の母親を対象にして、食物から母乳へのアンチモンの移動が調査された。各人、2～8 週間、毎食の食物と 1 日 1 回母乳が採集された。アンチモンの一日平均摂取量は 0.154 μg Sb/kg 体重/日であり、母乳中のアンチモン平均濃度は 0.14 μg Sb/L であった。個人差が大きく、アンチモン摂取量と母乳中のアンチモン濃度には相関はみられなかった（参照 36）。

（２）実験動物等への影響

①　急性毒性試験

APT の経口投与 LD_{50} は、ウサギ及びラットで 115 mg/kg 体重、マウスで 600 mg/kg 体重である。ATO は水に対する溶解度が極めて低いため、LD_{50} ＞20,000 mg/kg 体重であり、毒性の報告はない（参照 37）。

②　亜急性毒性試験

a.　14 日間亜急性毒性試験（APT；マウス及びラット）

(a) マウス

B6C3F_1 系マウス（雌雄、各投与群 5 匹）における APT（0、0.3、0.65、1.25、2.5、5.0 mg/mL：0、59、98、174、273、407 mg Sb/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 1 に示す。

273 mg Sb/kg 体重/日以下の用量で、体重、摂水量に影響はみられなかったが、407 mg Sb/kg 体重/日の用量では、前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく軽度～中程度の肝細胞空胞変性が観察された（参照 38）。

この報告では NOAEL を 273 mg Sb/kg 体重/日、LOAEL を 407 mg Sb/kg 体重/日と推定した。

表 1　マウス 14 日間亜急性毒性試験（APT）

試験物質	投与群	雌雄
APT	5.0 mg/mL (407 mg Sb/kg 体重/日)	前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく軽度～中程度の肝細胞空胞変性

(b) ラット

F344 系ラット（雌雄、各投与群 5 匹）における APT（0、0.15、0.3、0.65、1.25、2.5 mg/mL：0、16、28、59、94、168 mg Sb/kg 体重/日）の 14 日間飲水投与試験が行われた。

投与による体重、摂水量に影響はみられなかった（参照 38）。

b.　28 日間亜急性毒性試験（ATO；ラット）

Wistar 系ラット（Alpk:ApfSD）（雌雄、各投与群 8 匹）における ATO（0、1,000、5,000、20,000 ppm）の 28 日間混餌投与試験 （GLP 準拠）が行われた。認められた毒性所見を表 2 に示す。

20,000 ppm 群の雌 2 匹のみに、通常見られない副腎被膜の病変[1]があり、投与と関連している可能性があった。腎臓及び肝臓の病変は顕著なものではなかった。

この知見から、ATO の LOAEL を 20,000 ppm（1,000 mg Sb/kg 体重/日）とした（参照 3,39）。

[1] 文献を入手できなかったので、WHO（参照 3）から引用した。

表 2　ラット 28 日間亜急性毒性試験（ATO）

試験物質	投与群	雌雄
ATO	20,000 ppm (1,000 mg Sb/kg 体重/日)	雌のみに副腎被膜の病変

c.　90 日間亜急性毒性試験（ATO；ラット）

Wistar 系ラット（Alpk:ApfSD）（雌雄、各投与群 12 匹）における ATO（0、1,000、5,000、20,000 ppm：雄 0、84、421、1,686 mg/kg 体重/日、雌 0、97、494、1,879 mg/kg 体重/日）の 90 日間混餌投与試験（GLP 準拠）が行われた。認められた毒性所見を表 3 に示す。

20,000 ppm 群の雌雄に肝臓重量のわずかな増加、雌に血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の増加がみられたが、これらの変化は毒性学的に有意ではなかった。剖検では、投与に関連する所見は認められなかった（参照 40）。

WHO は、本試験の NOAEL を 1685.9 mg ATO/kg 体重/日[2]（1407.7 mg Sb/kg 体重/日）とした（参照 3）。

表 3　ラット 90 日間亜急性毒性試験（ATO）

試験物質	投与群	雄	雌
ATO	20,000 ppm (1,407.7 mg Sb/kg 体重/日)	肝臓重量のわずかな増加	肝臓重量のわずかな増加、有意でないアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の増加

d.　13 週間亜急性毒性試験（ATO；ラット）

食物や香料の容器等に使用されるポリエチレン（PE）及びポリエチレンテレフタラート（PET）製スパンボンド式不織布は触媒として ATO 約 130 ppm を含有している。この経口での有害性を、Sprague-Dawley CD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）の 13 週間混餌投与試験で検討した。粉砕した不織布の餌中濃度は 0.47%、2.4%、4.7%であった。

血中のアンチモンは、対照ラットで 2/20、高投与群で 20/20 で検出された。投与に関連する毒性影響は混餌投与試験での全てのエンドポイントでみられなかった。アンチモンは、約 0.5～0.7 mg Sb/kg 体重/日であった。

この結果は、PE 及び PET 製不織布の反復経口摂取は、食事中の濃度 5%混入までは臓器への明らかな有害性を示さないことを示唆している（参照 41）。

e.　90 日間亜急性毒性試験（APT；ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雌雄、各投与群 15～25 匹）における APT（0、0.5、5.0、50、500 ppm：雄 0、0.06、0.56、5.6、42.2 mg Sb/kg 体重/日、雌 0、

[2] 文献（参照 40）には、平均計算値: 1,686 mg/kg 体重/日と記載されている。

0.06、0.64、6.1、45.7 mg Sb/kg 体重/日）の 90 日間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

0.5 ppm 以上の雄に肝臓における細胞核大小不同、雌に脾洞の過形成、5 ppm 以上の雄に脾洞のうっ血、雌に血清中グルコース濃度減少、50 ppm 以上の雌に胸腺相対重量減少、甲状腺ホルモン結合比上昇、500 ppm の雌雄に摂水量及び摂餌量の減少、体重増加抑制、腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン値、アルカリフォスファターゼ（ALP）活性の減少、雄に血尿、肝硬変、雌に肝臓における細胞核大小不同、血清中コレステロール及び総タンパク質量の減少がみられた。

著者らは、0.5 ppm 以上でみられた肝細胞の核大小不同、脾洞の過形成は適応反応であると考察し、雄の脾洞うっ血、雌の血清中グルコース濃度の減少を指標として、NOAEL を 0.5 ppm（0.06 mg Sb/kg 体重/日）と判断した（参照 24）。

しかし、この報告について、Lynch らは、0.5 ppm 以上の群に認められた肝臓における細胞核大小不同、脾洞の過形成等の形態学的変化、血清中グルコース濃度減少などの生化学的変化は、いずれも軽微な適応性変化、用量相関のない変化、背景データ範囲内の変化あるいは摂水量、摂餌量の減少に伴う 2 次的な変化であることなどから、これらの変化は毒性学的に悪影響とはいえないと指摘し、500 ppm 群でみられた体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少に基づいて 50 ppm（約 6 mg Sb/kg 体重/日[3]）を NOAEL と考えるべきであるとの見解を示している（参照 42）。

初期リスク評価書では、これらの見解を考慮しつつ、50 ppm 以下にみられた諸変化は軽微であるとともに可逆的な変化であり、著者ら自身これらの変化は主として適応変化であると考察していることから、被験物質の投与による毒性影響とはみなさず、500 ppm の雌雄にみられた体重増加抑制及び肝硬変等の肝臓の器質的変化を指標として NOAEL を 50 ppm（雄：5.6 mg Sb/kg 体重/日）と判断した（参照 8）。

なお、前述のコメント及び提案（参照 42）に対して、Valli らは、この 90 日間飲水投与試験（参照 24）では組織学的変化が血清生化学や血液学、組織残留データ等に基づき適切に観察、解析及び解釈されているとし、変化が可逆的であると考えられることを理由に、この試験において観察された変化を生理的な変化であるとして無視すべきではないと反論している（参照 43）。

[3] Poon ら（参照 24）の文献には、計算値として雄:5.58±1.77、雌:6.13±1.30 mg Sb/kg 体重/日と記載されている。

表 4　ラット 90 日間亜急性毒性試験（APT）

試験物質	投与群	雄	雌
APT	500 ppm （雄；42.2 mg Sb/kg 体重/日、雌；45.7 mg Sb/kg 体重/日）	摂水量減少、体重増加抑制、腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン、ALP 活性減少、血尿、肝硬変	摂水量減少、体重増加抑制、腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン、ALP 活性減少、肝臓における細胞核大小不同、血清中コレステロール、総タンパク質量減少
	50 ppm (雄；5.6 mg Sb/kg 体重/日、雌；6.1 mg Sb/kg 体重/日）以上		胸腺相対重量減少、甲状腺ホルモン結合比上昇
	5 ppm (雄；0.56 mg Sb/kg 体重/日、雌;0.64 mg Sb/kg 体重/日）以上	脾洞うっ血	血清中グルコース濃度減少
	0.5 ppm (雌雄；0.06 mg Sb/kg 体重/日）以上	肝臓における細胞核大小不同	脾洞過形成

＜腹腔内投与試験；参考データ＞

ラット及びマウスにおける 16 日間腹腔内投与試験（ラット；0、1.5、3、6、11、22 mg Sb /kg 体重/日、マウス；0、6、13、25、50、100 mg Sb/kg 体重/日）では、ラットの 22 mg Sb/kg 体重/日の用量で、死亡率の上昇、軽度～顕著な肝細胞壊死及び中程度の腎臓の空胞変性がみられ、マウスの 50 及び 100 mg Sb/kg 体重/日の用量で、死亡率の上昇及びごく軽度～軽度の肝細胞壊死が観察された（参照 38）。経口投与（(2)②a.参照）と腹腔内投与に見られた毒性の大きな違いは、APT の生物学的利用性及び吸収の違いによる（参照 42）。

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 30 匹）における APT（0、1.5、3.0、6.0、12、24 mg Sb/kg 体重/日）の 13 週間（3 日/週）腹腔内投与試験では、投与による影響はみられなかった。

F344 系ラット（雌雄、各投与群 30 匹）における APT（0、1.5、3.0、6.0、12、24 mg Sb/kg 体重/日）の 13 週間（3 日/週）腹腔内投与試験では、1.5 mg Sb/kg 体重/日以上の群で雄に肝臓の相対重量の増加、雌に肝臓の絶対及び相対重量の増加、6 mg Sb/kg 体重/日以上の群で雄に ALP 活性の増加がみられた。12 mg Sb/kg 体重/日以上の群で雌雄に血清ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性の増加、雄に体重増加抑制、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）活性の増加、24 mg Sb/kg 体重/日の群で雌に体重増加抑制、血清 ALT 活性の増加がみられた（参照 38）。

この試験における腹腔内投与による APT の NOAEL は 3 mg Sb/kg 体重/日であり、吸収を 20%と仮定すると 15 mg Sb/kg 体重/日を経口投与したときの NOAEL に相当する。ラットは、APT の腹腔内投与での毒性作用に対する感受性がマウスの約 4 倍であった（参照 3）。

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 生涯慢性毒性/発がん性併合試験（APT；マウス及びラット）

(a) マウス

CD 系マウス（雌雄、各投与群 54 匹）における APT（0、5 ppm）の生涯飲水投与試験で、発がん性を示唆する結果は示されなかった（参照 44,45）。

(b) ラット

Long-Evans 系ラット（雌雄、各投与群 50 匹）における APT（0、5 ppm：0、0.35 mg Sb/kg 体重/日[4]）の生涯飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 5 に示す。

5 ppm 群で死亡率増加、寿命の短縮、血清中コレステロール異常、血清中グルコース濃度の減少がみられた。腫瘍誘発の増加は認められなかった。病理組織学的検査は行われていない（参照 46)。

なお、この試験は 1993 年の WHO 飲料水暫定ガイドライン策定の際の実験的根拠とされたものである（参照 47）。

この検討について、Lynch らは、本試験にはエンドポイントの適切性に疑問があり、また、伝染性肺炎が生じたこと等から、試験として不適切なものであるとしている（参照 42)。

Lynch らは、これらの発がん試験（参照 45,46,47）には実験設計及び方法論に多くの欠点があるため、アンチモンの発がん性に関する確定的評価を行うのに適していないと結論している（参照 42）。

表 5　ラット生涯慢性毒性／発がん性併合試験（APT）

試験物質	投与群	雄雌
APT	5 ppm (0.35 mg Sb/kg 体重/日)	死亡率増加、寿命の短縮、血清中コレステロール異常、血清中グルコース濃度減少

＜吸入曝露慢性毒性試験；参考データ＞

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 90 匹）における ATO（0、45 mg/m^3：0、37.61 mg Sb/m^3）（粒径：0.347 μm）の 52 週間吸入曝露試験（7 時間/日、5 日間/週）が行われた。曝露開始後 6、9、12 か月に、雌雄各群 5 匹ずつの動物を剖検し、残りの動物は曝露終了後 18～20 週に剖検した。肺の非腫瘍性病変（間質

[4] 著者換算値

線維化、II 型肺胞上皮過形成及び腺上皮化生）は、雌雄のラットで同様の頻度で見られたが、重篤度は雄でわずかに低かった。最初の肺腫瘍は、53 週に剖検した曝露群の雌ラット 5 例中 2 例（腺腫 1 及び扁平上皮細胞がん 1）に認められ、最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 70 例中 19 例（27%）に肺腫瘍が見出された。曝露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認められなかった。曝露群の雌に認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞癌で、5 例が硬癌、11 例が細気管支・肺胞の腺腫または癌（細気管支・肺胞腫瘍の良性／悪性の数は特定されていない）であった。他の腫瘍発生頻度については、対照群と曝露群に有意差はなかった（参照 7,48）。

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 90 匹）におけるアンチモン鉱石（主成分：三硫化二アンチモン、元素分析でアンチモン含有率 46%）（0、36～40 mg/m^3）の 52 週間吸入曝露試験（7 時間/日、5 日間/週）が行われた。曝露開始後 6、9、12 か月に雌雄各群 5 匹ずつ剖検し、残りの動物は曝露終了後 18～20 週に剖検した。肺の非腫瘍性病変（II 型肺胞上皮過形成及び腺上皮化生）は、雌雄のラットで同様の頻度で見られたが、重篤度は雄でわずかに低かった。最初の肺腫瘍は、曝露開始 41 週に死亡した曝露群の雌ラットに認められ、最初の腫瘍が認められた時に生存していた雌ラットの 68 例中 17 例（25%）に肺腫瘍が形成された。曝露群の雄及び対照群の動物の肺に腫瘍は認められず、他の腫瘍発生頻度については、対照群と曝露群に有意差はなかった。曝露群の雌に認められた肺腫瘍のうち、9 例が扁平上皮細胞癌で、4 例が硬癌、6 例が細気管支・肺胞の腺腫または癌であった（参照 7,48）。初期リスク評価書は、これらの結果は、アンチモン鉱石の主成分である三硫化二アンチモンの発がん性を示唆しているが、純度が低いことから結論できないとした（参照 8）。

F344 系ラット（雌雄、各投与群 65 匹）における ATO（0、0.05、0.5、5.0 mg/m^3（実測濃度：0、0.06、0.51、4.50 mg/m^3：0、0.05、0.43、3.76 mg Sb/m^3））（粒径：0.63 μm）の 12 か月間吸入曝露試験（6 時間/日、5 日間/週）が行われた。曝露に関連する腫瘍発生は認められなかった（参照 49)。

Fischer 系ラット（雌、各投与群 49～51 匹）における ATO（0、1.9、5.0 mg/m^3：0、1.6、4.2 mg Sb/m^3）（粒径：0.44 μm）の 13 か月間吸入曝露試験（6 時間/日、5 日間/週）が行われた。曝露終了 12 か月後、対照群 12 匹、低濃度群 17 匹、高濃度群 18 匹の動物が剖検され特定の臓器が検査された。細気管支・肺胞の肺腫瘍が、5.0 mg/m^3 群 18 例中 14 例（腺腫 3 例、硬癌 9 例（$p < 0.01$）、扁平上皮癌 2 例）に認められた。1.9 mg/m^3 群では、1 例に細気管支・肺胞腺腫が認められ、最終剖検時に対照群の肺に腫瘍は認められなかった。硬癌は、曝露終了後 2 か月から最終解剖の間または、曝露終了後 2 か月間に死亡または剖検した 5.0 mg/m^3 群の動物の、それぞれ 5/7 例、1/9 例にも認められた。曝露終了後 2 か月と最終解剖の間に死亡した、または剖検された 6 例の対照群ラット中の 1 例に、細気管支・肺胞腺腫が認められた。認められた他の腫瘍の発生頻度については、曝露群と対照群で有意差はみられなかった（参照 7,50）。初期リスク評価書は、本試験で、1.9 mg/m^3 以上の群に限局性肺線維化、II 型肺胞上皮過形成、コレス

テリン結晶、5.0 mg/m³群に肺の腺腫様過形成、多核巨細胞がみられたことから、吸入曝露での LOAEL を 1.9 mg/m³としている（参照 8）。また、US EPA/IRIS は、肺への影響から LOAEL を 1.9 mg/m³とした（参照 6）。

IARC はアンチモン化合物の発がん性を評価し、ATO（三酸化アンチモン）がヒトに対して発がん性を示す証拠は不十分であるが、実験動物に対しては十分な証拠があると結論し、ATO を発がん性分類のグループ 2B に分類した。また、三硫化アンチモンの実験動物に対する発がん性については、限られた証拠しかないとして、三硫化アンチモンをグループ 3 に分類した（参照 7）。しかし、ATO は慢性吸入曝露後、不溶性の粒子状物質の過負荷の結果として、肺に直接的な損傷を引き起こすことが知られている。Newton ら（参照 49）は、Watt（参照 50）及び Groth らの吸入曝露試験（参照 48）では、高濃度曝露の結果、肺における過負荷が生じた結果としてがんが誘導された可能性があると指摘している（参照 3）。

以前のリスク評価書では、Watt（参照 50）及び Groth らの吸入曝露試験（参照 48）で ATO による肺癌の発生が認められているが、Watt の試験では統計的解析手法の詳細が不明であり、また、Groth らの試験では、投与開始時のラットの月齢が 8 か月と高く、曝露群を 1 用量しか設定していない等、いずれにも試験法に問題があるとしている。一方、Newton らの試験（参照 49）では曝露期間が 1 年間の試験ではあるが、腫瘍の発生はみられていない。肺腫瘍のみられた 2 つの報告(参照 48,50)では、発がん性試験では通常みられない硬癌の発生がみられており、ATO の発がんの可能性は高いものの、ATO 以外のアンチモン及びその他化合物の発がん性試験の報告はほとんどない。以上より、初期リスク評価書は、アンチモン及びその化合物の発がん性に関して明確に判断することはできないとしている（参照 8）。また、As、Sb、Be、Cd、Cr、Co、Pb、V 等の発がん機序に関するレビューで、アンチモンの基本的な発がん機序は、はっきりとしていないと報告されている（参照 51）。

④ 神経毒性試験

特になし

⑤ 免疫毒性試験

特になし

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖毒性試験（ATO 及び APT；マウス及びラット）

（a）マウス

CD-1 系マウス（雄、各投与群 10 匹）における ATO（0、12、1,200 mg/kg 体重/日（0、10、1,000 mg Sb/kg 体重/日））及び APT（0、12 mg/kg 体重/日（0、10 mg Sb/kg 体重/日））の 4 週間（5 日/週）強制経口投与試験が行わ

れ、精巣への影響が調べられた。認められた毒性所見を表 6 に示す。

APT 曝露では曝露量に係らず影響は認められなかった。

ATO 曝露でも曝露量に係らず、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、精子運動性、及び精子の形態には変化が認められなかった。いずれの曝露群でも精嚢重量が減少したが、統計的に有意ではなかった。また、低濃度群で 10 匹中 1 匹に精上皮の剥離がみられ、その頻度は 50%以上にもなったが、高濃度群には明確な剥離頻度の増加は見られなかった（参照 52）。

表 6　マウス生殖毒性試験（ATO）

試験物質	投与群	雄
ATO	10 mg Sb/kg 体重/日以上	統計的に有意ではない精嚢重量減少

(b) ラット

Wistar 系ラット（雄、各投与群 8 匹）における ATO（0、12、1,200 mg/kg 体重/日（0、10、1,000 mg Sb/kg 体重/日））及び APT（0、12 mg/kg 体重/日（0、10 mg Sb/kg 体重/日））の 4 週間（3 日/週）強制経口投与試験が行われ、精巣への影響が調べられた。

APT 曝露では曝露量に係らず影響は認められなかった。

ATO 曝露でも曝露量に係らず、精巣、精巣上体、腹側前立腺重量、精子数、精子運動性、及び精子の形態には変化が認められなかった。また、精巣の組織学的検査で、低濃度群で 8 匹中 1 匹に、高濃度群では 7 匹中 1 匹に精子放出の遅れが認められたが、精子放出遅延の頻度は 1%以下であった（参照 52）。

以上のマウス及びラットの結果より、著者らは ATO、APT のいずれの化合物もげっ歯類の精巣には毒性を示さないと結論した（参照 52）。

b.　生殖発生毒性試験（三塩化アンチモン；ラット）

NOS 系アルビノラット（雌、各投与群 30 匹）における三塩化アンチモン（0.1、1 mg/dL）の妊娠から離乳後 22 日間の飲水投与試験が行われた。母動物への影響及び催奇形性は示されなかった（参照 53）。

c.　生殖発生毒性試験（ATP；ヒツジ）

ヒツジ（雌、投与群 2 匹）における ATP（2 mg/kg 体重/日）の妊娠初期 45 日間の強制経口投与試験が行われた。催奇形性は示されなかった（参照 54）。

＜吸入曝露試験；参考データ＞

SD 系ラット（雌、各投与群 26 匹）に ATO（0、2.6、4.4、6.3 mg/m^3）を妊娠 0～19 日まで吸入（鼻部）曝露（6 時間/日）し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、胎児に投与による影響はみられなかった(参照 55)。

ラット（雌、各投与群 6～7 匹）に ATO（0、0.027、0.082、0.27 mg/m^3）を妊娠期間中 21 日間吸入曝露し、妊娠 21 日目に帝王切開した試験で、母動物の体重変化には投与による影響はみられなかったが、0.082 mg/m^3 群に胎児体重の低値、0.082 mg/m^3 以上の群に着床前後の子宮内胚・胎児死亡率の増加、胎児の肝臓周辺部及び脳くも膜における出血、腎盂及び脳室の拡張がみられた(参照 56)。

しかし、本試験では、被験物質の純度や粒径、供試動物の飼育条件等についての詳細が不明であり、この結果から ATO の発生毒性に関して評価することはできないとしている（参照 8）。

ラット（雌、対照群 10 匹、曝露群 24 匹）に ATO（0、250 mg/m^3）を交配前 1.5～2 か月、交配期間、妊娠期間及び出産の 3～5 日前まで吸入曝露（4 時間/日）し、無処置の雄と交配させた試験で、妊娠匹数は対照群、曝露群でそれぞれ、10/10 匹、16/24 匹であった。また、曝露群の非妊娠動物では、卵胞に卵細胞がなく、卵巣嚢腫が観察された例もみられた(参照 57)。

しかし、本試験では、妊娠率に関する統計学的有意差の有無も記載されておらず、また、被験物質の純度や粒径、供試動物の飼育条件等についての詳細も不明であり、この結果から ATO の生殖毒性に関して評価することはできないとしている（参照 8）。

＜筋肉内投与試験他；参考データ＞

Wistar 系ラット（雌）に Sb(V)（アンチモンデキストラングリコシド）（125、250 mg Sb/kg）を妊娠 8 日～14 日に 5 回、筋肉内投与した結果、催奇形性は示されなかった（参照 21）。

SD 系ラット（雌、各投与群 10 匹）に三塩化アンチモン（0、100 mg Sb/kg 体重/日）を妊娠 6～15 日まで筋肉内投与し、妊娠 20 日に帝王切開した試験で、投与群に吸収胚増加、生存胎児数の減少、胎児体重低値がみられた(参照 58)。

ラットにおけるアンチモン酸メグルミン（MA）の発生毒性とアンチモンの経胎盤移行について検討した。Wistar 系ラット（各投与群約 20 匹）に MA（0、75、150、300 mg Sb(V)/kg 体重/日）を妊娠 1～20 日まで皮下投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物への影響は全ての用量でみられなかった。胎児毒性は 75 mg Sb(V)/kg 体重/日群ではみられなかったが、300 mg Sb(V)/kg 体重/日群で胎児死亡率増加、胎児体重減少及びいくつかの軟組織及び骨変異の発生の増大がみられた。従って、胎児毒性の NOAEL は 75 mg Sb(V)/kg 体重/日とした。

別のラット群に MA (300 mg Sb(V)/kg 体重/日）を妊娠期間中、皮下投与した。投与されたアンチモンのほとんどは速やか（6 時間以内）に排泄されたが、血中濃度は 1 回目の投与後 24 時間で 1 から 2 μg/g に増加し、20 回目の投与後に約 38 μg/g となった。胎児の血中濃度は 10～15 μg/g、出産間近の母動物の約 30%と高かった。MA の妊娠期間中の反復投与は母動物及び胎児でアンチモンが蓄積されることを示している（参照 59）。

現在までに得られている限られた報告からは、アンチモン及びその化合物に対す

る生殖・発生毒性について結論することはできないとしている（参照 8）。

⑦ 遺伝毒性試験

アンチモン及びその化合物の *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 7、8 に示す（参照 8）。

a. *in vitro* 試験

(a) 突然変異

ATO、三塩化アンチモン、五酸化二アンチモン、五塩化アンチモン及び APT は、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験で、S9 の添加の有無にかかわらず、陰性であった（参照 9,38,59）。ATO は、マウスリンパ腫細胞（L5178Y）を用いた遺伝子突然変異試験でも陰性であった（参照 60）。

(b) 染色体異常

ATO は、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、S9 添加で陽性を示した（参照 60）。三塩化アンチモンは、チャイニーズハムスター卵巣線維芽細胞（CHO 細胞）、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79 細胞）及びヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験で、陽性を示した（参照 30,61,62）。

(c) DNA 損傷

ATO 及び三塩化アンチモンは、V79 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験やコメットアッセイで陽性を示した（参照 9,63）。また、枯草菌を用いた DNA 修復試験（rec assay）で陽性を示した（参照 9,64）。五酸化二アンチモン及び五塩化アンチモンは、枯草菌を用いた DNA 修復試験（rec assay）で陽性を示したが、V79 細胞を用いた SCE 試験で陰性を示した（参照 9）。三塩化アンチモンは、サルモネラ菌や大腸菌を用いた DNA 修復試験（umu 試験、SOS 修復試験）では陰性であった（参照 65,66）。酢酸アンチモン（Ⅲ）は、SA7（Simian adenovirus-7）を媒介とする SHE 細胞の形質転換を高め（参照 67）、APT はヒト白血球の染色体切断率を高めた（参照 68）。

表 7　アンチモン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者
			代謝活性有	代謝活性無	
ATO	復帰突然変異試験	*S.typhmurium* TA98、TA100	－	－	Kuroda et al.1991(参照9)
ATO		*S.typhmurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、大腸菌	－	－	Elliott et al.1998(参照 60)

		WP2			
$SbCl_3$		*S.typhmurium* TA98、TA100	－	－	Kuroda et al.1991(参照9)
Sb_2O_5		*S.typhmurium* TA98、TA100	－	－	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_5$		*S.typhmurium* TA98、TA100	－	－	Kuroda et al.1991(参照9)
APT		*S.typhmurium* TA97 、 TA98 、 TA100 、TA1535	－	－	U.S.NTP 1992 (参照 38)
ATO	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	－	－	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	＋	－	Elliott et al.1998(参照 60)
$SbCl_3$	小核試験	CHO 細胞	ND	＋	Huang et al.1998(参照 62)
$SbCl_3$		V79 細胞	ND	＋	Gebel et al.1998(参照 61)
$SbCl_3$		ヒト末梢血リンパ球	ND	＋	Schaumloffe l & Gebel 1998(参照 30)
ATO	姉妹染色分体交換 (SCE)試験	V79 細胞	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
ATO		ヒト末梢血リンパ球	ND	＋	Gebel et al.1998(参照 61)

$SbCl_3$		V79 細胞	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_3$		ヒト末梢血リンパ球	ND	＋	Gebel et al.1998(参照 61)
Sb_2O_5		V79 細胞	ND	－	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_5$		V79 細胞	ND	－	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_3$	コメットアッセイ試験	V79 細胞	ND	＋	Gebel et al.1998(参照 61)
ATO	DNA 修復試験 rec assay	枯草菌	ND	＋	Kanematsu et al.1980(参照 64)
ATO		枯草菌	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_3$		枯草菌	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_3$		枯草菌	ND	＋	Kanematsu et al.1980(参照 64)
Sb_2O_5		枯草菌	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_5$		枯草菌	ND	＋	Kuroda et al.1991(参照9)
$SbCl_3$	DNA 修復 umu 試験	*S.typhmurium* TA1535/pSK1002	－	－	Yamamoto et al. 2001(参照 66)
$SbCl_3$	DNA 修復 SOS 修復試験	*E. coli* PQ37	ND	－	Lantzsch & Gebel, 1997(参照 65)

＋：陽性　　－：陰性　　ND：データなし

b. *in vivo* 試験

ATO は、単回及び反復強制経口投与によるマウス骨髄細胞小核試験、ラット肝細胞の不定期 DNA 合成（UDS）試験でいずれも陰性であった（参照 60）。一方、マウスに強制経口投与後、骨髄細胞を調べた染色体異常試験で、単回投与では陰性、21 日間反復投与では陽性であった（参照 69,70）。

Elliott ら（参照 61）は、反復投与に関する Gurnani ら（参照 69,70）の結果との不一致は、Gurnani らの試験では、ATO の純度が不明であること、全身毒性がかなり高いこと（最高投与群で全例死亡している）によると考察した。この理由及び低水溶解度（17 μg/L）から、ATO は *in vivo* では遺伝毒性を示さないと結論づけている。最近の検討では、21 日間反復経口投与によるラット骨髄細胞小核試験及び染色体異常試験で陰性であった（参照 71）。

APT 及び Bilharcid（酒石酸アンチモンピペラジン）（2 つとも抗住血吸虫薬）は、ラットへの腹腔内単回投与で染色体異常を示した（参照 72）。三塩化アンチモンは、マウスに強制経口投与後、骨髄細胞を調べた染色体異常試験で、単回経口投与で陽性であった（参照 73）。

アンチモン化合物の遺伝毒性レビューによると、非哺乳類系試験では Sb(III)、Sb(V)ともほぼ陰性であるが、哺乳類系試験ではほとんどの Sb(III)が陽性、Sb(V)が陰性であった。ATO の *in vivo* 染色体異常試験は陽性、陰性と混在した結果であった（参照 74）。

アンチモン化合物の遺伝毒性に関して、*in vitro* 系では突然変異試験はいずれも陰性であるが、染色体異常試験、DNA 損傷試験で陽性の結果が得られている。一方、*in vivo* 系では、ATO の反復投与、より水溶解度の高い三塩化アンチモンの単回投与によるマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験では陽性であったが、ATO の小核試験では陰性の結果が得られている。よって、一部のアンチモン化合物は染色体異常を誘発する可能性を否定できないが、アンチモン化合物の遺伝毒性の有無について結論を出すことはできないとしている（参照 8）。

表 8　アンチモン *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
ATO	染色体異常試験	マウス骨髄細胞；経口(単回)	－	Gurnani et al.1992(参照 69)
ATO		マウス骨髄細胞；経口(21 日間反復)	＋	Gurnani et al. 1992(参照 69)1993(参照 70)
$SbCl_3$		マウス骨髄細胞；経口(単回)	＋	Gurnani et al.1992(参照 73)
ATO		ラット骨髄細胞；経口(21 日間反復)	－	Kirkland D 2007(参照 71)
ATO	小核試験	マウス骨髄細胞；経口(単回)	－	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO		マウス骨髄細胞；経口(21 日間反復)	－	Elliott et al.1998(参照 60)
ATO		ラット骨髄細胞；経口(21 日間反復)	－	Kirkland D 2007(参照 71)
ATO	不定期 DNA 合成 (UDS)試験	ラット肝細胞；経口(単回)	－	Elliott et al.1998(参照 60)

＋：陽性　　－：陰性

（3）ヒトへの影響

アンチモンの毒性は、アンチモン化合物の酸化状態と水溶解度に依存する（参照 17,75）。一般に、Sb(III)の方が Sb(V)よりも毒性が強く、また、無機化合物の方が有機化合物よりも毒性が強い（参照 25）。

可溶性アンチモン塩は、経口摂取後、消化管粘膜に強い刺激を与え、持続性の嘔吐、腹部痙攣、下痢、心毒性を引き起こす（参照 75）。APT の経口投与の最小致死量は、子どもで 300 mg APT、成人で 1,200 mg APT であり、急性症状はヒ素の急性経口投与で見られる症状と類似している（参照 76）。

Sb(III)の反復経口投与（薬用量）は、視神経障害、ブドウ膜炎、網膜出血と関連づけられており、一般に頭痛、咳、食欲不振、睡眠障害、めまいを伴う（参照 25）。

APT 経口投与（薬用量）を受けた 15 人の患者において、遺伝毒性影響に関する調査が行われ、有意な染色体異常及び小核誘発が報告されている（参照 77）。アンチモン酸メグルミン（Sb(V)）による治療を受けた内臓リーシュマニア症患者に関する症例研究では、この患者のリンパ球では小核を伴う細胞数が増加したが、姉妹染色分体交換（SCE）の変化または染色体の構造異常は見られなかった。これらの所見に基づき、著者らはこの化合物はヒトに対する突然変異または発がんリスクを示さないと結論している（参照 78）。

ヒトのリーシュマニア症治療に Sb(V)化合物が使用されるが、その作用機序は解明されていない。*in vivo* での Sb(V)から Sb(III)への還元に関する検討では、細胞や組織でみられる通常の生理的状態では還元は起こらず、低 pH の特殊条件下でのみ起こり易い。摂取された Sb(V)は還元されにくいが、ある程度は起こり、この還元はアンチモン酸メグルミン薬の抗リーシュマニア活性（リーシュマニア種の固有オルガネラで生ずる Sb(V)から Sb(III)への還元）において重要な役割を果たしている可能性があると述べている（参照 79,80）。

また、Sb(V)の ATP（Sb(III)を含む）は寄生虫の DNA 分裂による細胞死を誘導すると報告されている（参照 81）。アメリカ型皮膚リーシュマニア症患者からの臨床分離株を用いて、*in vitro* でのアンチモン化合物の薬用効果についての解析では、寄生虫のアンチモン化合物の非感受性は、最初は Sb(V)次に Sb(III)と段階的に起こると考えられるとしている（参照 82）。

ATO は急性前骨髄性白血病細胞株の増殖阻害を誘発するが、これはアポトーシスの増加と関連している。ATO 誘発の活性酸素種（ROS）はアポトーシスの増加と関連し、ATO は細胞内シグナル伝達因子（c-Jun N-terminal Kinase（JNK））とその下流標的である Activation Protein 1（AP-1）を活性化させた。SEK1（JNK の上流調節因子）での遺伝子欠失を有する線維芽細胞において、JNK 活性や ATO 誘発の増殖阻害は減少した。これらのデータは ROS の役割と ATO 曝露に関連する細胞毒性の SEK1/JNK 伝達経路を示唆している（参照 83）。

PET 製オーブン皿（アンチモンを重合触媒として含有）を使用したインスタント食品でのアンチモンの移行量を検討した。食品のアンチモン濃度は、検出なしから 3.4 μg/kg の範囲であり、電子レンジや汎用加熱機での料理によりアンチモン濃度は、各 0～17、8～38 μg/kg に増加した。アンチモンの移行量は 3～13 μg に相当する。

しかし、アンチモンの移行量は TDI と比較すると、毒性的に懸念するものではないと報告されている（参照 84）。

職場における ATO の吸入曝露は肺癌発生頻度の上昇に関係していたが、他の臓器の腫瘍発生頻度とは無関係であった（参照 75）。

アンチモン含有粉じんを慢性的に吸入すると、気道を刺激し、心筋及び肝臓に損傷を生じる（参照 75,85）。

ヒトにおけるアンチモンの生殖影響に関しては、吸入されたアンチモン化合物が早産及び自然流産の引き金になりうると報告されているが（参照 57）、詳細は示されていない。

ATO に職業（自動車座席の難燃加工）曝露した男性労働者 23 人(平均年齢：41.7 歳)の血液から調製したリンパ球に対する遺伝毒性が調べられた。対照群として年齢、喫煙習慣のマッチした非曝露の労働者 23 人を選んだ。曝露群は、空気中平均アンチモン濃度が 0.052 μg Sb/m^3 （低曝露群：6 人)と 0.12 μg Sb/m^3(高曝露群：7 人)の 2 群に分けられた。調製されたリンパ球の姉妹染色分体交換試験と小核試験結果はすべての群で陰性であったが、酸化的 DNA 損傷を検出する酵素処理コメットアッセイでは、陽性の頻度は対照群で 3/23、低曝露群で 1/6、高曝露群で 11/17 であり、高曝露群は有意に高い陽性を示した。これらの結果は、アンチモンが酸化的ストレスを引き起こして DNA に酸化的損傷を起こしていることを示しているが、遺伝毒性との関連についてはさらに研究する必要があると、著者らは考察している(参照 86)。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer (IARC)

○三酸化アンチモン（ATO）（参照 7）

グループ 2B：ヒトに対して発がん性の可能性がある。

ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物における発がん性の証拠は十分である。実験動物での十分な証拠は、吸入曝露試験において雌ラットに肺腫瘍の発生頻度の有意な増加が見られたことに基づく。

○三硫化アンチモン（参照 7）

グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない。

ヒトでの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物では発がん性の証拠が限られている。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし。

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 4）および第 3 版根拠文書（参照 3）

前回のレビュー以降、入手可能な毒性データが大幅に増加したが、多くは腹腔内投与によるデータである。飲料水中におけるアンチモンの形態は毒性を決定する重要な要因であり、アンチモン含有物質から溶出するアンチモンは毒性の低いアンチ

モン（V）オキソアニオンの形態をとると考えられる。三酸化アンチモン（ATO）の亜慢性毒性は、溶解性の高い酒石酸アンチモンカリウム（APT）の亜慢性毒性よりも低い。ATO は生物学的利用能が低いため、ある種の *in vitro* 試験においてのみ遺伝毒性を示すが、*in vivo* では遺伝毒性を示さない。一方、可溶性のアンチモン(III)塩は *in vitro* 及び *in vivo* で遺伝毒性作用を示す。可溶性あるいは不溶性アンチモン化合物の発がん性を定量化できる動物実験はない。IARC（参照 7）は、ラットの吸入試験に基づいて ATO をヒトに対して発がん性を示す可能性がある（グループ 2B）、三硫化アンチモンについては、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）と評価している。しかし、APT の慢性経口摂取を発がんリスクの増加と関係づけることはできない。アンチモンは吸入曝露で肺に対してのみ発がん性を示し、その他の臓器に対しては発がん性を示さず、また、アンチモンは慢性吸入後、不溶性粒子状物質の過負荷の結果として肺に直接的な損傷をもたらすことが知られていることによる。ある種のアンチモン化合物が吸入によって発がん性を示すとする証拠はあるが、経口による発がん性を示すデータはない。

APT のラットを用いた 90 日間飲水投与試験（参照 24,42）における、体重増加抑制、摂餌及び飲水量減少を指標にした NOAEL 6.0 mg Sb/kg 体重/日を基に、不確実係数 1,000（個体差及び種差：100、亜慢性試験の使用：10）を用いて TDI として 6 μg Sb/kg 体重/日を算出した。

〔参考〕TDI を 6 μg Sb/kg 体重/日とし、ヒトの体重を 60 kg、1 日の飲水量を 2 L と仮定し、飲水量に 10%を割り当てると、アンチモンのガイドライン値は 20 μg Sb/L（端数処理値）となる。この値はかなり安全側の値かもしれないことに注意すべきである。

（4）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

○アンチモン（参照 5）

① 経口 RfD

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数(MF)	参照用量（RfD）
寿命、血中グルコース、コレステロール ラット慢性経口試験 (参照 46)	NOAEL:なし LOAEL:0.35 mg Sb/kg 体重/日	1,000 (種差 10×個人差 10×LOAEL 使用 10)	1	4×10^{-4} mg Sb/kg 体重/日

* APT 5 ppm（5 mg/L）の単一用量の飲水投与試験のため、NOAEL は設定できなかった。著者は詳細を記述していないが、5 ppm は 0.35 mg Sb/kg 体重/日に相当するとしている。

② 発がん性

ヒトに対する発がん性について評価されていない。

○三酸化アンチモン（ATO）（参照 6）

① 経口 RfD

算出されていない。

② 発がん性

ヒトに対する発がん性について評価されていない。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

アンチモンは、半導体材料、潤滑剤、弾薬、ケーブル被覆材料、陶器、硝子など材料成分として使われる他、5 価のアンチモン塩はリーシュマニア症の治療など、寄生虫駆除や殺虫剤として使われている。三価アンチモンは容易に赤血球に取り込まれるが、五価アンチモンは取り込まれない。飲料水中のアンチモンの形態が毒性のキー決定要因であるが、飲料水中のアンチモンはほとんどが、弱毒性型の５価アンチモン、オキソ-陰イオン型と思われる。

1989 年に IARC では、三酸化アンチモンは Group 2B（Possibly carcinogenic to humans）に、３硫化アンチモンは、Group 3（Unclassifiable as to carcinogenicity to humans）にそれぞれ分類されている。これらの判断となった知見のほとんどは、水に不溶な粒子による吸入暴露による影響であり、水溶性アンチモンの経口摂取による発がん性を示す知見は知られていない。

WHO（1996）の飲料水水質ガイドラインでは、Schroeder[5]ら（1970）のラットへの 2 年間の飲水投与を行った実験で得られた LOAEL：0.43 mg/kg/day から、UF=500（LOAEL であることから５）を適用して、TDI を 0.00086 mg/kg/day と算出した。ガイドライン値は、配分率を 10%として、0.003 mg/L という値が算出されるが、実際の定量限界値が 0.005 mg/L であることより、暫定値として 0.005 mg/L を設定した。日本では、同様の手法により、0.002 mg/L を監視項目基準値として設定した。しかし、この根拠となった Schroeder ら（1970）の試験は、単一用量での試験であり、明確な毒性が認められていないにも関わらず、寿命の短縮がみられたなど、毒性試験としての信頼性に欠けるものであると判断される。

前回の基準値設定以来、多くの毒性データが報告されたが、その大部分は腹腔内径路曝露関連である。その中でも、雌雄 SD 系ラットに三価アンチモン塩、酒石酸アンチモニルカリウムを 0.5 、5、50、500 ppm で 90 日間飲水投与した研究が報告されている。その結果、500 ppm 群の雌雄に飲水量減少、体重増加抑制、血清アルカリホスファターゼ減少、クレアチニン増加、肝 GST 活性増加がみられ、雄に

[5] Schroeder ら（参照 46）の試験は、ラットの生涯飲水投与試験（APT 5 ppm（5 mg/L）の単一用量）であり、著者は 5 ppm は 0.35 mg Sb/ kg 体重/日に相当するとしている。従って LOAEL は 0.35 mg Sb/kg 体重/日となる。

肝硬変、肉眼的血尿、赤血球減少、血小板減少、 MCV 増加、肝 EROD 活性増加が認められた。5 ppm 以上の群に甲状腺の軽微な組織変化と雌に血糖低下がみられたことより、NOAEL は 0.5 ppm と判断された(Poon et al.,1998)。しかし、その後のレビューで、50 ppm 以下の群にみられた変化は毒性学的に意味のないものであり、NOAEL は 50 ppm（6.0 mg Sb/kg/day に相当）とすべき判断が示されている(Lynch et al., 1999)。

以上のことから、上記の飲料水亜慢性研究で求められた NOAEL：6 mg/kg/day を耐容１日摂取量（TDI）算定の根拠とすることが妥当であると判断した。

３．曝露状況（参照 87）

平成 １９年度水道統計におけるアンチモンの水道水の検出状況（表 9）は、原水において、最高検出値は、水道法水質管理目標値（0.015 mg/L）の 30%超過～40%以下で 1 箇所みられたが、残りの大部分の箇所（1,592/1,597 地点）で水質管理目標値の 10%以下であった。

一方、浄水においては、最高検出値は、水質管理目標値の 20%超過～30%以下で 1 箇所みられたが、残りの大部分の箇所（1,631/1,635 地点）で水質管理目標値の 10%以下であった。

表 9　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 87）

			基準値に対する度数分布表										
浄水/原水の別	水源種別	測定地点数	10%以下 ～ 0.0015 (mg/L)	10%超過20%以下 ～ 0.0030 (mg/L)	20%超過30%以下 ～ 0.0045 (mg/L)	30%超過40%以下 ～ 0.0060 (mg/L)	40%超過50%以下 ～ 0.0074 (mg/L)	50%超過60%以下 ～ 0.0090 (mg/L)	60%超過70%以下 ～ 0.0105 (mg/L)	70%超過80%以下 ～ 0.0120 (mg/L)	80%超過90%以下 ～ 0.0135 (mg/L)	90%超過100%以下 ～ 0.0150 (mg/L)	100%超過 0.0151 (mg/L) ～
原水	全体	1,597	1,592	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	482	481	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	175	175	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	768	765	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	その他	172	171	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浄水	全体	1,635	1,631	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	表流水	362	362	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	120	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	802	798	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	その他	351	351	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 19 年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

アンチモンの毒性は、アンチモン化合物の酸化状態と水溶解度に依存する。一般に3価のアンチモンは5価のものよりも毒性が強く、無機化合物の方が有機化合物よりも毒性が強い。したがって飲料水中のアンチモンの形態が毒性の重要な決定要因であるが、飲料水中のアンチモンのほとんどは、弱毒性型の5価アンチモン、オキソ-陰イオン型であると考えられている。

5 価のアンチモンへの慢性経口曝露に関する疫学研究の知見は得られていない。5価のアンチモン化合物の実験動物に対する慢性経口毒性については、知見は多くないが、肝臓への影響が報告されている。

アンチモンの遺伝毒性に関しては、*in vitro* 系では突然変異試験はいずれも陰性であるが、染色体異常試験、DNA 損傷試験で陽性の結果が得られている。また、*in vivo* 系でも、三酸化アンチモンの反復投与、より水溶解度の高い三塩化アンチモンの単回投与によるマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験では陽性であったが、三酸化アンチモンの小核試験では陰性の結果が得られている。よって、一部のアンチモン化合物は染色体異常を誘発する可能性を否定できない。

発がん性に関しては、IARC は、ラットの吸入曝露試験に基づいて ATO をヒトに対して発がん性を示す可能性がある（グループ 2B）、三硫化アンチモンについては、ヒトに対する発がん性について分類できない（グループ 3）と評価している。しかし、これらの評価のもととなった知見のほとんどは水に不溶な粒子による吸入曝露による影響であり、水溶性アンチモンの経口摂取による発がん性を示す知見は得られていない。

以上のことから、アンチモンについては、非発がん影響に基づき耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切と判断した。

SD 系ラット（雌雄）における酒石酸アンチモンカリウム（0.5、5、50、500 ppm）の 90 日間飲水投与試験が報告されている。その結果、500 ppm 投与群の雌雄に摂水量及び摂餌量の減少、体重増加抑制、腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン値、ALP 活性の減少、雄に血尿、肝硬変、雌に血清中コレステロール及び総タンパク質量の減少が認められた。5 ppm 以上投与群の雄に脾洞のうっ血、雌に血清中グルコース濃度の減少がみられたことより、NOAEL を 0.5 ppm とした。しかし、その後のレビューで、50 ppm 以下の投与群にみられた変化は毒性学的に意味のないものであり、NOAEL は 50 ppm（アンチモンとして 6.0 mg/kg 体重/日に相当）とすべきとする判断が示されている。従って、NOAEL : 6 mg/kg 体重/日を TDI 試算の根拠とすることが妥当であると判断し、不確実係数 1,000（個体差及び種差 : 100、亜急性毒性試験の使用 : 10）を適用してアンチモンの TDI を 6 μg/kg 体重/日と試算した。

表 10　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg Sb/kg 体重/日）	LOAEL（mg Sb/kg 体重/日）	備考
亜①	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄 5	14 日間飲水投与	前胃扁平上皮に結節性過形成及びごく軽度～中程度の肝細胞空胞変性（407）	273	407	APT
②	マウス CD-1 系 雄 10	4 週間強制経口投与	統計的に有意ではない精嚢重量減少(10-)			ATO
③	ラット Wistar 系（Alpk:ApfSD） 雌雄 8	28 日間混餌投与	雌のみに副腎被膜の病変（1,000）		1,000[A]	ATO
④	ラット Wistar 系（Alpk:ApfSD） 雌雄 12	90 日間混餌投与	雌雄;肝臓重量のわずかな増加、雌;有意でないAST活性の増加(1,407.7)	1,407.7[W]		ATO
⑤	ラット Sprague-Dawley 系 雌雄 15～25	13 週間飲水投与	雌雄；摂水量減少、体重増加抑制、腎臓相対重量減少、血清中クレアチニン、ALP 活性減少（雄 42.2,雌 45.7） 雄；血尿、肝硬変(42.2) 脾洞うっ血(0.56)肝臓における細胞核大小不同(0.06) 雌；肝臓における細胞核大小不同、血清中コレステロール、総タンパク質量減少(45.7)胸腺相対重量減少、甲状腺ホルモン結合比上昇(6.1)血清中グルコース濃度減少(0.64)脾洞過形成(0.06)	0.06(0.5 ppm)[A] 6(50 ppm)[W] 5.6(50 ppm)[P]		APT 著者の NOAEL 値に対して WHO、初期リスク評価書は別の値を提案

慢⑥	ラット Long-Evans 系 雌雄 50	生涯飲水投与	死亡率増加、寿命の短縮、血清中コレステロール異常、血清中グルコース濃度減少(0.35)		0.35 [W]	APT WHO 飲料水暫定ガイドライン（WHO 1993）策定の際の実験的根拠

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験

[A]：著者、[W]：WHO、[P]：初期リスク、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000

3 WHO:World Health Organization. Antimony in Drinking-water. Background ocument for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/74. 2003

4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition. Vol.1, 2006

5 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Antimony (CASRN 7440-36-0), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 02/01/1991.Available online at http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0006.htm 2002

6 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Antimony trioxide (CASRN 1309-64-4).Available online at http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0676.htm 2002

7 IARC International Agency for Research on Cancer: Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting. Lyon, 1989; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 47).

8 化学物質評価研究機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.132 アンチモン及びその化合物 2008 年 11 月

9 Kuroda, K, Endo G, Okamoto A, Yoo YS and Horiguchi S: Genotoxicity of beryllium, gallium and antimony in short-term assays. Mutat. Res. 1991;264:163-170.

10 DuPont: Solubility of antimony trioxide in synthetic gastric juice. Wilton, Redcar, DuPont Polyester Technologies (Report NAM 64).2001

11 Felicetti SA, Thomas RG and McClellan RC: Metabolism of two valence states of inhaled antimony in hamsters. J. Am. Ind. Hyg. Ass 1974;35: 292-300.

12 Van Bruwaene R, Gerber GB, Kirchmann R, Colard J: Metabolism of antimony-124 in lactating cows. Health physics 1982;43:733-738.

13 Waitz JA, Ober RE, Meisenhelden JE and Thompson PE: Physiological disposition of antimony after administration of 124Sb-labeled tartar emetic to rats, mice and monkeys, and the effects of tris(paminophenyl) carbonium pamoate on this distribution. WHO Bull 1965;33:537-546.

14 Moskalev YI: Materials on the distribution of radioactive antimony. Medical radiology

1959;4(3):6-13.

15 Iffland R and Bösche G: Therapie und klinisch-toxikologische Verlaufskontrolle einer Brechweinstein- Vergiftung durch ein Ameisenvernichtungsmittel bei einem Kind. Mschr. Kinderheilk. 1987;135:227-230.

16 Lauwers, LF, Roelants A, Rossel PM, Heyndrickx B and Baute L.: Oral antimony intoxications in man. Crit. Care. Med. 1990;18:324-326.

17 Fowler BA, and Goering PL.: in: Merian E (ed.) Metals and their compounds in the environment. VCH, Weinheim, 1991;pp 743-750

18 Molokhia MM and Smith H: The behaviour of antimony in blood. J. Trop. Med. Hyg. 1969;72:222-225.

19 Gerber GB, Maes J, Eykens B: Transfer of antimony and arsenic to the developing organism. Arch. Toxicol. 1982;49:159-168.

20 Dieter MP, Jameson CW, Elwell MR, Lodge JW, Hejtmancik M, Grumbein SL et al.: Comparative toxicity and tissue distribution of antimony potassium tartrate in rats and mice dosed by drinking water or intraperitoneal injection. J. Toxicol. Environ. Health 1991;34:51-82.

21 Casals JB: Pharmacokinetic and toxicological studies of antimony dextran glycoside (RL-712). Brit. J. Pharmacol. 1972;46:281-288.

22 Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV: Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1988;39:41-45.

23 Gross P, Brown JHU, Westrick ML., Srsic RP, Butler NL and Hatch TF: Toxicologic study of calcium halophosphate phosphors and antimony trioxide. I. Acute and chronic toxicity and some pharmacologic aspects. In: Drinker, P. ed., A.M.A. Archives of Industrial Health, 1955;pp. 473-478,American Medical Association, Chicago.

24 Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S et al.: Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. Food and Chemical Toxicology 1998;36(1):21-35.

25 Stemmer KL.: Pharmacology and toxicology of heavy metals: antimony. Pharmac. Ther. 1976;A. 1:157-160.

26 Gebel T: Arsenic and antimony: comparative approach on mechanistic toxicology. Chem. Biol. Interact. 1997;107:131-144.

27 Buchet JP, Lauwerys R and Roels H: Comparsion of several methods for the determination of arsenic compounds in water and in urine. Their application for the study of arsenic metabolism and for the monitoring of workers exposed to arsenic. Int. Arch. Occup. Environ. Health 1980;46:11-29.

28 Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J: Experimental and human

studies on antimony metabolism: their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. Br. J. Ind. Med. 1991;48:93-97.

29 Gebel T: Suppression of arsenic-induced chromosome mutagenicity by antimony in V79 cells. Mutat. Res. 1998;412:213-218.

30 Schaumlöffel N and Gebel T: Heterogeneity in the DANN damage provoked by antimony and arsenic. Mutagenesis 1998;13:281-286.

31 Rosen BP, Weigel U, Karkaria C and Gangola P: Molecular characterizotion of an anion pump. The arsA gene product is an arsenite(antimonite)-stimulated ATPase. J. Biol. Chem. 1988;263:3067-3070.

32 Mukhopadhyay R, Dey S, Xu N, Gage D, Lightbody J, Ouellette M et al.: Trypanothione overproduction and resistance to antimonials and arsenicals in Leishmania. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996;93:10383–10387.

33 Wang Z, Dey S, Rosen BP and Rossman TG: Efflux-mediated resistance to arsenicals in arsenic-resistant and –hypersensitive Chinese hamster cells. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1996;137:112-119.

34 Kobayashi A, Ogra Y: Metabolism of tellurium, antimony and germanium simultaneously administered to rats. J Toxicol Sci. 2009 ;34(3):295-303.

35 Krachler M, Emons H: Urinary antimony speciation by HPLC-ICP-MS. J. Anal.Atom.Spectrom. 2001;16:20-25.

36 Wappelhorst O, Kuhn I, Heidenreich H, Markert B: Transfer of selected elements from food into human milk. Nutrition 2002;18:316-322.

37 Gebel T: Metalle/Antimon. In: Umweltmedizinisches Handbuch, Wichmann-Schlipköter-Fülgraff (eds.), 1999;17. Ergänzungslieferung (11/99), ecomed, Landsberg

38 NTP: NTP Technical Report on Toxicity Studies of Antimony Potassium Tartrate in F344/N Rats and B6C3F(1) Mice (Drinking Water and Intrapertioneal Injection Studies), 1992:NTP Toxicity Report Series, No. 11. National Toxicology Program (NTP), Reserarch Triangle Park, NC.

39 Central Toxicology Laboratory: Antimony trioxide: 28 day dietary toxicity study in rats. Report number CTL/L/7222, 1996; referenced in IUCLID dataset.

40 Hext PM, Pinto PJ, Rimmel RA: Subchronic Feeding Study of Antimony Trioxide in Rats. J. Appl. Toxicol. 1999;19:205-209

41 Merski JA, Johnson WD, Muzzio M, Lyang NL, Gaworski CL.: Oral toxicity and bacterial mutagenicity studies with a spunbond polyethylene and polyethylene terephthalate polymer fabric. Int J Toxicol. 2008;27(5):387-395.

42 Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G and Deyo A: Review of

Subchronic/Chronic Toxicity of Antimony Potassium Tartrate. Reg. Toxicol. Pharmacol. 1999;30:9-7.

43 Valli VE, Poon R, Chu I, Gupta S, Thomas BH: Subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. Regul Toxicol Pharmacol. 2000;32(3):337-338; discussion 339-340.

44 Schroeder HA, Mitchener M, Balassa JJ, Kanisawa M and Nason AP: Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: Effects on growth, survival and tissue levels. Sterol. J. Biol. Chem. 1968;95:95-101.

45 Kanisawa M, Schröder HA: Life term studies on the effect of trace elements on spontaneous tumors in mice ans rats. Cancer Res. 1969;29:892-895.

46 Schroeder HA, Mitchener M and Nason AP: Zirconium niobium, antimony, vanadium and lead in rats: Life term studies. J. Nutr. 1970;100 (1):59-68.

47 WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition. Draft documents on chemicals. Antimony (chemical draft 2003/3).

48 Groth DH, Stettler LE, Burg JR, Busey WM, Grant GC, Wong L: Carcinogenic effects of antimony trioxide and antimony ore concentrate in rats. J. Toxicol. Environ. Health 1986;18:607-626.

49 Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew R et al.: Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. Fundam Appl Toxicol 1994;22(4):561-576.

50 Watt WD: Chronic inhalation toxicity of antimony trioxide: Validation of the threshold limit value. 1983;Detroit, MI, Wayne State University, PhD thesis.

51 Beyersmann D, Hartwig A: Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. Arch Toxicol. 2008 Aug;82(8):493-512.

52 Omura M, Tanaka A, Hirata M, Inoue N: Testicular toxicity evaluation of two antimony compounds, antimony trioxide and antimony potassium tartrate, in rats and mice. Environmental Health and Preventive Medicine 2002;7(1):15-18.

53 Rossi F, Acampora R, Vacca C and Maione S: Prenatal and postnatal antimony exposure in rats: effect on vasomotor reactivity development in pups. Teratog. Carcinog. Mutagen 1987;7:491-496.

54 James LF, Lazar VA and Binns V: Effect of sublethal doses of certain minerals on pregnant ewes and fetal development. Am. J. Vet. Res. 1966;27:132-135.

55 Newton PE, Schroeder RE, Zwick L and Serex T: Inhalation developmental toxicity studies in rats with antimony trioxide (Sb2O3). Toxicologist 2004;78:38.

56 Grin NV, Govorunova NN, Bessemrnyy AN and Pavlovich LV: Study of the embryotoxic effects of antimony oxide under experimental conditions. Gig. Sanit. 1987;10:85-86.

57 Belyeava AP: The effect produced by antimony on the generative function (russ.). Gig. Tr. Prof. Zabol 1967;11:32-37.

58 Alkhawajah AM, Jain S and Larbi EB: Effects of antimony compounds on foetal development in rats. J. Appl. Animal Res. 1996;10:15-24.

59 Miranda ES, Miekeley N, De-Carvalho RR, Paumgartten FJ: Developmental toxicity of meglumine antimoniate and transplacental transfer of antimony in the rat. Reprod Toxicol. 2006;21(3):292-300.

60 Elliott BM, Mackay JM, Clay P, Ashby J: An assessment of the genetic toxicology of antimony trioxide. Mut. Res. 1998;415:109-117

61 Gebel T, Birkenkamp P, Luthin S and Dunkelberg H: Arsenic(III), but not antimony(III), induces DNAprotein crosslinks. Anticancer Res. 1998;18:4253-4258.

62 Huang H, Shu SC, Shih JH, Kuo CJ and Chiu ID: Antimony trichloride induces DNA damage and apoptosis in mammalian cells. Toxicology 1998;129:113-123.

63 Gebel T, Christensen S and Dunkelberg H: Comparative and environmental genotoxicity of antimony and arsenic. Anticancer Res. 1997;17:2603-2607.

64 Kanematsu N, Hara M and Kada T: Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat. Res. 1980;77:109-116.

65 Lantzsch H and Gebel T: Genotoxicity of selected metal compounds in the SOS chromotest. Mutat. Res. 1997;389:191-197.

66 Yamamoto A, Kohyama Y and Hanawa T: Mutagenicity evaluation of forty-one metal salts by the umu test. J. Biomed. Mater. Res. 2001;59:176-183.

67 Casto BC, Meyers J and Dipaolo JA: Enhancement of viral transformation for evaluation of the carcinogenic or mutagenic potential of onorganic metal salts. Cancer. Res. 1979;39:193-198.

68 Paton GR and Allison AC: Chromosome damage in human cell cultures induced by metal salts. Mutat. Res. 1972;16:332-336.

69 Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of the clastogenic effects of antimony trioxide on mice in vivo following acute and chronic exposure. Biometals 1992;5:47-50

70 Gurnani N, Sharma A, Talukder G: Comparison of clastogenic effects of antimony and bismuth as trioxides in mice in vivo. Biol. Trace Elem. Res. 1993;37:281-292

71 Kirkland D, Whitwell J, Deyo J, Serex T: Failure of antimony trioxide to induce micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral dosing. Mutat Res. 2007;627(2):119-128.

72 El Nahas S, Temtamy SA and de Hondt HA: Cytogenetic effects of two antimonial antibilharzial drugs : tartar emetic and bilharcid. Environ. Mutagen 1982;4:83-91.

73 Gurnani N, Sharma A and Talukder G: Cytotoxic effects of antimony trichloride on mice in vivo. Cytobios 1992;70:131–136.

74 De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D: Cobalt and antimony:genotoxicity and carcinogenicity. Mutat. Res. 2003;533:135-152.

75 Elinder CG and Friberg L: Antimony. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds.) Handbook on the toxicology of metals 1986;pp. 26-42. Elservier, Amsterdam.

76 Wirth C: Wirth/Gloxhuber Toxikologie. Georg Thieme, Stuttgart.New York 1994

77 Hashem N and Shawki R: Cultured peripheral lymphocytes: one biologic indicator of potential drug hazard. Afr. J. Med. Med. Sci. 1976;5:155–163.

78 Hantson P, Leonard ED, Crutzen-Fayt M-C, Leonard A, Vandercam B, Delaere B et al.: Cytogenetic observations after meglumine antimoniate therapy for visceral leishmaniasis. Pharmacotherapy 1996;16:869-871.

79 Frezard F, Demicheli C, Ferreira CS, Costa MAP : Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001;45:913-916.

80 Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M, Zilberstein D: Novel intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in Leishmania donovani. Journal of Biological Chemistry 2001;276:3971-3976.

81 Sereno D, Holzmuller P, Mangot I, Cuny G, Ouaissi A, Lemesre JL.: Antimonial-mediated DNA fragmentation in Leishmania infantum amastigotes. Antimicrob. Agents Chemother. 2001;45:2064-2069.

82 Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Doncker SD, Ramirez L et al.: American tegumentary leishmaniasis: Is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? J Infect Dis. 2006 Oct 15;194(8):1168-1175.

83 Mann KK, Davison K, Colombo M, Colosimo AL, Diaz Z, Padovani AM et al.: Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. Toxicol Lett. 2006;160(2):158-170.

84 Haldimann M, Blanc A, Dudler V: Exposure to antimony from polyethylene terephthalate trays used in ready-to-eat meals. Food Addit Contam. 2007;24(8):860-868.

85 Winship KA: Toxicity of antimony and its compounds. Adv. Drug. React. Ac. Pois. Rev. 1987;2:67-90.

86 Cavallo D, Iavicoli I, Setini A, Marinaccio A, Perniconi B, Carelli G et al.: Genotoxic risk and oxidative DNA damage in workers exposed to antimony trioxide. Environ. Mol. Mutagen. 2002:40:184-189.

87 日本水道協会: 水道統計　平成 19 年度版.　2007

ウラン

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ．調査対象物質の概要 …… 4
1．用途 …… 4
2．一般名 …… 4
3．化学名 …… 4
4．元素名 …… 4
5．原子量 …… 4
6．物理化学的性状 …… 4
7．現行規制等 …… 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 5
1．毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 6
(3) ヒトへの影響 …… 21
2．国際機関等の評価 …… 23
3．曝露状況 …… 26

Ⅲ．調査結果のまとめ …… 27

・　参照 …… 32

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ウランの食品健康影響について調査した。調査した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（ラット、ウサギ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ウサギ）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験である。対象とするウラン化合物は、水溶性の硝酸ウラニル、酢酸ウラニルとする。

ウランは環境中どこにでも存在するが、動物での代謝機能は不明であり、現時点では必須元素ではないと見なされている。ヒト及び動物における消化管からのウラン吸収は、ウラン化合物の溶解度で左右される。主に、腎臓と骨に蓄積するが、近年脳-血液関門を通過し、脳実質に蓄積するとの報告がある。ウランによるヒトへの毒性学的影響としては、主に腎臓傷害が認められている。実験動物でも、腎臓への影響に関する知見が中心であるが、中枢神経系及び生殖発生への影響に関する知見もかなり報告されている。遺伝毒性はもっぱら陽性の知見が報告されているが、ウラン放射能による遺伝毒性の可能性が示唆されている。

以上より、ウランについては発がん性の証拠は不十分であり、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

ラットにおける 91 日間飲水投与試験で、雄に見られた腎尿細管変性（核の管腔側への変位と小嚢状の変形、細胞質空胞変性、管腔拡張）に基づき、ウランとしての LOAEL を 0.06 mg/kg 体重/日とした。この試験では観察された腎臓への影響は軽微であり、また、ウランの腎臓における推定半減期が約 15 日と短く継続曝露しても腎臓傷害の増悪は予測されないことから、慢性毒性試験ではなく亜急性毒性試験、NOAEL ではなく LOAEL を用いることに対する追加の不確実係数の適用は不要であると判断し、不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用して、ウランの TDI を 0.6 μg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

ウランは、天然では花崗岩や他の種々の鉱床に広く存在する。

ウラン化合物は、触媒や着色剤としても使用されるが、主に核燃料として使用される（参照 1)。

２．一般名

ウラン

３．化学名

IUPAC

和名：ウラン

英名：uranium

CAS No.：7440-61-1

４．元素名

U

５．原子量

238.029

６．物理化学的性状

名称：	ウラン（U）	二酸化ウラン（UO_2）	硝酸ウラニル（$UO_2(NO_3)_2$）	酢酸ウラニル二水和物（$UO_2(C_2H_3O_2)_2$）
物理的性状：	銀白色金属	黒～茶色の結晶あるいは黒～茶色の粉末	－	－
沸点（℃）：	3813		118	275（分解）
融点（℃）：	1132	2865	60.2	110
密度 g/cm^3（@20℃）	19.0	11.0	2.8	2.9
水への溶解性：	溶けない	溶けない	可溶	76.94 g/L

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：なし
水質管理目標値（mg/L）：0.002（暫定）
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：0.002
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 なし
労働安全衛生法；作業環境評価基準 なし

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.015（第 3 版）
EU（mg/L）：なし
US EPA（mg/L）：0.03（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイルを基に､毒性に関する主な科学的知見を整理した(参照 3～7)。

なお、本報告書Ⅱ.１.及び２.においては、ウラン化合物の重量から換算したウラン元素としての重量を mg U と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

ウランは環境中どこにでも存在するが、ほ乳動物に代謝機能があるという証拠はない。現時点では必須元素ではないと見なされている。ヒト及び動物における消化管からのウラン吸収は、ウラン化合物の形態に左右されるところが大きく、最も重大な要素は消化管内の溶解度である（参照 8)。またラットでは、直近の摂餌量（参照 9、10)、Fe(III)イオンやキンヒドロンのような酸化剤の同時投与（参照 9）の影響を受けることが明らかとなった。ヒトでは、ウランの消化管からの吸収率は平均 1～2%である（参照 14)。

飢餓 Sprague-Dawley(SD)系ラットの雌に、約 800 mg U/kg 体重で投与したウランの吸収率は、Fe(III)（190 mg/kg）の同時投与により 0.17%から 3.3%に上昇した（参照 9)。飢餓 Wistar 系ラットの雄に飲水投与したウランの吸収率は、投与量増加につれ上昇し、ウラン投与量が 0.03～45 mg U/kg 体重では、ウラン吸収率は 0.06%から 2.8%に上昇した（参照 10)。これに対し、制限なく飼料を摂取させると、最高濃度 600 ppm の硝酸ウラニル六水和物を最高 91 日間飲水投与した SD 系ラットおよび New

Zealand White(NZW)ウサギでは、摂取ウランの 0.06%だけが吸収された（参照 11)。

② 分布

ラットでは、摂取したウランは迅速に血流に入る（参照 10)。ヒトの血液を検査した結果､主に赤血球に結合していることが示された(参照 12)。ヒト血漿中で、非拡散性ウラニル-アルブミン錯体が形成され、拡散性のイオン性炭酸水素ウラニル錯体（UO_2HCO^{3+}）と平衡を保っている。ウラニル化合物は､リン酸基､カルボキシル基､水酸基との親和性が高いので、タンパク質およびヌクレオチドと容易に結合し安定な錯体を形成する（参照 13)。Wistar 系ラットでは、ウランは血流から迅速に消失し、次いで腎臓と骨に蓄積するので、肝臓からはほとんど検出されない（参照 10)。ヒトでも、骨はウランの主要な蓄積部位で（参照 14)、ウラニルイオンは骨組織中ヒドロキシアパタイト錯体のカルシウムと置換する（参照 13)。近年、ウランはラットの脳-血液関門を通過し、脳実質に蓄積するとの報告があり（参照 15)、雄 SD 系ラットの筋肉に劣化ウランペーストを埋め込んだ試験で、3 ヵ月後に大脳皮質、中脳、小脳、線条体、脳幹に有意な蓄積が見られていたが、6 ヵ月後に有意な蓄積が見られたのは大脳皮質、中脳、小脳だけである（参照 16)。

③ 代謝・排泄

骨で平衡に達したウランは、尿や糞便に排泄される。ヒトでは、尿中に排泄されるウランは総排泄量の約 1%相当で、平均 4.4 μg U/日（参照 17)であるが､排泄率は部分的に尿細管内の尿の pH に依存している(参照 8)。WHO は、アルカリ性条件下では炭酸水素ウラニル錯体のほとんどが安定で尿中に排泄されるが、低 pH では錯体の解離程度は様々で、ウラニルイオンが尿細管細胞内でタンパク質と結合するため､尿細管機能を低下させる可能性があるとしている(参照 4)。

ラットの腎臓では、ウラン半減期は約 15 日と推定されている。骨からのクリアランスはかなりゆっくり進行し、2 コンパートメントモデルに基づき半減期は、300 日及び 5,000 日と推定されている（参照 14)。10 コンパートメントモデルを用いた別の試験では､ラットの腎及び骨からのクリアランスの半減期は全体として、それぞれ 5～11 日及び 93～165 日と推定されている（参照 18)。通常の一日摂取量条件下では、ウランの総クリアランス半減期は、ヒトでは 180～360 日と推定されている（参照 8)。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

酢酸ウラニル二水和物の経口 LD_{50} は、ラットで 204 mg/kg 体重、マウスで 242 mg/kg 体重であり、最も一般的な急性症状は、立毛、低体温、著

しい体重減少、眼、後肢、鼻での出血である（参照 19)。

実験動物では、ウランによる最も一般的な腎傷害は、近位尿細管曲部の特に末梢部 3 分の 2 の傷害で（参照 8、20、21)、投与量によりその程度は異なる（参照 22)。

SD 系ラット（雄、6 匹）における劣化硝酸ウラニル（204 mg/kg 体重）の単回飲水投与試験で、1 日後と 3 日後に腎臓と肝臓の傷害の指標となる血液生化学指標を測定し、回腸末端部から腸管を切除し、腸の組織や免疫への影響を調べた。摂取 3 日後、クレアチニンと尿素が対照群に比べ有意に増加し、腎臓への影響が認められた。肝臓傷害の指標となるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST : GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT : GPT)、γグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP)のうち、AST のみ対照群に比べて上昇した。一方、この投与量では、腸に有害影響は見られなかったが、腸上皮のサイトカインとケモカイン産生または発現に変化が見られた。著者らは、慢性摂取では、食物アレルギーが増悪される可能性があるとしている（参照 23)。

② 亜急性毒性試験

a. 4 週間亜急性毒性試験(ラット)[1]

SD 系ラット（雄、全 40 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、2、4、8、16 mg/kg 体重/日 : 0、1.1、2.2、4.5、9.0 mg U/kg 体重/日　WHO 換算）の 4 週間飲水投与試験で、様々な生化学的影響が見られた。4 mg/kg 体重/日以上の投与群では、血中グルコース濃度が上昇し、16 mg/kg 体重/日投与群では、血液学的指標(ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)等)の数値が増加し、全投与群で総タンパク量が増加した(参照 24)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

著者らは、酢酸ウラニル二水和物の NOAEL を 2 mg/kg 体重/日（1.1 mg U/kg 体重/日）としており（参照 24)、WHO も同様に評価している（参照 4)。

表 1　ラット 4 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル二水和物	16 mg/kg 体重/日 (9.0 mg U/kg 体重/日）以上	ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)等の増加
硝酸ウラニル二水和物	4 mg/kg 体重/日 (2.2 mg U/kg 体重/日）以上	血中グルコース濃度の上昇
硝酸ウラニル二水和物	2 mg/kg 体重/日 (1.1 mg U/kg 体重/日）以上	総タンパク量の増加

b. 3 ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット（雄、動物数不明）における酢酸ウラニル二水和物(0、

[1] WHO 2005(参照 4)には、2 週間と記載されているが、原著を参照すると 4 週間試験である。

10、20、40 mg/kg 体重/日：0、5.6、11.2、22.5 mg U/kg 体重/日　本報告換算)の 3 ヶ月間飲水投与試験で、別の 4 群には、それぞれ酢酸ウラニル二水和物の投与とともに1日2時間ずつ拘束によるストレスを与えた。

精巣のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性は、全てのウラン投与群で対照群に比べて有意に上昇し、ストレスの有無に関わらず 40 mg/kg 体重/日投与群で最高値を示した。精巣のグルタチオンレダクターゼ（GR)、カタラーゼ（CAT）活性は、わずかに対照群より低値を示したが、チオバルビツール酸反応物質（TBARS)、酸化グルタチオン（GSSG）濃度、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx)活性には、対照群との有意差は見られなかった。

腎臓の GSSG、TBARS 濃度は、全てのウラン投与群でストレスの有無に関わらず対照群に比べて有意に増加したが、CAT、GR、GPx 活性は増加しなかった。SOD 活性は、全ての投与群で有意に増加していた。腎臓の組織学的検査では、全ての投与群で拡張毛細血管の内皮が腫大した血管腫様の形態変化が見られた。しかし、いずれの指標においても、ストレスによる付加的な影響はほとんど認められていない（参照 25)。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

この報告では、LOAEL を 5.6 mg U/kg 体重/日とした。

表 2　ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸ウラニル二水和物	10 mg/kg 体重/日（5.6 mg U/kg 体重/日）以上	精巣：SOD 活性上昇、腎臓；血管腫様変換、GSSG、TBARS 濃度有意な増加、SOD 活性上昇

c.　91 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD系ラット（雌雄、各投与群15匹）における硝酸ウラニル六水和物（<0.001（対照)、0.96、4.8、24、120、600 mg/L：雄 <0.0001、0.06、0.31、1.52、7.54、36.73 mg U/kg体重/日、雌 <0.0001、0.09、0.42、2.01、9.98、53.56 mg U/kg体重/日）の91日間飲水投与試験が行われた。主に腎臓、肝臓に病理組織学的変化が認められた。雌雄すべての投与群に、投与に関連した肝臓傷害(核大小不同、increased portal density等)が認められたが、ほとんどが適応変化で可逆的と見られた。腎臓が最も影響を受け、雄では全投与群で、尿細管基底部に存在する核の管腔側への変位と小嚢状の変形、細胞質の空胞変性、管腔の拡張が統計学的に有意に見られた。その他の統計学的に有意な傷害として、4.8 mg/L以上の投与群の雄に、糸球体の癒着と細胞質の脱顆粒cytoplasmic degranulationが認められた。雌では、統計学的に有意な腎臓傷害として、糸球体と尿細管に変化が認められ、特に、全投与群でボーマン嚢硬化及び間質の細網線維増加であり、ともに不可逆性変化と考えられてい

る。雌雄で腎臓に対する感受性が異なる理由は不明であるが、全投与群で腎臓へのウラン蓄積量に雌雄での差は認められなかったので、著者らは、薬物動態学的な差によるものではないとしている（参照26)。各投与群で認められた毒性所見を表3に示す。

著者らは、腎近位尿細管曲部の変性の発生頻度に基づき、LOAEL を、硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L（雄：0.06 mg U/kg 体重/日、雌：0.09 mg U/kg 体重/日）としており（参照 26)、WHO も同様に評価している（参照 4)。ATSDR も、腎臓及び肝臓への影響より、LOAEL を 0.96 mg/L としている（参照 7)。

表 3　ラット 91 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硝酸ウラニル六水和物	4.8 mg/L （雄；0.31 mg U/kg 体重/日、 雌；0.42 mg U/kg 体重/日）以上	糸球体癒着、細胞質脱顆粒	
硝酸ウラニル六水和物	0.96 mg/L （雄；0.06 mg U/kg 体重/日、 雌；0.09 mg U/kg 体重/日）以上	尿細管基底部に存在する核の管腔側への変位と小嚢状の変形、細胞質の空胞変性、管腔の拡張	ボーマン嚢硬化及び間質の細網線維増加

SD 系ラット（雄、動物数不明）に対する腎毒性については、劣化ウラン（40 mg U/L）の 9 ヶ月間飲水投与試験で、赤血球数の 20%低下が観察された。これに対し、①赤血球産生の減少、②赤血球分解の増加、③腎機能傷害の可能性を試験し、腎機能の低下による二次的な腎性貧血が原因と報告されている（参照 27)。

d.　9 ヶ月間慢性毒性試験（ラット）

体重 250 g の SD 系ラット（雄、各投与群 10 匹）における劣化硝酸ウラニル六水和物（0、1 mg U/匹/日：0、4 mg U/kg 体重/日　著者換算）の 9 ヶ月間飲水投与試験が行われた。体重や一般状態への影響は見られなかった。また、対照群に比べて、肝臓、腎臓、肺、腸、脳に肉眼的な変化は見られず、組織学的にも肝臓と腎臓に変化は見られなかった。しかし、CYP（シトクロム色素）3A1 の mRNA 発現が、脳、肝臓、腎臓で、対照群に対しそれぞれ 200%、300%、900%に増加し、CYP3A2 の mRNA 発現は、脳、肝臓で、対照群に対しそれぞれ 300%、200%に増加したが、腎臓では有意な変化が見られなかった。腎臓で、CYP2B1 の mRNA 発現は対照群に対し 300%に増加したが、CYP1A1 の mRNA 発現には有意な変化が見られなかった。また、核内受容体であるプレグナン X 受容体（PXR）の mRNA 発現は、脳、肝臓、腎臓で、対照群に対しそれぞれ 200%、150%、200%に増加し、構成的アンドロスタン受容体（CAR）の mRNA 発現は、肺で 2 倍となったが、レチノイド X 受容体（RXR）の mRNA 発現には、有意な変化が見られなかった。以上より、著者ら

は、ウラン曝露により、PXR と CAR の発現増加を介して CYP3A と CYP2B の発現が誘導され、ステロイドホルモン代謝の傷害を誘起するとしている（参照 28)。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

著者らは、LOAEL を 4 mg U/kg 体重/日と推定している（参照 28)。

表 4　ラット 9 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	ラット（性別不明）
硝酸ウラニル六水和物	4 mg U/kg 体重/日	CYP3A の mRNA 発現が脳、肝臓、(1 のみ腎臓も）で増加、CYP2B の mRNA 発現が腎臓で増加、核内受容体 PXR の mRNA 発現が脳、肝臓、腎臓で増加、CAR の mRNA 発現が肺で増加

e.　30 日間亜急性毒性試験(ウサギ)

ウサギ(性別不明､各投与群 6 匹)における硝酸ウラニル六水和物(0、0.02、0.1、0.5%：0、2.8、14、71 mg U/kg 体重/日　EPA/IRIS 換算）の 30 日間混餌投与試験が行われた。0.5%投与群で 6 匹中 6 匹、0.1%投与群で 6 匹中 4 匹が死亡した。投与 1 週間の間に、全投与群で体重減少が見られたが､投与期間後には 0.02%投与群の動物に回復が見られた。病理組織学的検査は腎臓のみ行ったが、0.02%投与群と 0.1%投与群では中程度の､0.5%投与群ではやや重度の腎傷害[2]が認められた(参照 29)。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

EPA/IRIS は、この研究での硝酸ウラニル六水和物に対する LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている(IRIS 1989)。ATSDR も同様に評価している（参照 7)。

表 5　ウサギ 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	ウサギ（性別不明）
硝酸ウラニル六水和物	0.5% (71 mg U/kg 体重/日)	6 匹中 6 匹死亡、やや重度の腎傷害
硝酸ウラニル六水和物	0.1% (14 mg U/kg 体重/日)	6 匹中 4 匹死亡、中程度の腎傷害
硝酸ウラニル六水和物	0.02% (2.8 mg U/kg 体重/日)	中程度の腎傷害

なお、ラットとイヌにおける水溶性の二フッ化ウラニル、硝酸ウラニル六水和物[3]、四塩化ウランの 30 日間混餌投与試験でも、不溶性化合物に比べると体重減少、死亡率等の有害影響が高いとまとめている（参照 29)。

EPA/IRIS は、ラットの LOAEL を二フッ化ウラニル、硝酸ウラニル六水和物、四塩化ウランの順に 39、120、160 mg U/kg 体重/日、イヌ

[2] 原著には病理組織学的傷害の詳細は記載されていない。
[3] EPA/IRIS(参照 5)では六水和物が省略されていたので追記

の LOAEL を同様に 7.7、9.5、132 mg U/kg 体重/日としている（参照 5）。

f. 91 日間亜急性毒性試験(ウサギ)①

NZW ウサギ（雌と非 SPF（Specific Pathogen-Free）の雄、各投与群 10 匹)における硝酸ウラニル六水和物(雄<0.001(対照)、0.96、4.8、24、120、600 mg/L：0、0.05、0.2、0.88、4.82、28.7 mg U/kg 体重/日、雌<0.001（対照)、4.8、24、600 mg/L：0、0.49、1.32、43.02 mg U/kg 体重/日）の 91 日間飲水投与が行われた。雄では、病理組織学的変化は腎尿細管、肝臓、甲状腺、大動脈に認められ、有意で用量依存的な尿細管の変性（細胞質空胞変性、核大小不同等）は 0.96 mg/L 投与群から生じた。

雌では、用量依存的な尿細管の変化として、核大小不同と核の小嚢状の変形が 4.8 mg/L 以上の投与群で認められたが、一般的に雄よりも顕著な変化は示さなかった。病理組織学的変化は肝臓で核大小不同、甲状腺で上皮厚さの不規則な増加、大動脈で化生性変化であり、雌雄で同等だったが、全投与群で用量依存的に見られた肝臓の変化は軽度だった。甲状腺の変化も軽度で、大動脈の変化には用量依存性がなかった。ウサギはラットと異なり､雌雄で薬物動態に差があるとみられる(参照 30)。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

著者らは、尿細管の変化に基づいて雄の LOAEL を、0.96 mg/L（0.05 mg U/kg 体重/日）とし、雌の LOAEL を、4.8 mg/L（0.49 mg U/kg 体重/日）としている（参照 30)。ATSDR も、同様に雄の LOAEL を 0.05 mg U/kg 体重/日、雌の LOAEL を 0.49 mg U/kg 体重/日としている（参照 7)。

表 6　ウサギ 91 日間亜急性毒性試験①

試験物質	投与群	雄	雌
硝酸ウラニル六水和物	4.8 mg/L （雄；0.2 mg U/kg 体重/日、 雌；0.49 mg U/kg 体重/日）以上		尿細管変化（核大小不同と核の小嚢状の変形）
硝酸ウラニル六水和物	0.96 ppm （雄；0.05 mg U/kg 体重/日）以上	尿細管の有意で用量依存的変化(細胞質空胞変性、核大小不同等)	

g. 91 日間亜急性毒性試験(ウサギ)②[4]

NZW ウサギ（SPF の雄、各投与群 5～8 匹）における硝酸ウラニル六水和物（<0.001（対照)、24、600 mg/L：0、1.36、40.98 mg U/kg 体重/日）の 91 日間飲水投与試験が行われ、回復期間を最大 91 日間として腎傷害の可逆性が調べられた。24 mg/L 以上の投与群で、限局性に

[4] f.で試験した雄ウサギは SPF ではなく、試験中に 4 匹がパスツレラに感染したので、雄ウサギについて SPF のウサギで追試した。

観察される近位尿細管の管腔拡張、肝臓に軽微な病理組織学的変化が認められ、高用量群で見られた腎臓での核変性、細胞質空胞変性、尿細管拡張は、91 日間の回復期間を経ても回復しなかった。この試験で認められた病理組織学的変化は、前述の非 SPF の雄で見られた激しい変化ではなく、SPF の雌と同程度だった（参照 31)。本試験の SPF の雄の方が､非 SPF の雄に比べて一日あたり約 33%多いウランを摂取したが、腎臓組織中残留量は 30%少なかったので、SPF 種の方が飲料水中のウラニルイオンによる影響を受けにくいと見られると、WHO はまとめている（参照 4)。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

著者らは、この試験における SPF の雄の LOAEL を 24 mg/L としている（参照 31)。これに対し、WHO は、24 mg/L と 600 mg/L の間としている（参照 4)。一方、ATSDR は、腎臓と肝臓への影響より、LOAEL を 24 mg/L としている(参照 7)。

表 7　ウサギ 91 日間亜急性毒性試験②

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル六水和物	600 mg/L (40.98 mg U/kg 体重/日）以上	腎臓での核変性、細胞質空胞変性、尿細管拡張
硝酸ウラニル六水和物	24 mg/L (1.36 mg U/kg 体重/日）以上	近位尿細管の管腔拡張、肝臓に軽微な病理組織学的変化

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

WHO は、高放射能ウラン同位体の可溶性化合物またはウラン同位体の混合物の注射または吸入により実験動物に骨がんが誘発されたが、可溶性または不溶性ウラン化合物を摂取した動物に発がん影響は報告されていないとしている(参照 4)。

a.　1 年間慢性毒性試験(ウサギ)

ウサギ(雌、各投与群 6～8 匹）における硝酸ウラニル（0、0.02、0.2、1 mg U/kg 体重/日）の 12 ヶ月間経口投与試験が行われた。体重変化は対照群と差が見られず、血清尿素、血清クレアチニン、血清塩素は対照群と有意差が見られなかった（参照 32)。肝臓、腎臓、脾臓のホモジェネートに対し、アルカリホスファターゼ（ALP）活性、酸性ホスファターゼ（ACP）活性等も検討されているが、EPA／IRIS は、実験条件の不備を指摘している（参照 5)。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

この報告では、最高投与量まで影響を認めなかったため、NOAEL を 1 mg U/kg 体重/日とした。

表 8　ウサギ 1 年間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
硝酸ウラニル	1 mg U/kg 体重/日	血清尿素、血清クレアチニン、血清塩素は有意差なし

④　神経毒性試験

a.　急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット（雄、各投与群 10 匹）における酢酸ウラニル（20、40、80、160、320、640、1,280 mg/kg 体重（11、22、45、90、179、358、717 mg U/kg 体重））の単回飲水投与試験が行われた。全ての投与量で、立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出が観察され、時間の経過に伴い重篤化した。20 mg/kg 体重投与群では、死亡動物はなく、40 mg/kg 体重以上の投与群では、死亡動物数は用量依存的に増加し、LD_{50} は 204 mg/kg 体重としている（参照 19)。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

ATSDR は、立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出より、LOAEL を 11 mg U/kg 体重としている（参照 7)。

表 9　ラット急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル	40 mg/kg 体重 (22 mg U/kg 体重）以上	死亡動物数の用量依存的な増加
硝酸ウラニル	20 mg/kg 体重 (11 mg U/kg 体重）以上	立毛、振戦、低体温、瞳孔縮小、眼球突出

b.　2 週間/6 ヶ月間神経毒性試験(ラット)

Long-Evans（LE）系ラット（雌雄、各投与群 24～42 匹）における劣化酢酸ウラニル二水和物（0、75、150 mg/L：0、25、50 mg U/kg 体重/日）の 2 週間あるいは 6 ヶ月間飲水投与試験が行われた。どちらの投与期間でも、最高投与群の雌雄で、試験終了時に体重増加抑制が見られた。2 週間投与では、最高投与群で、雄にオープンフィールドテストで行動変化（line crossing 及び rearing）が見られ、雌雄に脳の脂質過酸化が見られた。過酸化脂質量の増加は、オープンフィールドにおける line crossing 及び rearing の頻度と有意な相関性を示した。6 ヶ月投与になると、雄の行動変化は毛繕い、排便、排尿にまで及び、雌にも一部行動変化が見られた。脳脂質の過酸化は依然見られたが、オープンフィールド行動の頻度との相関性は見られなかった。著者らは、投与期間が長くなると、機能代償機構が作用して脂質過酸化による影響が減じられたと推測している（参照 33)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

この報告では、2 週間、6 ヶ月間投与ともに、LOAEL を 50 mg U/kg

体重/日とした。

表 10　ラット 2 週間/6 ヶ月間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄		雌	
	期間	2 週間	6 ヶ月	2 週間	6 ヶ月
酢酸ウラニル二水和物	150 mg/L（50 mg U/kg 体重/日）	体重増加抑制、行動変化、脳脂質の過酸化	体重増加抑制、行動変化の拡大	体重増加抑制、脳脂質の過酸化	体重増加抑制、一部行動変化

c.　1.5 ヶ月間/9 ヶ月間神経毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 20 匹）における硝酸ウラニル六水和物（0、40 mg/L：0、2 mg U/kg 体重/日）の 1.5 ヶ月間あるいは 9 ヶ月間飲水投与試験が行われた。どちらの投与期間でも、試験終了時の体重、飲水量、摂餌量は対照群と有意な差が見られなかった。脳の 2 つの部位（海馬と大脳皮質）へのウランの蓄積量は、1.5 ヶ月間投与群では対照群と有意差は見られなかったが、9 ヶ月間投与群では対照群に比べ、海馬と大脳皮質でそれぞれ 20%と 50%増加した。著者らは、海馬と大脳皮質での遺伝子発現、タンパク質レベルの変化を総合すると、コリン作動系がウラン摂取による標的となり、行動障害に関与している可能性があるとしている（参照 34）。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

この報告では、9 ヶ月間投与での LOAEL を 2 mg U/kg 体重/日とした。

表 11　ラット 1.5 ヶ月間/9 ヶ月間神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
硝酸ウラニル六水和物	40 mg/L（2 mg U/kg 体重）以上	コリン作動系に影響あり

この研究に先立ち、ラット（性別、動物数不明）における硝酸ウラニル六水和物（40 mg/L）の亜急性飲水投与試験が行われ、アセチルコリンエステラーゼ活性とモノアミン代謝への影響（参照 35）、急速眼球運動（REM）を伴う睡眠時間の増加（参照 36）等が報告されている。また、ラット（性別、動物数不明）における劣化硝酸ウラニル六水和物（40 mg/L）の 9 ヶ月間飲水投与試験で、脳内コレステロール代謝に関係する種々の酵素の遺伝子発現レベルに変化が見られており（参照 37）、ウランによる中枢神経影響が示唆されている。一方、濃縮硝酸ウラニルと劣化硝酸ウラニルによる REM 睡眠時間への影響を検討した試験で、濃縮ウランの方が、REM 睡眠時間が長かったので、ウラン摂取による中枢神経影響は、放射能影響が支配していると推測された（参照 38）。

d. 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット（雄、動物数不明）における酢酸ウラニル二水和物(0、10、20、40 mg/kg 体重/日（0、5.6、11.2、22.5 mg U/kg 体重/日　本報告換算)）の 3 ヶ月間飲水投与試験で、別の 4 群には、それぞれ酢酸ウラニル二水和物の投与と同時に1日2時間ずつ拘束ストレスを与えた。全てのウラン投与群で、大脳皮質、海馬、小脳に用量依存的なウラン蓄積が見られた。海馬、小脳、大脳皮質の順に濃度は小さくなったが、ストレスによる影響は見られなかった。脂質過酸化マーカーといえるチオバルビツール酸反応物質（TBARS）濃度は、投与群の大脳皮質中で有意に高く、最高濃度は 40 mg/kg 体重/日投与群で検出されたが、ストレスの影響は見られなかった。大脳皮質では、還元グルタチオン（GSH)、酸化グルタチオン（GSSG）濃度及びカタラーゼ（CAT)、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）活性は影響を受けなかったが、グルタチオンレダクターゼ（GR)、グルタチオンペルオキシダーゼ（GPx）活性は、投与により用量依存的に減少し、ストレスを受けた 40 mg/kg 体重/日投与群が最低だった。小脳では、TBARS、GSSG 濃度の増加が全ての投与群で見られたが、GSH 濃度は有意に減少した。海馬では、投与に伴い GR 活性と GSH 濃度が減少し、GSSG 濃度と CAT 活性が増加した。これらのマーカーは、投与群で変動していたが、対照群との有意差は、最高濃度を投与され、ストレスを受けた群だけに見られた。著者らは、ウラン投与により、大脳皮質、海馬、小脳で酸化ストレスが促進されるとしている。ストレスによる付加的な影響はほとんど認められていない（参照 39)。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

この報告では、LOAEL を 5.6 mg U/kg 体重/日とした。

表 12　ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸ウラニル二水和物	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日）以上	小脳で増加、皮質：TBARS 濃度の増加・GR と GPx 活性用量依存的な減少、小脳：TBARS 濃度と GSSG 濃度の増加・GSH 濃度の減少、海馬:GR 活性と GSH 濃度減少・GSSG 濃度と CAT 活性増加

⑤ 免疫毒性試験

a. 4週間亜急性毒性試験(ラット)

SD系ラット（雌雄、各投与群10匹）における硝酸ニトリル六水和物（0、0.96、4.8、24、120、600 ppm：雄<0.0001、0.07、0.33、1.65、7.85、40.00 mg U/kg体重/日、雌<0.0001、0.05、0.27、1.34、6.65、35.30 mg U/kg体重/日）の4週間飲水投与試験が行われた。骨髄、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、脾臓、胸腺等の免疫/リンパ網内系組織に、投与による影響は見られなかった（参照26)。各投与群で認められた毒性所見を表13に示す。

この報告では、本試験において免疫系に対するNOAELを40 mg U/kg体重/日とした。

表 13　ラット 4 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
硝酸ウラニル六水和物	600 ppm（雄：40 mg U/kg 体重/日、雌：35.3 mg U/kg 体重/日）	骨髄、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、脾臓、胸腺等の免疫/リンパ網内系組織に投与による影響なし

急性毒性の項に、ラットの単回飲水投与試験で、LC_{50} に近い投与量では、腸上皮のサイトカインとケモカイン産生または発現に変化が見られたという知見が記載されている（参照 23)。

⑥　生殖・発生毒性試験

a.　発生毒性試験(マウス)

Swiss 系マウス（雌、各投与群 20 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、5、10、25、50 mg/kg 体重/日：0、2.8、5.6、14、28 mg U/kg 体重/日　WHO 換算）の妊娠 6～15 日の飲水投与試験が行われ、妊娠 18 日に剖検した。母動物は剖検まですべて生存したが、用量依存的な体重増加抑制、1 日あたり摂餌量の有意な減少と肝重量の有意な増加が認められた。2.8 mg U/kg 体重/日以上の投与群では、胎児体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児発生頻度の増加、外表奇形と内部奇形発生頻度の増加、変異発生頻度の増加等、ウラニル投与に関係した胎児毒性が観察された。14 mg U/kg 体重/日以上の投与群では、口蓋裂および胸骨分離等の特異的な奇形、骨化遅延、未骨化の骨格変異等の変異が認められた。いずれの用量においても、胎児致死はなかった（参照 40)。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

著者らは、母動物及び発生毒性に対する NOEL は、5 mg/kg 体重/日（2.8 mg U/kg 体重/日）未満としている（参照 40)。WHO は、母動物への影響と胎児毒性両方の LOAEL を 2.8 mg U/kg 体重/日としている(参照 4)。

表 14　マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	25 mg/kg 体重/日（14 mg U/kg 体重/日）以上		口蓋裂・胸骨分離等の特異的な奇形、骨化遅延・未骨化の骨格変異等の変異
酢酸ウラニル二水和物	5 mg/kg 体重/日（2.8 mg U/kg 体重/日）以上	用量依存的な体重増加抑制、1 日あたり摂餌量の有意な減少と肝重量の有意な増加	胎児体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児・外表奇形と内部奇形・変異の発生頻度の増加

b. 発生毒性試験(マウス)

Swiss 系マウス（雌、各投与群 20 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、0.05、0.5、5、50 mg/kg 体重/日：0、0.028、0.28、2.8、28 mg U/kg 体重/日　WHO 換算）の妊娠 13 日から哺育 21 日の飲水投与試験が行われた。母動物の死亡（2.8 mg U/kg 体重/日群で 2/20 例、28 mg U/kg 体重/日群で 3/20 例）は酢酸ウラニル投与に起因するとされたが、母動物では体重や摂餌量に明確な変化は認められなかった。最高用量群では、授乳 21 日目の一腹あたり児動物数の減少及び生存率（生存出生児に対する授乳 4 日と 21 日の生存児数の割合）と授乳率（授乳 4 日に哺育されている児動物数に対する授乳 21 日の生存児数の割合）の有意な低下が見られた（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

著者らは、児動物に対する発生影響に基づいて、5 mg/kg 体重/日（2.8 mg U/kg 体重/日）を NOEL としており（参照 41)、WHO にも記載されている（参照 4)。ATSDR は、児動物の生存率低下より、LOAEL を 28 mg U/kg 体重/日としている（参照 7)。

表 15　マウス発生毒性試験

試験物質	投与群	母動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	50 mg/kg 体重/日 (28 mg U/kg 体重/日）以上	死亡 3/20 例	生存能力の有意な低下
酢酸ウラニル二水和物	5 mg/kg 体重/日 (2.8 mg U/kg 体重/日）以上	死亡 2/20 例	

c. 生殖毒性試験(マウス)

Swiss 系マウス（雌雄、各投与群 25 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、5、10、25 mg/kg 体重/日：0、2.8、5.6、14 mg U/kg 体重/日　WHO 換算）の飲水投与試験が行われた。この試験では雄は交配前 60 日間、雌は、交配前 14 日から妊娠期、哺育 21 日にわたり飲水投与され、母動物の半数が妊娠 13 日に剖検された。交配または受胎能にウラニル投与に起因した影響は認められなかったが、高用量群では胚・胎児致死率（後期吸収胚数及び死亡胎児数）の有意な増加が見られた。5.6 mg U/kg 体重/日以上の投与群では、出生時と授乳 4 日に児動物の致死率が著しく増加し、高用量群では児動物の成長低下(体重と体長の減少)が見られた。著者らは、通常ヒトが摂取する濃度では、生殖能、一般的な生殖指標、もしくは児動物の生存に有害影響を与えないとしている（参照 42)。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

ATSDR は、胎児死亡により、LOAEL を 14 mg U/kg 体重/日、NOAEL を 5.6 mg U/kg 体重/日としている（参照 7)。

表 16　マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	25 mg/kg 体重/日 (14 mg U/kg 体重/日)	交配または受胎能に投与起因の影響なし	胚・胎児致死率（後期吸収胚数及び死亡胎児数）の増加
酢酸ウラニル二水和物	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日)以上		出生時と授乳 4 日児動物の致死率著しく増加、児動物の成長低下

d.　生殖発生毒性試験(マウス)

Swiss 系マウス（雄、全 120 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、10、20、40、80 mg/kg 体重/日：0、5.6、11.2、22.4、44.8 mg U/kg 体重/日　WHO 換算）の交配（非投与雌、全 80 匹と）4 日前から交配期間を通した全 64 日間の飲水投与試験が行われた。最高投与群でライディッヒ細胞の間質変化と空胞変性が見られた以外は、精巣機能/精子形成に影響は認められなかった。全投与群で、対照群に比べて精巣の精子数の減少が見られているが、著者らは精子形成には影響はなかったと結論している。20 mg/kg 体重/日投与群で、精子数は最小値を示した。妊娠率は非用量依存的であるが、全投与群で有意な低下を示した。一方、総着床数、前期及び後期の胚吸収数、生存及び死亡胎児数については、非投与雄と交配した雌のデータと比較して有意差は見られなかった（参照 43)。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

ATSDR は、有意な精子数減少より、LOAEL を 11.2 mg U/kg 体重/日としているが、NOAEL は示していない（参照 7)。

表 17　マウス生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄親動物
酢酸ウラニル二水和物	80 mg/kg 体重/日 (44.8 mg U/kg 体重/日)	ライディッヒ細胞の間質変化及び空胞変性
酢酸ウラニル二水和物	20 mg/kg 体重/日 (11.2 mg U/kg 体重/日)	精巣の精子数の減少最小値
酢酸ウラニル二水和物	10 mg/kg 体重/日 (5.6 mg U/kg 体重/日）以上	非投与雌との交配で妊娠率低下（用量依存性なし)、精巣の精子数の減少

e.　生殖毒性試験(マウス)

C57BlxCBA 系マウス（雌、各投与群 10 匹）に酢酸ウラニル（0、5、50、400 mg/L：0、1.25、12.5、100 mg U/kg 体重/日）を 15 週間飲水投与し、一部を非投与の雄と交配させる試験が行われた。各投与群で、卵巣へのウランの有意な蓄積は見られず、腎臓及び骨へは有意で用量依存的な蓄積が見られた。行動、毛並み、体重は、対照群との有意差が見られなかった。成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合は、投与終了直後の雌親動物では、50 mg/L 以上の投与群で有意に低下し、雌の児動物でも

5 mg/L 以上の投与群で有意な低下が見られた。逆に、非投与の雄と交配後 3 ヶ月目の雌動物では、二次卵胞（直径 70～110 μm）数の全卵胞数に対する割合が有意に低下した。しかし、いずれの場合も卵胞閉鎖には、有意な影響は見られなかった（参照 44)。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

この報告では、雌生殖能に対する LOAEL を 1.25 mg U/kg 体重/日とした。

表 18　マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	母動物投与直後	母動物投与 3 ヵ月後	児動物
酢酸ウラニル	50 mg/L (12.5 mg U/kg 体重/日）以上	成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下		
酢酸ウラニル	5 mg/L (1.25 mg U/kg 体重/日）以上		二次卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下	成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下

f.　生殖発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 8 匹）における酢酸ウラニル二水和物（0、10、20、40 mg/kg 体重/日（0、5.6、11.2、22.4 mg U/kg 体重/日　本報告換算））の 3 ヶ月間飲水投与試験が行われ、別の 4 群には、それぞれ酢酸ウラニル二水和物の投与とともに 1 日 2 時間ずつ拘束ストレスを与えた。投与終了後、非投与雌と交配させ、妊娠した雌の半数は母動物及び妊娠指標への影響の観察にあてられ、残り半数は出産後の児動物の観察にあてられた。

妊娠率は 10 mg/kg 体重/日以上の投与群で、用量依存的ではないが、ストレスの有無に関わらず有意に低下した。一腹あたりの着床数、生存着床数及び死亡胎児数には、有意差は見られなかった。また、出生時に一腹あたりの胎児数、生存率（%)、授乳率（%）[5]及び耳介解離と開眼に要する日数には有意な変化は見られなかった。さらに、児動物の受動回避試験、水迷路試験でも、際立った影響は見られなかった。著者らは、この程度のウラン投与量では、ウラン投与と同時にストレスを与えても、ウラン投与で受けた影響が増幅されることはないとしている（参照 45)。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

表 19　ラット生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄親動物	児動物
酢酸ウラニル二水和物	10 mg /kg 体重/日（5.6 mg U/kg 体重/日）以上	交配した非投与雌の非用量依存的だが妊娠率低下	受動回避試験、水迷路試験で際立った影響なし

[5] 原著に説明はないが、②b.の Domingo et al.（1989b）(参照 41)で記載されている説明を参照。

関連研究として、ラット（雌、各投与群 16 匹）における酢酸ウラニル二水和物（40、80 mg/kg 体重/日）の交配前 4 週間、妊娠期間及び授乳期間の飲水投与試験で、児動物の行動に影響は見られていない（参照 46）。

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

CHO 培養細胞を 0.01～0.3 mmol/L 濃度の硝酸ウラニルに曝露した試験で、小核、姉妹染色分体交換および染色体異常の頻度の上昇がみられた。近年、ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で陽性データがいくつか報告されている。*in vitro* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 20 に示す。いずれも試験物質の放射線に起因する可能性がある。

表 20　ウラン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無	
原核生物：					
酢酸ウラニル二水和物	DNA 切断試験	SK+プラスミド（*Escherichia coli*）	No data	+	Yazzie et al. 2003（参照 47）
哺乳類細胞：					
硝酸ウラニル	小核試験	CHO 細胞	No data	+	Lin et al. 1993
	染色体異常試験	CHO 細胞	No data	+	
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	No data	+	
酢酸ウラニル	酸化的 DNA 損傷試験	ウシ（児動物）胸腺細胞	No data	+	Miller et al. 2002(参照 48)
酢酸ウラニル二水和物	コメット試験	CHO 細胞	No data	+	Stearns et al. 2005(参照 49)
	HPRT 試験	CHO 細胞	No data	+	
酢酸ウラニル	HPRT 試験	CHO 細胞	No data	+	Coryell et al. 2006(参照 50)
酢酸ウラニル二水和物	コメット試験	ヒト大腸上皮細胞	No data	+	Knöbel et al. 2006(参照 51)
	コメット FISH	ヒト大腸上皮細胞	No data	+	
硝酸ウラニル	小核試験	ラット腎臓近位尿細管細胞	No data	+	Thie´bault et al. 2007(参照 52)
	コメットアッセイ	ラット腎臓近位尿細管細胞	No data	+	

+：陽性　－：陰性

b. *in vivo* 試験

BALB/c 系マウス（雄、各投与群 5 匹）における濃縮フッ化ウラニル（U235 を 18.9%含有）の精巣内投与試験で、精原細胞に染色体異常が誘発されたが、試験物質の放射線に起因する可能性がある（参照 53)。

（３）ヒトへの影響

電離放射線の生物学的影響に関する委員会[6]（BEIR Ⅳ）による、通常のウラン濃度[7]の食物や飲料水を摂取しても、発がん作用や慢性的な影響を及ぼすことはないだろうという報告を、ATSDRは記載している（参照7）。

ウランによるヒトへの毒性学的影響は主に腎炎（nephritis）である（参照54）と、WHOはまとめている（参照3)。

カナダのノバスコシア州で、様々な天然ウラン濃度（最高 0.7 mg U/L）の私設井戸水を飲料水として摂取していた 324 人に対する臨床研究が行われた。顕性腎症や他の症候性の愁訴とウラン摂取には、全く相関性は見られなかったが、井戸水中ウラン濃度の上昇に伴い、尿中 β_2-ミクログロブリン排泄量の増加傾向が観察された。以上より、初期尿細管傷害が生じている可能性が見出され、著者らは、無症状の場合に有害性の指標として β_2-ミクログロブリンが有用といえるとしている（参照 55、13)。

1993 年にカナダのサスカチェワン州の 3 地域で 100 人を対象に実施されたパイロット試験では、尿中アルブミン濃度（mg/mM クレアチニンとして測定）の正常範囲内での増加とウランの蓄積指数の間に、統計学的に有意な関係が見られた。個々の被験者の蓄積指数は、飲料水ウラン濃度（平均 0.71（対照群）～19.6 μg U/L)、1 日当たりの摂水量、現住居居住年数の 3 要素の積として算出された。被験者 100 人の尿中アルブミン濃度は 0.165～16.1 mg/mM クレアチニンの範囲にあり、3.0 mg/mM クレアチニンより高値の被験者が 8 人いた。また、被験者 100 人の血清クレアチニン濃度は 50～170 μg/L の範囲にあり、一般的な腎傷害の目安となる 120 μg/L よりも高値の被験者が 3 人いた。著者らは、微量アルブミン尿は、初期腎疾患の高感度指標といえるとしている（参照 56)。WHO は、本試験の統計解析において、腎機能障害の既知リスクファクターである糖尿病の程度と年齢は織り込まれているが、糖尿病患者が除外されてはいないことを注記しておく必要があるとしている(参照 4)。

---

[6] BEIR IV. 1988. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press.

[7] ATSDR(参照 7)には、濃度に関する詳細は記載されていない。

カナダの Nova Scotia に居住し、ウラン濃度が<1 μg U/L の井戸水を飲用している住民集団（男性 7 人、女性 13 人）を低曝露群とし、ウラン濃度が 2～781 μg U/L の井戸水を飲用している住民集団（男性 10 人、女性 20 人）を高曝露群とした調査で、ウラン摂取量と尿中アルブミンの間に相関性は見られなかったが、尿中 ALP 及び β-ミクログロブリンとの相関性が明らかにされた。著者らは、この試験で観察されたウラン濃度で、尿細管で腎機能に影響が認められている（参照 57)。

フィンランドで平均ウラン濃度が 28 μg U/L の井戸水を飲料水としている母集団（325 人)を対象とし、各被験者における腎臓への有害影響が調査された。尿中ウラン濃度は、カルシウム、リン酸塩、グルコースの分画排泄率上昇と有意な相関性を示したが、飲料水中ウラン濃度すなわち一日当りウラン取り込み量と有意な相関性を示したのはカルシウムの分画排泄率のみだった。以上のデータは、近位尿細管機能にわずかな変化の兆候が見られることと一致しているが、糸球体機能への影響を示唆する兆候は見られなかった。観察された影響に対して、明確な閾値となる兆候は見られなかったが、被験母集団は比較的小さく、非摂取集団内でもかなり変動が見られた。著者らは、尿細管に生じる機能障害は、生理的に正常範囲内に納まっているので、本結果の臨床的な意義を確立することは容易でないとしている（参照 58)。

掘削井戸水を 16 年間飲用している 18～81 歳の男性 95 人と女性 98 人を被験者として、ウラン摂取量と腎臓に関わる生化学指標及び臥位血圧を調べた。井戸水の平均ウラン濃度は 25 μg U/L（四分位範囲が 5～148 μg U/L、最高 1,500 μg U/L）で、細胞毒性と腎臓機能の指標から腎臓傷害を示唆する変化は見られなかった。しかし、ウラン摂取と拡張期血圧及び収縮期血圧の上昇との相関が見られ、ウランを継続的に摂取すると尿へのグルコース排泄量の増加が認められた（参照 59)。

天然ウラン濃度が高いフィンランド南部の掘削井戸水を平均 13 年間飲用している 26～83 歳の男性 146 人と女性 142 人を被験者として、ウラン摂取量と骨形成及び骨吸収に関わる生化学指標を調べた。井戸水の平均ウラン濃度は 27 μg U/L（四分位範囲が 6～116 μg U/L）で、一日当たりの平均ウラン摂取量は 36 μg U/日（四分位範囲が 7～207 μg U/L)、累積ウラン摂取量は 120 mg U/日（四分位範囲が 20～660 mg U/L）だった。男性ではウラン摂取量に対して、骨吸収指標の I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（CTx）の用量依存的で統計的に有意な増加が見られ、骨形成指標のオステロカルシンの用量依存的な増加が見られた。しかし女性では、統計的に有意な相関性は見られた指標はなかった。著者らは、ヒトにおいて、

骨は天然ウラン摂取による有害性[8]の標的臓器と見られるとしている（参照 60）。

ウラン濃度が 0.2～470 μg U/L と幅広い 153 箇所の掘削井戸水を飲料水として摂取しているフィンランドの 301 人の住民（18～74 歳）に対する調査が、ウラン濃度 0.2 μg U/L 以下の都市水道水を使用している 153 人のボランティアを対照群として実施された。被験者群の尿中ウラン濃度は対照群の尿中ウラン濃度に比べ 8 倍以上で、飲料水中のウラン濃度と強い相関性が見られた。しかし、被験者群と対照群では、尿中アルブミン、β2-ミクロブロブリンの値は同程度であり、腎毒性の明確な兆候は見られなかった（参照 61）。

2000 年 10 月及び 11 月に、アメリカ合衆国コネチカット州北西農村部で、EPA 基準の 30 μg U/L を超える高ウラン濃度（測定値：866 及び 1,160 μg U/L）の井戸水を調理、飲用、入浴に使用している家族 7 人（大人 2 人、子供 5 人）に対する調査が実施された。ウランは地層中の片麻岩由来で、近隣の井戸でもウラン、ヒ素、ラドン量が上昇しているが、ヒ素、ラドンには腎毒性は知られていない。24 時間測定尿中ウラン濃度は、家族 7 人のうち 6 人で少なくとも 1 μg U/L を超え、最高は自宅で過ごす時間が最も長かった最年少の 3 歳の子供で 6.2 μg U/L であった。尿量、子供の体重、クレアチニン排泄量で補正した尿中 β_2-ミクロブロブリン排泄率は、尿中ウラン濃度が最高値の 3 歳の子供のみ正常上限値 40 μg/mmol クレアチニンの倍以上の高値（90 μg/mmol クレアチニン）を示したが、その他の家族では正常範囲内の値を示している。しかし、この井戸水の使用を停止後 3 ヶ月目の 2001 年 1 月には、尿中 β_2-ミクロブロブリン排泄率は 52 μg/mmol クレアチニンまで有意に低下した。近位尿細管の傷害を示唆する証拠は他には見られていない（参照 62）。

２． 国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

IARC は「異物として体内に残留する劣化ウラン（砲弾やミサイルの金属断片に含まれる）」について、ヒトの発がん性の証拠は不十分であるとして、グループ 3（ヒトの発がん性物質として分類できない）としている（参照 63）。ウランとその化合物についての分類は行われていない[9]。

---

[8] 化学的有害性

[9] IARC モノグラフ Advisory Group は、今後の評価対象の優先順位を検討する会議において、ウランの他、数種の金属を含む、曝露が増加している金属についての検討を行い、その金属特有の疫学あるいは実験動物のデータなしでも、いくつかの金属の複合的な評価ができるかどうかを議論する「金属の発がん性の作用機序」に関するワークショップを開催する価値があるだろうとしている。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（参照 3）及び根拠文書（参照 4）

ヒトおよび実験動物に対するウランの発がん性データは不十分なので、ウランのガイドライン値は TDI より算出した。しかし、適切な慢性試験を抽出できなかったため、最も感受性の高い性および種に対して実施された飲水投与による亜慢性試験（参照 26）の結果から TDI を求めた。このラットの 91 日間試験における、雄ラットの腎臓の近位尿細管曲部での変性に基づいた LOAEL は、硝酸ウラニル六水和物として 0.96 mg/L であり、ウランとして 0.06 mg U/kg 体重/日に相当する。LOAEL 60 µg U /kg 体重/日を不確実係数 100（個体差×種差）で除して、TDI を 0.6 µg U /kg 体重/日と算出した。なお、報告された傷害は軽微なので、NOAEL の代わりに LOAEL を用いたことに対する不確実係数を適用する必要はなく、腎臓におけるウランの推定半減期は 15 日で、継続曝露しても腎臓傷害の悪化は予測されないので、試験期間（91 日）が短期であることに対する不確実係数も不要とみなしている。

[参考]

TDI の飲料水への割り当て 80%、成人体重 60 kg、飲水量を 1 日 2 L として、ガイドライン値 15 µg U/L（端数処理値）を導出した。食品からのウラン摂取量が低いというデータがあるので、飲料水への割り当て 80%という数値は納得できる。また、算出したガイドライン値は疫学データにより支持される。

[飲料水の管理]

飲料水からウランを除去する方法はいくつかあるが、一部の方法は実験室やパイロットスケールでのみ試験されていた。硫酸第二鉄や硫酸アルミニウムを用いた至適 pH 及び至適凝集量における凝集法では、ウランの 80～95%除去が可能であるが、石灰軟化法、陰イオン交換法、逆浸透法などでは、99%以上のウラン除去が可能となる。現存の処理技術では、高レベル天然ウランの田園地帯において、ガイドライン値より低い値を達成することは困難とみられている（参照 64）。

現存の処理技術ではガイドライン値達成は困難とみられており、健康影響関連データベースにも限りがあり、疫学研究の解析がさらに必要であるため、ウランに関するこのガイドライン値は暫定的なものである。低曝露レベルで観察される変化の臨床的な意義と同様に、測定可能な尿細管機能障害を発症させる飲料水中ウラン濃度も明確にされていないことを明記

しておく必要がある。実際、疫学研究で観察された変化の臨床的有意性は不確実なので、最大 30 μg/L のガイドライン値を設定すれば腎毒性から保護できるとみられる（参照 4)。

（４）米国環境保護庁（US EPA)

Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRISは、可溶性塩（参照5）と天然ウラン（参照6)とに分けているが、天然ウランに関する情報は審理中である。

① 経口 RfD〔可溶性塩〕（参照 5）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF)	修正係数(MF)	参照用量（RfD)
開始時体重減少、中程度の腎毒性：30 日間ウサギ混餌投与試験（参照 29）	NOAEL: なし LOAEL: 0.02 ppm[10]（硝酸ウラニル六水和物） ウラン換算：2.8 mg U/kg 体重/日	1,000（個体差 10）×（種差 10）×（LOAEL 使用 10）**	1	3×10^{-3} mg U/kg 体重/日

* 換算係数：試験物質のウラン含有量 47 wt%（分子量比 238/502)、1 ppm = 0.03 mg/kg 体重/日（ウサギの摂餌量から推定）

** ウサギはウランに対して感受性が高いことが他の試験結果からも示されており、本試験においても急性または亜急性試験結果から慢性の腎毒性を生じる用量を決めるに十分な感受性を示しているため、試験期間が生涯より短いことについての係数 10 は付加していない。

② 発がん性

天然ウラン： 再評価中（07/01/1993）（US EPA 1993）

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）[11]

ヒトと実験動物におけるウランの発ガン性に関するデータは不十分である。適切な慢性研究は報告されておらず、最も感受性の高い性と種に対して飲料水中に投与されたウランのデータに関する最も広範な亜慢性研究の結果（Gilman et al., 1998）を基に、WHO（1998）および平成10年の専門委員会では基準値（評価値）を設定している。その後、評価値設定に関与する知見は報告されていない。

SD系ラット離乳児動物の雄15匹、雌15匹のグループに、硝酸ウラニル六水和物を<0.001（control）、0.96、4.8、24 、120または600 mg/L（それぞれ、雄ではウラン<0.0001、 0.06、0.31、1.52、7.54、36.73 mg /kg bw /day、雌では <0.0001、0.09、0.42、2.01、9.98、53.56 mg/kg bw/day）の濃度で91日間飲水投与したところ。組織病理学的変化が、主に肝臓、甲

[10] 一次文献には 0.02%と記載されているので、正しくは 200 ppm と見られる。この値をウラン量に換算すると、2.8 mg U/kg 体重/日が算出される。

[11] 原文どおりの記載

状腺、腎臓で観察された。肝臓では、処置に関連した傷害が全用量の雌雄でみられたが、概して非特異的な核と細胞質の変化であった。甲状腺傷害はウラン処置特異的とはみなされなかった。腎臓は最も影響を受けた組織であった。雄では、統計的有意な核小胞化、細胞質空胞変性、尿細管拡大などの腎臓傷害が全用量で認められた。雌では糸球体皮膜硬化症、間質膜のレチクリン硬化症が全用量で認められた。肝臓の核と細胞質に対する有意な肝臓傷害も、最低量曝露での雌雄において報告された。腎臓近位尿細管の変性傷害の頻度に基づき、LOAELは硝酸ウラニル六水和物0.96 mg/L（雌でウラン0.09 mg/kg/day、雄でウラン0.06 mg/kg/dayに相当）とみなされた(Gilman et al., 1998)。しかし、最低用量で求められた変化の程度は軽微なものであった。

平成 10 年評価時より新しい知見は得られていないので、前回の評価法に従い TDI 法を用いて評価値を求めることが適切であると考えられた。

91日間飲水投与試験より得られたLOAELに不確実係数：100（種差と個人差にそれぞれ10）を適用し、TDIは0.6 μg/kg/dayと求められた。LOAELでの変化が最小の変化であることよりNOAELの変わりにLOAELを用いることによる追加の不確実係数は用いなかった。また、腎臓におけるウランの推定半減期は15日であるが、腎臓疾患の重症度はこの日数以上の曝露で悪化する徴候は認められず、短期間試験を用いたことの不確実係数も用いなかった。

TDIの飲料水に対する寄与率を10%とし、体重50 kgのヒトが１日２L飲むと仮定すると、評価値は0.002 mg/Lと求められる。

３． 曝露状況

平成19年度水道統計における水道水でのウラン検出状況（表21）によると、原水では、最高検出値は水道法水質管理目標値（0.002 mg/L）の100%超過に4箇所みられた。他にも高検出値を示した地点が、80%超過～90%以下に3箇所、60%超過～70%以下に1箇所、50%超過～60%以下に1箇所見られた。10%超過～50%以下の範囲では、合計52箇所で検出されたが、ほとんどの箇所（1,486/1,547地点）では、10%以下しか検出されていない。一方、浄水では、最高検出値は水質管理目標値の40%超過～50%以下に1箇所みられ、10%超過～40%以下の範囲では合計25箇所で検出されたが、ほとんどの箇所（1,523/1,549地点）では、10%以下しか検出されていない。

表21　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照65）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下 ～ 0.0002 mg/L	10% 超過 20% 以下 ～ 0.0004 mg/L	20% 超過 30% 以下 ～ 0.0006 mg/L	30% 超過 40% 以下 ～ 0.0008 mg/L	40% 超過 50% 以下 ～ 0.0010 mg/L	50% 超過 60% 以下 ～ 0.0012 mg/L	60% 超過 70% 以下 ～ 0.0014 mg/L	70% 超過 80% 以下 ～ 0.0016 mg/L	80% 超過 90% 以下 ～ 0.0018 mg/L	90%超過 100%以下 ～ 0.0020 mg/L	100%超過 0.0021 ～ mg/L
原水	全体	1,547	1,486	29	15	5	3	1	1	0	3	0	4
	表流水	477	465	8	2	0	1	0	0	0	0	0	1
	ダム湖沼	161	153	3	4	0	0	0	0	0	1	0	0
	地下水	746	711	17	7	5	2	1	1	0	2	0	0
	その他	163	157	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3
浄水	全体	1,549	1,523	14	8	3	1	0	0	0	0	0	0
	表流水	338	336	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	109	108	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	772	749	14	6	2	1	0	0	0	0	0	0
	その他	330	330	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

ウランは、ヒトにおいても動物においても腎毒性を示す元素である。しかし、低濃度のウランを含む井戸水を飲用したヒトに関する疫学調査では、腎尿細管への影響を示唆する知見は得られているが、影響の臨床的意義は不明確である。

実験動物においては、ウランは主として腎臓、肝臓に影響を与え、発生毒性も示す。ウランの影響を最も低濃度で受けるのは腎尿細管である。ウランの実験動物に対する発がん性については、信頼できるデータが存在せず、IARC も「異物として体内に残留する劣化ウラン（砲弾やミサイルの金属断片に含まれる）」について、グループ 3（ヒトの発がん性物質として分類できない）と評価している。

遺伝毒性については、ウランは *in vitro* の哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、突然変異試験でいずれも陽性である。*in vivo* の試験で精原細胞の染色体異常の誘発が報告されているが、これについては放射能に起因する可能性が指摘されている。

以上のことを踏まえると、ウランについては耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると考えられる。

実験動物を用いた試験における最も低いウランの LOAEL は、ウサギにおける 91 日間飲水投与試験での雄の腎尿細管の病理組織学的変化（細胞質空胞変性、核大小不同）に基づく 0.05 mg/kg 体重/日である。しかし、同じ研究者による同系統の SPF ウサギにおける 91 日間飲水投与試験の LOAEL は、腎臓の近位尿細管の限局性の管腔拡張に基づきウランとして 1.36 mg/kg 体

重/日であり、観察された影響は上記の試験で観察された影響よりずっと軽微であった。したがって、本試験の LOAEL については解釈が難しい。

次に低いウランの LOAEL は、ラットにおける 91 日間飲水投与試験で雄に見られた腎尿細管変性（尿細管基底部に存在する核の管腔側への変位と小嚢状の変形、細胞質空胞変性、管腔拡張）に基づく 0.06 mg/kg 体重/日であった。この試験では離乳期のラット（雌雄、各投与群 15 匹）が用いられ、病理組織学的検査を含め幅広い検査が行われており信頼性が高い。従ってこの試験における LOAEL に不確実係数を適用して TDI を試算するのが適切であると考えられた。この試験では観察された腎臓への影響は軽微であり、また、ウランの腎臓における推定半減期が約 15 日と短く継続曝露しても腎臓傷害の悪化は予測されないことから、慢性毒性試験ではなく亜急性毒性試験であること、NOAEL ではなく LOAEL を用いていることに対する追加の不確実係数の適用は不要であると判断された。従って、ウランの LOAEL 0.06 mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差 10、個体差 10）を適用し、ウランの TDI を 0.6 μg/kg 体重/日と試算した。

表 22　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL (mg U/kg 体重/日)	LOAEL (mg U/kg 体重/日)	備考
亜①	ラット SD 系 雄　全 40	4 週間 飲水投与	総タンパク量の増加（1.1-）、血中グルコース濃度の上昇（2.2-）、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)等の増加（9.0）	2.2[A、W]		酢酸ウラニル二水和物
②	ラット SD 系 雄	3 ヶ月間 飲水投与	精巣：SOD 活性上昇、腎臓；血管腫様変換、GSSG、TBARS 濃度の増加、SOD 活性上昇（5.6-）		5.6	酢酸ウラニル二水和物
③	ラット SD 系 雌雄　15/群	91 日間 飲水投与	雄:尿細管基底部に存在する核の管腔側への変位と小嚢状の変形、細胞質の空胞変性、管腔の拡張（0.06-）、糸球体癒着、細胞質脱顆粒（0.31-）、雌：ボーマン嚢硬化及び間質の細網線維増加(0.09-)		0.06[A、W、T]	硝酸ウラニル六水和物
④	ラット SD 系 雄　10/群	9 ヶ月間 飲水投与	CYP3A の mRNA 発現が脳、肝臓、(1 のみ腎臓も）で増加、CYP2B の mRNA 発現が腎臓で増加、核内受容体 PXR の mRNA 発現が脳、肝臓、腎臓で増加、CAR の mRNA 発現が肺で増加（4）		4	硝酸ウラニル六水和物
⑤	ウサギ 6/群	30 日間 混餌投与	中程度の腎傷害（2.8）、4/6 死亡、中程度の腎傷害（14）、6/6 死亡、やや重度の腎傷害（71）		2.8[E、T]	硝酸ウラニル六水和物
⑥	ウサギ NZW 雌雄　10/群	91 日間 飲水投与	雄;尿細管の有意で用量依存的変化(細胞質空胞変性、核大小不同等）(0.05-)、雌：尿細管変化（0.49-）		雄：0.05[A、T] 雌：0.49[A、T]	硝酸ウラニル六水和物
⑦	SPF ウサギ NZW 雄　5-8/群	91 日間 飲水投与	近位尿細管の管腔拡張、肝臓に軽微な病理組織学的変化（1.36-）、腎臓での核変性、細胞質空胞変性、尿細管拡張の付可逆性（40.98）		1.36[A、T] 1.36-40.98[W]	硝酸ウラニル六水和物

慢 ⑧	ウサギ 雌　6-8/群	1　年　間 経口投与	体重変化に対照群と差なし、血清尿素、血清クレアチニン、血清塩素は有意差なし(1)	生化学的影響 1		硝　酸 ウ　ラ ニル
神 ⑨	ラット SD 系 雄　10/群	単回　飲 水投与	立毛、振戦、低体温、瞳孔サイズ縮小、眼球突出（11-)、死亡動物数の用量依存的な増加（22-)		11[T]	硝　酸 ウ　ラ ニル
⑩	ラット LE 系 雌雄　24-42/群	2 週間/6ヶ月飲水投与	体重増加抑制、行動変化（50)		両期間とも：50	劣　化 酢　酸 ウ　ラ ニ　ル 二　水 和物
⑪	ラット SD 系 雄　20/群	1.5 ヶ月間/9 ヶ月間飲水投与	コリン作動系に影響あり（2)		9　ヶ　月 間：2	硝　酸 ウ　ラ ニ　ル 六　水 和物
⑫	ラット SD 系 雄　20/群	3 ヶ月間 飲水投与	小脳で増加、皮質：TBARS 濃度有意な増加・GR と GPx 活性用量依存的な減少、小脳:TBARS 濃度と GSSG 濃度の増加・GSH 濃度の減少、海馬：GR 活性と GSH 濃度減少・GSSG 濃度と CAT 活性増加（5.6-)		5.6	酢　酸 ウ　ラ ニ　ル 二　水 和物
免 ⑬	ラット SD 系 雌雄　15/群	91　日　間 飲水投与	免疫系影響なし（40.0)	40		硝　酸 ウ　ラ ニ　ル 六　水 和物
生 ⑭	マウス Swiss 系 雌　20/群	妊娠 6～15 日　飲 水投与	母動物:用量依存的な体重増加抑制、1 日あたり摂餌量の減少と肝重量の増加、胎児：体重と体長の減少、一腹当たりの発育不良胎児発生頻度の増加、外表奇形と内部奇形発生頻度の増加、変異の発生頻度の増加（2.8-)、胎児：口蓋裂・胸骨分離等の特異的な奇形、骨化遅延・未骨化の骨格変異等の変異（14-)、	NOEL<2.8[A]	母動物への影響と胎児毒性 2.8[W]	酢　酸 ウ　ラ ニ　ル 二　水 和物

⑮	マウス Swiss 系 雌　20/群	妊娠 13 日～哺育 21 日 飲水投与	母動物：死亡（2.8-）、児動物：生存能力の低下（28）	NOEL2.8[A、W]	28[T]	酢酸ウラニル二水和物
⑯	マウス Swiss 系 雌雄　25/群	妊娠前～哺育 飲水投与	児動物：出生時と授乳 4 日児動物の致死率著しく増加、児動物の成長低下（5.6-）、親動物：交配または受胎能に投与起因の影響なし、児動物：胚・胎児致死率（後期吸収胚数及び死亡胎児数）の増加（14）	5.6[T]	胎児死亡 14[T]	酢酸ウラニル二水和物
⑰	マウス Swiss 系 雄 120、雌 80	64 日間飲水投与	非投与雌との交配で妊娠率低下（用量依存性なし）、精巣の精子数の減少（5.6-）、精巣の精子数の減少最小値（11.2）、精巣のライディヒ細胞間質性変化及び空胞変性（44.8）		精子数の有意な減少 11.2[T]	酢酸ウラニル二水和物
⑱	マウス C57BlxCBA 系 雌 10/群	交配前 15 週間飲水投与	母動物：二次卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下、児動物：成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下（1.25-）、母動物；成熟卵胞数の全卵胞数に対する割合の低下（12.5-）		1.25	酢酸ウラニル
⑲	ラット SD 系 雄 8/群	3 ヶ月間飲水投与	雄：交配した非投与雌の非用量依存的だが妊娠率低下（5.6-）			酢酸ウラニル二水和物

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性試験、神：神経毒性試験、免：免疫毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[E]：US EPA、[T]：ATSDR、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会　2003

2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Uranium in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/118. 2005

5 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, soluble salts (no CASRN), Reference dose for chronic oral exposure(RfD), Last revised - 10/01/1989.

6 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Uranium, natural (CASRN 7440-61-1), Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 07/01/1993.

7 ATSDR, Toxicological Profile for uranium. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 1999.

8 Berlin M, Rudell B　Uranium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the toxicology of metals, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers. 1986; 623-637.

9 Sullivan MF, Ruemmler PS, Ryan JL, Buschbom RL. Influence of oxidizing or reducing agents on gastrointestinal absorption of U, Pu, Am, Cm and Pm by rats. Health physics. 1986; 50(2):223-232.

10 La Touche YD, Willis DL, Dawydiak OI. Absorption and biokinetics of U in rats following an oral administration of uranyl nitrate solution. Health physics. 1987; 53(2):147-162.

11 Tracy BL, Quinn JM, Lahey J, Gilman AP, Mancuso K, Yagminas AP. et al. Absorption and retention of uranium from drinking water by rats and rabbits. Health physics. 1992; 62(1):65-73.

12 Fisenne IM, Perry PM. Isotopic U concentration in human blood from New York City donors. Health physics. 1985; 49:1272-1275.

13 Moss MA. Chronic low level uranium exposure via drinking water — clinical investigations in Nova Scotia. Halifax, Nova Scotia, Dalhousie University (M.Sc. thesis). 1985

14 Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET. et al.

Metabolism of ingested U and Ra. Health physics. 1985; 48:601-633.

15 Lemercier V, Millot X, Ansoborlo E, Ménétrier F, Flüry-Hérard A, Rousselle Ch. et al. Study of uranium transfer across the blood-brain barrier. Radiat Prot Dosimetry. 2003;105(1-4):243-5

16 Fitsanakis VA, Erikson KM, Garcia SJ, Evje L, Syversen T, Aschner M. Brain accumulation of depleted uranium in rats following 3- or 6-month treatment with implanted depleted uranium pellets. Biol Trace Elem Res. 2006 Summer;111(1-3):185-97.

17 Singh NP, Burleigh DP, Ruth HM, Wrenn ME. Daily U intake in Utah residents from food and drinking water. Health physics. 1990; 59(3):333-337.

18 Sontag W. Multicompartment kinetic models for the metabolism of americium, plutonium and uranium in rats. Human toxicology. 1986; 5:163-173.

19 Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Corbella J. Acute toxicity of uranium in rats and mice. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 1987; 39:168-174.

20 Anthony ML, Gartland PR, Beddell CR, Lindon JC, Nicholson JK. Studies of the biochemical toxicology of uranyl nitrate in the rat. Archives of toxicology. 1994; 68:43-53.

21 Domingo JL. Chemical toxicity of uranium. Toxicology and ecotoxicology news. 1995; 2(3):74-78.

22 Leggett RW. The behaviour and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment. Health physics. 1989; 57(3):365-383.

23 Dublineau I, Grison S, Linard C, Baudelin C, Dudoignon N, Souidi M. et al. Short-term effects of depleted uranium on immune status in rat intestine. J Toxicol Environ Health A. 2006 Sep; 69(17):1613-28.

24 Ortega A, Domingo JL, Llobet JM, Tomas JM, Paternain JL. Evaluation of the oral toxicity of uranium in a 4-week drinking-water study in rats. Bulletin of environmental contamination and toxicology. 1989; 42:935-941.

25 Linares V, Bellés M, Albina ML, Sirvent JJ, Sánchez DJ, Domingo JL. Assessment of the pro-oxidant activity of uranium in kidney and testis of rats. Toxicol Lett. 2006 Dec 1; 167(2):152-61.

26 Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM. et al. Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat. Toxicological Science. 1998a; 41: 117-128.

27 Berradi H, Bertho JM, Dudoignon N, Mazur A, Grandcolas L, Baudelin C. et al. Renal anemia induced by chronic ingestion of depleted uranium in

rats. Toxicol Sci. 2008 Jun; 103(2):397-408.

28 Souidi M, Gueguen Y, Linard C, Dudoignon N, Grison S, Baudelin C. et al. In vivo effects of chronic contamination with depleted uranium on CYP3A and associated nuclear receptors PXR and CAR in the rat. Toxicology. 2005 Oct 15; 214(1-2):113-22.

29 Maynard EA, Hodge HC. Studies of the toxicity of various uranium compounds when fed to experimental animals. In: Voeglin C, ed. *Pharmacology and toxicology of uranium compounds*. New York, NY, McGraw-Hill. 1949; 309-376.

30 Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM. et al. Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit. Toxicological Science. 1998b; 41: 129-137.

31 Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL. et al. Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the New Zealand white rabbit. Toxicological Science. 1998c; 41: 138-151.

32 Novikov, YV, Yudina TV. Data on the biological effect of small amounts of natural uranium in water. Hyg. Sanit. 1970; 35: 225-261

33 Briner W, Murray J. Effects of short-term and long-term depleted uranium exposure on open-field behavior and brain lipid oxidation in rats. Neurotoxicol Teratol. 2005 Jan-Feb; 27(1):135-4

34 Bensoussan H, Grancolas L, Dhieux-Lestaevel B, Delissen O, Vacher CM, Dublineau I. et al. Heavy metal uranium affects the brain cholinergic system in rat following sub-chronic and chronic exposure. Toxicology. 2009 Jun 30; 261(1-2):59-67.

35 Bussy C, Lestaevel P, Dhieux B, Amourette C, Paquet F, Gourmelon P. et al. Chronic ingestion of uranyl nitrate perturbs acetylcholinesterase activity and monoamine metabolism in male rat brain. Neurotoxicology. 2006 Mar; 27(2):245-52

36 Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Dhieux B, Clarençon D, Houpert P. et al. Changes in sleep-wake cycle after chronic exposure to uranium in rats. Neurotoxicol Teratol. 2005 Nov-Dec; 27(6):835-40.

37 Racine R, Gueguen Y, Gourmelon P, Veyssiere G, Souidi M. Modifications of the expression of genes involved in cerebral cholesterol metabolism in the rat following chronic ingestion of depleted uranium. J Mol Neurosci. 2009 Jun; 38(2):159-65.

38 Houpert P, Lestaevel P, Bussy C, Paquet F, Gourmelon P. Enriched but not depleted uranium affects central nervous system in long-term exposed rat. Neurotoxicology. 2005 Dec; 26(6):1015-20.

39 Linares V, Sánchez DJ, Bellés M, Albina L, Gómez M, Domingo JL.

Pro-oxidant effects in the brain of rats concurrently exposed to uranium and stress. Toxicology. 2007 Jul 1; 236(1-2):82-91.

40 Domingo JL, Paternain JL, Llobet JM, Corbella J. The developmental toxicity of uranium in mice. Toxicology. 1989a; 55(1-2):143-152.

41 Domingo JL, Ortega A, Paternain JL, Coebella J. Evaluation of the perinatal and postnatal effects of uranium in mice upon oral administration. Archives of environmental health. 1989b; 44(6):395-398.

42 Paternain JL, Domingo JL, Ortega A, Llobet JM. The effects of uranium on reproduction, gestation, and postnatal survival in mice. Ecotoxicology and environmental safety. 1989; 17:291-296.

43 Llobet JM, Sirvent JJ, Ortega A, Domingo JL. Influence of chronic exposure to uranium on male reproduction in mice. Fundamental and applied toxicology. 1991; 16:821-829.

44 Arnault E, Doussau M, Pesty A, Gouget B, Van der Meeren A, Fouchet P. et al. Natural uranium disturbs mouse folliculogenesis in vivo and oocyte meiosis in vitro. Toxicology. 2008 May 21; 247(2-3):80-7.

45 Albina ML, Bellés M, Linares V, Sánchez DJ, Domingo JL. Restraint stress does not enhance the uranium-induced developmental and behavioral effects in the offspring of uranium-exposed male rats. Toxicology. 2005 Nov 5; 215(1-2):69-79.

46 Sánchez DJ, Bellés M, Albina ML, Gómez M, Linares V, Domingo JL. Exposure of pregnant rats to uranium and restraint stress: effects on postnatal development and behavior of the offspring. Toxicology. 2006 Dec 7; 228(2-3):323-32.

47 Yazzie M, Gamble SL, Civitello ER, Stearns DM. Uranyl acetate causes DNA single strand breaks in vitro in the presence of ascorbate (vitamin C). Chem Res Toxicol. 2003 Apr; 16(4):524-30.

48 Miller AC, Stewart M, Brooks K, Shi L, Page N. Depleted uranium-catalyzed oxidative DNA damage: absence of significant alpha particle decay. J Inorg Biochem. 2002 Jul 25; 91(1):246-52.

49 Stearns DM, Yazzie M, Bradley AS, Coryell VH, Shelley JT, Ashby A. et al. Uranyl acetate induces hprt mutations and uranium-DNA adducts in Chinese hamster ovary EM9 cells. Mutagenesis. 2005 Nov; 20(6):417-23

50 Coryell VH, Stearns DM. Molecular analysis of hprt mutations generated in Chinese hamster ovary EM9 cells by uranyl acetate, by hydrogen peroxide, and spontaneously. Mol Carcinog. 2006 Jan; 45(1):60-72.

51 Knöbel Y, Glei M, Weise A, Osswald K, Schäferhenrich A, Richter KK. et al. Uranyl nitrilotriacetate, a stabilized salt of uranium, is genotoxic in nontransformed human colon cells and in the human colon adenoma cell

line LT97. Toxicol Sci. 2006 Oct; 93(2):286-97

52 Thiébault C, Carrière M, Milgram S, Simon A, Avoscan L, Gouget B. Uranium induces apoptosis and is genotoxic to normal rat kidney (NRK-52E) proximal cells. Toxicol Sci. 2007 Aug; 98(2):479-87.

53 Hu Q, Zhu S. Induction of chromosomal aberrations in male mouse germ cells by uranyl fluoride containing enriched uranium. Mutation research. 1990; 244:209-214.

54 Hursh JB, Spoor NL. Data on man. In: Hodge HC et al., eds. Handbook of experimental pharmacology. Vol. 36. Uranium, plutonium, transplutonic elements. Berlin, Springer-Verlag. 1973; 197- 240.

55 Moss MA, McCurdy RF, Dooley KC, Givner ML, Dymond LC, Slayter JM. et al. Uranium in drinking water — report on clinical studies in Nova Scotia. In: Brown SS, Savory J, eds. Chemical toxicology and clinical chemistry of metals. London, Academic Press. 1983; 149-152.

56 Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, Berube D, Dyck R, Brule D. et al. Inorganic components of drinking water and microalbuminuria. Environmental research. 1995; 71:135-140.

57 Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA. Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans. Toxicological Science. 1998; 43: 68-77.

58 Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, Pekkanen J, Makelainen I. et al. Renal effects of uranium in drinking water. Environmental Health Perspectives. 2002; 110: 337-342.

59 Kurttio P, Komulainen H, Leino A, Salonen L, Auvinen A, Saha H. Bone as a possible target of chemical toxicity of natural uranium in drinking water. Environ Health Perspect. 2005 Jan; 113(1):68-72.

60 Kurttio P, Harmoinen A, Saha H, Salonen L, Karpas Z, Komulainen H. et al. Kidney toxicity of ingested uranium from drinking water. Am J Kidney Dis. 2006 Jun; 47(6):972-82.

61 Seldén AI, Lundholm C, Edlund B, Högdahl C, Ek BM, Bergström BE. et al. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ Res. 2009 May; 109(4):486-94.

62 Magdo HS, Forman J, Graber N, Newman B, Klein K, Satlin L. et al. Grand rounds: nephrotoxicity in a young child exposed to uranium from contaminated well water. Environ Health Perspect. 2007 Aug; 115(8):1237-41.

63 IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 74 Surgical implants and other foreign bodies. 1999

64 WRc. Treatment technology for aluminium, boron and uranium. Document prepared for WHO by the Water Research Centre, Medmenham, and reviewed by S. Clark, US EPA; A. van Dijk-Looijaard, KIWA, Netherlands; and D. Green, Health Canada. 1997

65 日本水道協会．水道統計　平成 19 年度版．2007

ニッケル

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ. 調査対象物質の概要 …… 4
1. 用途 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 化学名 …… 4
4. 元素名 …… 4
5. 原子量 …… 4
6. 物理化学的性状 …… 4
7. 現行規制等 …… 5

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 …… 5
1. 毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 7
(3) ヒトへの影響 …… 22
2. 国際機関等の評価 …… 24
3. 曝露状況 …… 29

Ⅲ. 調査結果のまとめ …… 30

・　参照 …… 35

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、ニッケルの食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（ラット、イヌ）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等である。対象とするニッケル化合物は、主に硫酸ニッケル、塩化ニッケル等である。

一般のヒトで最もよくみられるニッケルの影響はアレルギー性接触皮膚炎である。

経口摂取の対象となる水溶性ニッケル化合物の遺伝毒性に関しては、*in vitro* において陽性、*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。水溶性のニッケル化合物は染色体異常を誘発する可能性を否定できない。

以上のことから、経口曝露での発がん性については現時点では判断できないと考えられ、非発がん影響に基づき耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

実験動物については、ラットにおける硫酸ニッケル六水和物水溶液の 104 週間強制経口投与試験あるいはラットにおける硫酸ニッケル六水和物の強制経口投与による二世代生殖発生毒性試験の NOAEL がいずれもニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日であり、不確実係数 100（種差、個人差各 10）を適用して TDI は 0.022 mg /kg 体重/日と試算される。しかしこの TDI は、ニッケルに対して感受性が高く、十分に高い用量のニッケルを経口摂取すると湿疹が現れるヒトに対しての保護には十分でない可能性がある。従って、ヒトに空腹時に飲水投与した試験での手の湿疹の悪化及び丘疹の拡大に基づく LOAEL（12 μg/kg 体重）を用い、これは感受性の高いヒト集団に基づく値であるため不確実係数を適用せず、ニッケルの TDI を 12 μg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

・ステンレス鋼、特殊鋼、メッキ、蓄電池、非鉄合金、触媒等
・鉱山排水、工場排水あるいはニッケルメッキ製品からの溶出により水道水に混入することがある（参照 1）。

２．一般名

ニッケル

３．化学名

IUPAC
和名：ニッケル
英名：nickel
CAS No.：7440-02-0

４．元素名

Ni

５．原子量

58.7

６．物理化学的性状

名称	ニッケル（Ni）	硫酸ニッケル（CAS No.7786-81-4）（$NiSO_4$）	塩化ニッケル（CAS No.7718-54-9）（$NiCl_2$）	酢酸ニッケル（CAS No.373-02-4）（$(CH_3COO)_2Ni$）	硫化ニッケル（CAS No.12035-72-2）（Ni_3S_2）
物理的性状	銀色固体	緑色固体(無水物)、青緑色固体(六水和物)	黄色固体(無水物)、緑色固体(六水和物)	緑色固体(四水和物)	淡黄色固体
沸点（℃）	2,730	－	1,001℃(封管中)(無水物)	－	2,967℃(分解)
融点（℃）	1,455	280℃で六水和物は無水物に変化、848℃で無水物は分解	973℃(昇華)(無水物)	250℃(分解)(四水和物)	790
密度(g/cm^3)	8.9	3.68(無水物)、2.07(六水和物)	3.55(無水物)	1.744(四水和物)	5.82
水への溶解	不溶	293g/L(0℃)	642g/L(20℃)	160g/L(温度不	不溶

性		(無水物)、 404g/kg(25℃) (六水和物)	(無水物) 675g/kg(25℃) (六水和物)	明)(四水和物)	

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：なし
水質管理目標値（mg/L）：0.01（暫定）
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：なし
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準　　なし
労働安全衛生法；作業環境評価基準（mg/m^3）
0.1（Ni として、粉状のものに限る）

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.07（第 3 版）
EU（mg/L）：0.02
US EPA（mg/L）：なし
欧州大気質ガイドライン（μg/m^3）（参照 2）：UR 値　4×10^{-4}
Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）：0.02

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA／IRIS のリスト、ATSDR の毒物学的プロファイル、IARC のモノグラフ、WHO IPCS、EU のリスク評価書、化学物質の初期リスク評価書等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～10）。

なお、本報告書のⅡ. 1.及び 2.においては、ニッケル化合物の重量から換算したニッケル元素としての重量を mg Ni と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

ニッケルは食物からほとんど吸収されず、主として糞便に排泄される。吸収されたニッケルは血清から速やかに消失し、尿に排泄される（参照 8）。

腸におけるニッケルの吸収メカニズムは明らかにされていない。鉄欠乏症では、*in vitro* 及び *in vivo* ともに腸でのニッケルの吸収が高まっており、腸粘膜細胞における鉄吸収の能動輸送によって、ニッケルの一部が吸収されることを示している（参照 11）。灌流したラットの空腸では、高濃度の塩化ニッケルに対しニッケル取り込みが飽和に達することが認められた（参照 12）。ラット組織中の鉄濃度は飼料からのニッケル曝露によって上昇した（参照 13）。ニッケルは、血清中のヒスチジ

ン錯体、アルブミン、α_2-マクログロブリンと結合する（参照 14）。

水溶性ニッケル化合物の飲料水からの吸収率は食物に比べると高い。水溶性ニッケル化合物（硫酸ニッケル、塩化ニッケル、硝酸ニッケル）をラットに単回経口投与すると、24 時間後に 10～34%が吸収された。一方、不溶性または難溶性ニッケル化合物（酸化ニッケル、ニッケル、硫化ニッケル、亜硫化ニッケル）の単回経口投与では、24 時間後の吸収は 2%未満であった。投与前に動物を絶食させた場合については不明である。ニッケル濃度は腎臓および肺で最も高く、肝臓では低かった（参照 15）。

ヒトでは、12 時間絶食した 10 人のボランティアに、硫酸ニッケルを添加した飲料水を飲水させた所、ニッケルの 27±17%が吸収され、硫酸ニッケルを添加したスクランブルエッグを摂取させた所、腸で吸収されるニッケルはわずか 1%であった。吸収されたニッケルの半減期は、平均 28±9 時間であった（参照 16）。空腹の被験者に、5 mg のニッケルを添加したフィチン酸を豊富に含む米国の朝食またはグアテマラの食事を摂取した場合、ニッケルの血漿濃度は空腹時の濃度以上には上昇しなかった。同量のニッケルを水に添加した場合は、血漿中のニッケル濃度が 4～7 倍に上昇した。牛乳、茶、コーヒーまたはオレンジジュースに添加されたニッケルの吸収は、水からのニッケルの吸収よりも有意に少なかった（参照 17）。飲料水からのニッケルの吸収に、絶食及び食物摂取が及ぼす影響を調べる目的で 2 つの試験が実施された。絶食した男性にニッケル 12 μg/kg 体重を添加した飲料水を与えた場合、スクランブルエッグとの同時摂取よりも 30 分または 1 時間前に飲水した場合のほうが迅速に吸収されることがわかった。また、血液中のピーク濃度も後者が 13 倍高かった。^{60}Ni を、ニッケル感作性のある女性 20 人と年齢をマッチングさせた対照 20 人に対して与えた同様の実験では、ニッケルの吸収と排泄に差は見られなかった（参照 18）。胎児の組織から検出されたニッケル濃度は、成人と同様の濃度であった（参照 19,20）。

ヒトが 1 日あたりに吸収するニッケルの量は、平均で食物からは約 10 μg、水からは約 5 μg である（参照 3）。

② 分布及び代謝

塩化ニッケル（^{57}Ni）を経口投与したマウスの全身での保持率は、投与後 5 日には投与量の 1%未満であった（参照 21）。硫酸ニッケル（100 mg Ni/L）を 6 か月間飲水投与したラットの臓器にニッケルの蓄積が認められた。投与された動物の肝臓及び腎臓のニッケル濃度は非投与動物のそれぞれ 10 倍、2 倍で、腎臓と血液中のニッケル濃度はほぼ同じだった。3 か月及び 6 か月の投与期間中は、臓器中ニッケル濃度の上昇は認められなかった（参照 22）。

動物ではニッケルは胎盤を通過するという知見がいくつか報告されている（参照 8）。ラットに塩化ニッケルを筋肉内投与後、胎児にニッケル濃度の上昇が認められ、ニッケル濃度が最も高かったのは膀胱であった（参照 23）。塩化ニッケルの単回皮下投与後、ラットの乳汁で用量依存的なニッケル濃度の増加が認められた。濃度の乳汁／血漿比は 0.02 であった（参照 24）。

ヒトでは、定期的に血液透析を受けている患者の血中ニッケル濃度は、1.5～1.9 μg/L の範囲であった（参照 25,26）。ニッケル汚染が非常に高い地域で職業曝露以外の経路で曝露された被験者からは、対照地域に居住する被験者に比べて有意に高い血中ニッケル濃度が認められている（水道水中のニッケル濃度：対照地域 0.6±0.2 μg/L、汚染地域 109±46 μg/L。血中ニッケル濃度：対照地域 0.2±0.2 μg/L、汚染地域 0.6±0.3 μg/L）（参照 25）。血中及び尿中ニッケル濃度の暫定的な基準値が提案されている。それによると、健康な成人の血中ニッケル濃度は 0.2 μg/L 以下、尿中ニッケル濃度は 1～3 μg/L である（参照 27）。

ニッケルは授乳中の女性の母乳にも排泄される。米国で報告された研究では、母乳中のニッケル濃度は約 15 μg/kg 体重であった（参照 9）。

④ 排泄

ニッケルは食物からほとんど吸収されず、主として糞便に排泄される。吸収されたニッケルは血清から速やかに消失し、尿に排泄される（参照 8）。塩化ニッケルをラットに皮下投与後の、ニッケルの胆汁排泄率は投与量の 0.5%未満であった（参照 28）。

ヒトでは、12 時間絶食したボランティアに、20 μg/kg 体重の ^{61}Ni 標識硝酸ニッケルを 1 L の水に溶解して飲水させた所、血清中ニッケル濃度は 2 時間後に最高値 34 μg/L を示し、96 時間後までに、摂取量の 27%が尿中に排泄された（参照 27）。ニッケル中毒で死亡したヒト症例では、ニッケルの胆汁中への排泄は主な経路でないことが示されている（参照 29）。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

ニッケルの経口急性毒性の LD_{50} は、ラット（雌）で 61 mg/kg 体重（275 mg 硫酸ニッケル六水和物/kg）である。症状として、活性低下、下痢、手足のむくみ、運動失調がみられた（参照 30）。

ウサギやラットに 1～6 mg/kg 体重という大量のニッケルを腹腔内投与した後に腎機能に現れる影響（尿細管や糸球体の病変を含む）が、数人の研究者によって報告されている（参照 8）。

② 亜急性毒性試験

a. 6 週間亜急性毒性試験（ラット）

O.S.U.brown 系ラット（性別不明、各投与群 6 匹）における酢酸ニッケル（0、100、500、1,000 ppm：0、5、25、50 mg Ni/kg 体重/日）の離乳直後から 6 週間の混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

500、1,000 ppm 投与群で、対照群と比較して体重増加、ヘモグロビン量及び血漿アルカリホスファターゼ（ALP）が有意に減少したが、100 ppm 投与群では影響は認められなかった（参照 13）。

この報告では NOAEL を 5 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 25 mg Ni/kg 体重/

日と推定した。

表 1　ラット 6 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	ラット（性別不明）
酢酸ニッケル	500 ppm (25 mg Ni/kg 体重/日)以上	体重増加量・ヘモグロビン量・血漿 ALP の減少

b.　13 週間亜急性毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley 系ラット（雄、各投与群 8 匹）における硫酸ニッケル（0、44.7、111.75、223.5 mg Ni/L：0、4.5、11.2、22.4 mg Ni/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

明らかな臨床症状はみられなかった。最高投与群で対照群と比較して体重が 4%減少した。11.2 mg Ni/kg 体重/日以上の投与群で肝臓の絶対・相対重量の減少がみられた。リンパ球（T 細胞及び B 細胞）が低投与群で誘導されたが、最高投与群では抑制された。組織検査では肉眼的変化も顕微鏡的変化も認められなかった（参照 31）。

EU のリスク評価は NOAEL を 4.5 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 11 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）。

表 2　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
硫酸ニッケル	223.5 mg Ni/L (22.4 mg Ni/kg 体重/日)	体重減少
	111.75 mg Ni/L (11.2 mg Ni/kg 体重/日)以上	肝臓の絶対・相対重量の減少
	44.7 mg Ni/L (4.5 mg Ni/kg 体重/日)	リンパ球の誘導

c.　90 日間亜急性毒性試験（ラット）

F344 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における硫酸ニッケル六水和物水溶液（0、50、75、100、125、150 mg/kg 体重/日（0、11、17、22、28、33 mg Ni/kg 体重/日））の 90 日間強制経口投与試験（OECD TG408、GLP 準拠）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

125 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重減少が著しかったため 28 日目より雄の投与量をそれぞれ 30 mg/kg/日（7 mg Ni/kg 体重/日）及び 15 mg/kg/日（3.5 mg Ni/kg 体重/日）に変更した。150 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が 44 日目に死亡したが原因については記載されていない。一般症状としては流涎、活動低下がみられ、投与初期 2 週間及び高投与群で顕著であった。全投与群で臓器の有意な絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的検査では変化

は認められなかった。唯一の有意な有害影響は体重増加抑制で全投与群とも対照群に比べ 8～13%抑制された（参照 9,10,32）。

EU のリスク評価は、すべての投与群で体重増加抑制が生じたことから、雄の LOAEL を 7 mg Ni/kg 体重/日（30 mg/kg 体重/日、28 日目に 125 mg/kg 体重/日より低減）、雌の LOAEL を 11 mg Ni/kg 体重/日（50 mg/kg 体重/日）とした（参照 9）。

表 3　ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル	33 mg Ni/kg 体重/日	流涎、活動低下	流涎、活動低下
	11 mg Ni/kg 体重/日以上		体重増加抑制
	7 mg Ni/kg 体重/日以上	体重増加抑制	

d.　90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 30 匹）における塩化ニッケル（0、5、35、100 mg Ni/kg 体重/日）の 90 日間強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

35 及び 100 mg Ni/kg 体重/日投与群の雌雄で、体重が対照群より低く、また、雄で飼料消費が対照群より低かった。昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、毛先端脱色が主に 100 mg Ni/kg 体重/日投与群でみられ、35 mg Ni/kg 体重/日投与群では症状は軽く、5 mg Ni/kg 体重/日投与群では有意な症状はみられなかった。死亡が 100 mg Ni/kg 体重/日投与群では全数、35 mg Ni/kg 体重/日投与群では雄 6/30、雌 8/30 であった。35 mg Ni/kg 体重/日投与群での死亡のうち、雄 3/6、雌 5/8 は投与手法の不適切さによる。病理解剖では、35 mg Ni/kg 体重/日投与群の雄で、腎臓・肝臓・脾臓の重量、雌で右腎臓重量が有意に対照群より低かった。この検討から、NOAEL は 5 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL は体重及び臓器重量の減少から 35 mg Ni/kg 体重/日となる（参照 5,33）。

ATSDR（参照 34）は、用量を 0、1.2、8.6、25 mg Ni/kg 体重/日と換算して、NOAEL を 1.2 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 8.6 mg Ni/kg 体重/日としている（参照 6,34）。

表 4　ラット 90 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化ニッケル	100 mg Ni/kg 体重/日	全数死亡(60/60)、昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、毛先端脱色	
	35 mg Ni/kg 体重/日以上	死亡(6/30)、体重及び飼料消費減少、腎臓・肝臓・脾臓の重量減少	死亡(8/30)、体重減少、右腎臓重量の減少

e. 6 か月間慢性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 20 匹）における硫酸ニッケル（0、100 mg Ni/L：雄 6.9 mg Ni/kg 体重/日、雌 7.6 mg Ni/kg 体重/日）の最大 6 か月間飲水投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 5 に示す。

投与群で腎相対重量の増加が認められ、雌の尿中アルブミン量が増加したが、尿中の総タンパク質、β-2-ミクログロブリン、N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、乳酸デヒドロゲナーゼに変化はみられなかった（参照 35）。

EU のリスク評価は、雌の尿中アルブミン量増加から LOAEL を 7.6 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）。

表 5　ラット 6 か月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル	100 mg Ni/L (雄 6.9 mg Ni/kg 体重/日、 雌 7.6 mg Ni/kg 体重/日)	腎相対重量増加	腎相対重量増加、尿中アルブミン量増加

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

実験動物でニッケル化合物の発がん性を調べた試験は多数存在する（参照 7,36）。一般に、腫瘍はニッケル化合物の投与部位に誘発される。たとえば、ニッケル化合物の中には注射部位に肉腫を誘発するものがある（参照 37）。異なる系統のマウス（C57BL 系、$B6C3F_1$ 系、C3H 系）で、注射部位の肉腫発生頻度に著しい差があることが報告された（参照 38）。

ニッケル化合物の経口投与による発がん性試験は、限られている（参照 3）。

a. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 25 匹）における硫酸ニッケル（0、100、1,000、2,500 ppm）の 2 年間混餌投与試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

1,000 及び 2,500 ppm 投与群では雌雄ともに成長が抑制された。しかし、これらは摂餌量減少の影響、特に 2,500 ppm 投与群の体重増加抑制は摂餌量減少の影響と考えられた。全体として生存率は非常に低く、特に対照群と 2,500 ppm 投与群が低かった。1,000 及び 2,500 ppm 投与群の雌では、対照群と比較して肝相対重量が約 20%減少し、心臓相対重量が約 30%増加した。ニッケル曝露と関連のある臓器の肉眼的または病理学的所見は認められなかった。ニッケル濃度が最も高かったのは腎臓であった。対照群との間に腫瘍発生頻度の差は認められなかった（参照 39）。

WHO は、投与量を 0、5、50、125 mg Ni/kg 体重/日と換算して、この試験の NOAEL を雌の肝臓及び心臓の重量変化を指標として 5 mg Ni/kg 体重/日とした。しかし、この試験は、全体的に生存率が低く、現行の長期試験基準を満たしてい

ない。雌ラットの臓器重量で観察された変化は、摂餌量及び飲水量の変化が一因である可能性がある。また、臓器相対重量には 20～30%の変化があったが、動物の肉眼検査結果および病理組織学的検査結果はどちらも陰性であった。従って、認められた臓器相対重量の変化がニッケルの毒性作用ではなく、むしろ飲水量や摂餌量の減少に起因した影響の可能性を否定できない。死亡率が高いうえに死因に関する情報が欠如しているため、この試験はニッケルの経口投与による発がん性の評価という点では価値があるとはいえない（参照 3）。

EU のリスク評価は、飼料摂取を 100 g /kg 体重/日と仮定した Ni 摂取量換算値（0、10、100、250 mg Ni/kg 体重/日）から、NOAEL を 10 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 100 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）。

表 6　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル	1,000 ppm （50 mg Ni/kg 体重/日）以上	成長抑制	成長抑制、肝相対重量減少、心相対重量増加

b.　104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Fischer 系ラット（雌雄、各投与群 60 匹）における硫酸ニッケル六水和物水溶液（0、10、30、50 mg/kg 体重/日（0、2.2、6.7、11 mg Ni/kg 体重/日））の 104 週間（1 回/日）強制経口投与試験（OECD TG451）が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

対照群に対し用量依存的な体重増加抑制が、雄の全投与群（用量順に 5%、11%、12%）、雌の全投与群（用量順に 4%、8%、10%）でみられ、中及び高投与群では有意であった。この体重増加抑制と飼料消費量減少との関連はみられなかった。用量依存的な生存率減少が、雌の全投与群（用量 0 から順に 23%、33%、43%、45%）でみられ、中及び高投与群では有意であった。雄には明確な用量依存性（用量 0 から順に 60%、48%、50%、57%）はみられなかった。非腫瘍性の顕微鏡的所見がみられたが被験物質との関連はないと判断された。また、曝露に関連した腫瘍の増加はみられなかったので、ラットの経口曝露での発がん性の可能性はないことが示され、吸入曝露がニッケルでの発がん性の可能性がある唯一の経路であることを示している（参照 40,41）。

EU のリスク評価は、有意な体重増加抑制及び雌の生存率減少から LOAEL を 6.7 mg Ni/kg 体重/日、NOAEL を 2.2 mg Ni/kg 体重/日とした。しかし、このレベルでは統計学的に有意ではないが、僅かな体重増加抑制及び雌の生存率減少が生じていることからこのレベルを NOAEL と判断してよいかどうかには不確かさが残る（参照 9）。

表 7　ラット 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硝酸ニッケル	6.7 mg Ni/kg 体重/日以上	有意な用量依存的体重増加抑制	有意な用量依存的体重増加抑制及び生存率減少
	2.2 mg Ni/kg 体重/日以上	用量依存的体重増加抑制	用量依存的体重増加抑制及び生存率減少

c.　生涯慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Long-Evans 系ラット（雌雄、各投与群 52 匹）におけるニッケル（水溶性塩）（0、5 ppm）の生涯飲水投与試験が行われた。

投与による生存、寿命、特異的病変への影響はみられず、また、腫瘍発生頻度は、対照群に比べて高くなかった（参照 42）。

d.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄、各投与群 3 匹）における硫酸ニッケル（0、100、1,000、2,500 ppm）の 2 年間混餌投与試験が行われた。認められた毒性所見を表 8 に示す。

2,500 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量の減少、腎臓・肝臓の相対重量増加、及び肺の病理学的変化が観察された。腫瘍の増加はみられなかった（参照 39）。

WHO は、投与量を 0、2.5、25、62.5 mg Ni/kg 体重/日と換算して、この試験における NOAEL を 25 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 3）。EU のリスク評価は、飼料中 1 ppm は 0.075 mg/kg 体重/日相当と仮定した Ni 摂取量換算値（0、7.5、75、188 mg Ni/kg 体重/日）から、NOAEL を 75 mg Ni/kg 体重/日、LOAEL を 188 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）。

表 8　イヌ 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸ニッケル	2,500 ppm (62.5 mg Ni/kg 体重/日)	体重増加抑制、摂餌量減少、腎臓・肝臓相対重量増加、肺の病理学的変化	

＜発がん機序；参考データ＞

Goodman らによると、IARC は 2009 年にニッケル化合物のヒト発がん性を再評価中である。疫学、毒性、発がん作用機序データの証拠の重み解析を行った。限られた疫学証拠より、水溶性ニッケル化合物への曝露は非水溶性ニッケルの存在下で発がんリスクを増加させることが示唆されている。水溶性ニッケルが動物に対して完全発がん物質として作用するという証拠はないが、腫瘍プロモーターとしての作用を示唆する限られた証拠がある。作用機序データにより、水溶性ニッケル化合物

はニッケルイオンを十分に標的細胞の核部分に伝達することができないので、*in vivo* において遺伝毒性影響の原因とはなりえないことが示唆される。また、ニッケルイオンの非遺伝毒性影響がいくつか示唆されているが、水溶性ニッケル化合物が *in vivo* においてこれらの影響を生じさせるのか、生じさせる場合は、これらの影響が結果として腫瘍プロモーターとなるのかは不明である。作用機序データは、水溶性ニッケルがプロモーターである可能性と、必ずしも発がん因子ではない可能性を同程度に支持している。証拠の重みは、水溶性ニッケル化合物が完全発がん物質であることを示しておらず、腫瘍プロモーターとして作用する可能性についての限られた証拠があるのみである（参照 43）。

④ 神経毒性試験

特になし

⑤ 免疫毒性試験

ニッケル塩は T 細胞系に影響を及ぼし、ラット及びマウスのナチュラルキラー（NK）細胞の活性を抑制する（参照 8）。ニッケルに曝露されたヒトリンパ球（参照 44）及びマウスの脾臓（参照 8）において、マイトジェン依存のリンパ球刺激が抑制された。

a. 180 日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$ 系マウス（雌、各投与群 10 匹）における硫酸ニッケル（0、1、5、10 g/L：0、44、108、150 mg Ni/kg 体重/日）の 180 日間飲水投与試験が行われ、免疫機能が調べられた。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

リポ多糖体に対する脾臓の増殖反応が用量に依存して低下することが観察された。飲水量が 5 g/L 及び 10 g/L 濃度群で減少した。1 g/L 以上の濃度群で胸腺皮質サイズの減少を特徴とする中等度の胸腺萎縮及び胸腺重量の減少がみられたが、ニッケルによって免疫抑制（NK 細胞活性または T 細胞マイトジェンに対する反応）は誘発されなかった。また、顆粒球-マクロファージ増殖性反応も起こったが、著者らは、これは他の関連する免疫のパラメーターに変動がないため、骨髄系の影響（骨髄細胞質の減少）による二次的な影響と推定している。5 g/L 以上の濃度群で中等度の尿細管ネフローゼが認められた。10 g/L の濃度群でヒツジ赤血球によるプラーク形成細胞の反応低下、脾臓細胞質の減少がみられた（参照 45）。

WHO は、この試験における LOAEL を 44 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 3）。EU のリスク評価は、LOAEL を 44 mg Ni/kg 体重/日あるいは硫酸ニッケル六水和物と仮定した Ni 摂取量換算値（0、25、64、88 mg Ni/kg 体重/日）から 25 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）。

表 9　マウス 180 日間免疫毒性試験

試験物質	投与群	雌
硫酸ニッケル	10 g/L (150 mg Ni/kg 体重/日)	骨髄細胞質の減少、ヒツジ赤血球のプラーク形成細胞反応低下
	5 g/L (108 mg Ni/kg 体重/日) 以上	飲水量の減少、中等度の尿細管ネフローゼ
	1 g/L (44 mg Ni/kg 体重/日) 以上	用量依存的骨髄増殖反応低下、胸腺皮質サイズの減少(中程度の胸腺萎縮、胸腺重量減少)

⑥　生殖・発生毒性試験

a.　一世代生殖・発生毒性試験（ラット）

ニッケルのラット二世代生殖発生毒性試験（次項 b 参照）のための用量設定試験（用量設定及び一世代生殖毒性試験）を、ニッケルを添加した飲料水の嗜好性や、食品と混合された場合のニッケルの生物学的利用率を考慮して、強制経口投与により行った。

少数の動物を用いた用量設定試験（硫酸ニッケル六水和物による死亡の 95%信頼下限は 170 mg/kg 体重/日）では、硫酸ニッケル六水和物（0、5、15、25、50、75、150 mg/kg 体重/日（0、1.1. 3.3、5.6、17、33 mg Ni/kg 体重/日））の強制経口投与において、150 mg/kg 体重/日で死亡が観察された（参照 3,9,47）。

SD 系ラット（雌雄、各投与群 8 匹）における一世代生殖毒性試験では、硫酸ニッケル六水和物（0、10、20、30、50、75 mg/kg 体重/日（0、2.2、4.5、6.7、11.2、16.8 mg Ni/kg 体重/日））を、F_0 世代については交配開始の 2 週間前から、F_1 世代については出生後 21 日から強制経口投与した。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

全投与群で、親動物の生存、成長、交尾行動、交尾、受胎能、着床、妊娠期間に影響はみられなかった。しかし、投与群の児動物における着床後／周産期の死亡率（すなわち、受胎児数/出生児数）の評価では、30 mg/kg 体重/日以上の投与群において死亡率が統計学的に有意に上昇し、10 及び 20 mg/体重/日投与群においては上昇したが有意ではなかった。また、一腹の平均出生児数が 75 mg/kg 体重/日投与群では有意に減少した（参照 9,10,46）。

EU のリスク評価は、新生児死亡率の増加から発生毒性の LOAEL を 2.2 mg Ni/kg 体重/日とした。しかし、親動物毒性の NOAEL は動物数が 8 匹と少なく、16.8 mg Ni/kg 体重/日と決めることはできない（参照 9）。

表 10　ラット一世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル	16.8 mg Ni/kg 体重/日	生殖に関する影響なし	一腹あたりの平均出生児数の減少
	6.7 mg Ni/kg 体重/日以上		着床後～周産期死亡率の上昇
	2.2 mg Ni/kg 体重/日以上		着床後～周産期死亡率の上昇

b.　二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、5 群）における二世代生殖発生毒性試験（OECD TG416）において、硫酸ニッケル六水和物（1、2.5、5.0、10 mg/kg 体重/日（0.2、0.6、1.1、2.2 mg Ni/kg 体重/日））を、F_0 動物に交配期間中、妊娠期間中及び F_1 世代が離乳するまで強制経口投与した。離乳後は F_1 世代に引き続いて投与し、F_1 世代が成長、交配して F_2 世代を出産し、F_2 世代が離乳するまで続けた。F_0 世代の雄に対しては、成長過程の少なくとも完全精子形成周期 1 サイクルにわたって被験物質を投与し、F_0 世代の雌に対しては、成長過程の少なくとも完全発情周期数サイクルにわたって被験物質を投与した。雄と雌の生殖器官の健全性と生殖行動に及ぼす影響、及び出生児の成長と発達に及ぼす影響に特に重点を置いて、一般状態の観察および病理学的検査を行った。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

F_0 の生存率、体重、体重増加、摂餌量、また一般状態並びに肝臓、生殖器官及び他の器官の病理組織学的検査も投与による影響はみられなかった。また、受胎率、発情周期、成熟度に関しても投与の影響はみられなかった。F_1 の生後 0 日までの着床後/周産期死亡率（着床数/生存出生数）は 10 mg/kg 体重/日投与群で高値であったが、統計学的には有意でなかった。F_2 におけるこの指数は対照群とほぼ同じであった。また、F_1 の生存率、摂餌量、一般状態、病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。体重増加は、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の授乳期 14～21 日間に有意に抑制されたが、この授乳最終期における体重増加抑制は、一般的によくみられる現象であり、かつ、用量依存性がないため、毒性学的に意義はないとした。著者らはこれら着床後/周産期死亡率を含め、調べたすべてのエンドポイントについて、最高用量 10 mg/ kg 体重/日（2.2 mg Ni/ kg 体重/日）をラットの親動物及び出生児に対する NOAEL とした（参照 9,10,47）。

一方、EU のリスク評価では、F_1 の着床後/周産期死亡率のより詳細な統計解析、および F_2 世代での結果は F_1 世代での影響で生き残った個体に基づくため偏りを生じう得るという判断に基づき、発生毒性の NOAEL を、F_1 の着床後/周産期死亡率の高値から 1.1 mg Ni/kg 体重/日とした（参照 9）

表 11　ラット二世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル	2.2 mg Ni/kg 体重/日	雌雄生殖器官、生殖行動、出生児の成長・発達への影響なし	
	1.1 mg Ni/kg 体重/日		F_1 の着床後/周産期死亡率の高値

c.　二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

CD 系ラット（雌雄、各投与群 30 匹）に塩化ニッケル（0、50、250、500 ppm：0、7、31、52 mg Ni/kg 体重/日）を交配 90 日前から飲水投与する二世代生殖・発生毒性試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

F_0 世代の 500 ppm 投与群において、母動物の体重及び肝重量の変化に加え、用量依存的な一腹あたりの生存児数及び児動物の体重低下ならびに新生児死亡率の増加が認められた。F_1 世代では、250 及び 500 ppm 投与群の 3～7 週齢で用量に依存した死亡率の増加がみられた。F_1 の交配結果についても用量依存的な一腹あたりの生存児数の減少と一腹あたりの児動物の死亡率の上昇があったが、これは高用量群においてのみ有意であった。曝露された動物において摂餌量及び飲水量の減少が観察された（参照 48,49）。

しかし、この試験では統計学的処理に加えて、他の要因が試験結果に影響していると判断される。最も重要なのは、妊娠期間中及び生後初期の特定の時期に、室温が通常よりも最大 6℃高く、湿度が通常よりも低いという条件上の問題である。胎児発達期間中の 6℃高い室温は悪影響を与えることが知られている。従って、NOAEL は 7 mg Ni/kg 体重/日と考えられるが、この試験で報告された影響とニッケル曝露を直接関係づけることは難しい（参照 49）。

表 12　ラット二世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
塩化ニッケル	500 ppm (52 mg Ni/kg 体重/日)	体重･肝重量の変化	一腹あたりの生存児数減少、体重低下、新生児死亡率増加
	250 ppm (31 mg Ni/kg 体重/日)以上		F_1 の 3～7 週齢での用量依存的死亡率の増加、F_1 交配での用量依存的一腹あたり生存児数減少・一腹あたり死亡率増加（高投与群のみ有意）

d.　二世代生殖・発生毒性試験（ラット）

Long-Evans 系ラット（雌、各投与群 34 匹）に塩化ニッケル（0、10、50、250 ppm：0、1.3、6.8、31.6 mg Ni /kg 体重/日）を交配前 11 週間と、その後に続く 2 回の妊娠期間中（G_1、G_2）及び授乳期間中（L_1、L_2）に飲水投与して発生毒性

を検討する試験が行われた。雄は非投与で交配させた。児動物については離乳まで観察した。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

250 ppm 投与群の母動物は、対照群に比べて体重あたりの飲水量（交配前、G_1、G_2）が少なく、摂餌量（交配前、G_2、L_2）が多かった。中及び高用量投与群では、母動物の体重増加量（G_1）が減少した。児動物の出生時体重には影響がなかった。また、50 ppm 投与群の児動物（L_1）では雄のみ体重増加量が減少した。一腹あたりの死亡児数の割合は、高用量投与群（L_1）及び低用量投与群と高用量投与群（L_2）で有意に増加し（L_2 の中用量投与群での増加は統計学的有意に近かった）、用量依存的であった。L_2 期間の各用量投与群で一腹あたりの死亡児数が有意に増加した。対照群について見ると、児動物の死亡がみられた腹数及び一腹あたりの全死亡児数は、L_1 期間投与群よりも L_2 期間投与群のほうが少なかった。2 番目に生まれた児動物の離乳から 1 週間後に、最高用量投与群の母動物の血漿プロラクチン濃度が低下した。著者らは、この試験における生殖・発生毒性の LOAEL を 1.3 mg Ni /kg 体重/日であるとした。ただし、1 番目と 2 番目の児動物の間でも反応に変動があったため、これは安全側の値であると考えられる（参照 50）。

表 13　ラット二世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
塩化ニッケル	250 ppm (31.6 mg Ni/kg 体重/日)	飲水量減少、摂餌量増加	L_1・L_2 の一腹あたり死亡児割合増加
	50 ppm (6.8 mg Ni/kg 体重/日) 以上	G_1 の体重増加抑制	雄の体重増加抑制
	10 ppm (1.3 mg Ni/kg 体重/日) 以上		L_2 の一腹あたり死亡児割合増加、L_2 一腹あたり死亡児数増加

e.　三世代生殖・発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各群投与 30 匹）に硫酸ニッケル（0、250、500、1,000 ppm：0、12.5、25、50 mg Ni/kg 体重/日）を 11 週間混餌投与し、同じ投与量群の雌雄を連続 7 日間、3 クール（計 21 日）交配させる三世代生殖発生毒性試験が行われた。

対照群と比較して第一世代に高い死産発生頻度が観察された。1,000 ppm 投与群の離乳直後のラットは、すべての世代で明確な体重減少がみられた。一腹あたりの生存出生児数及び一腹あたりの離乳児数は用量依存的に減少したが、統計解析は示されていない。いずれの世代でも全ての投与量で催奇形性は観察されなかった（参照 39）。認められた毒性所見を表 14 に示す。

EU のリスク評価は、この検討での生殖毒性の NOAEL は 1,000 ppm（52-80mg Ni/kg 体重/日[1]）となるが、限られたデータのため決められないとした。親動物毒

[1] EU（参照 9）の摂取量換算は、動物体重:350g、飼料消費:18-28 g/動物/日と仮定した、13-20、26-40、

性の NOAEL は 500 ppm（40mg Ni/kg 体重/日）とした（参照 9）。

表 14　ラット三世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
硫酸ニッケル	1,000 ppm (50 mg Ni/kg 体重/日)	離乳直後動物（全ての世代）の体重減少	

f.　三世代生殖・発生毒性試験（ラット）

Long-Evans 系ラット（5 ペア）に水溶性ニッケル塩含有の水溶液（5 mg/L：0.2 mg Ni/kg 体重/日）を飲水投与する三世代生殖発生毒性試験において、各世代の同腹児数のわずかな減少が認められた（参照 51）。認められた毒性所見を表 15 に示す。

表 15　ラット三世代生殖・発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
水溶性ニッケル塩	5 mg/L (0.2 mg Ni/kg 体重/日)	各世代の同腹児数のわずかな減少	

＜腹腔内投与試験他；参考データ＞

Balb/c 系マウス（雄、各投与群 10 匹）における硝酸ニッケル（六水和物 40、56 mg/kg（8、12 mg Ni/kg））の単回腹腔内投与試験が行われた。12 mg Ni/kg 投与群で投与後 3 及び 4 週間の雄の精子の受精能力の減少を引き起こした。8 mg Ni/kg 投与群では影響は見られなかった（参照 52）。

Fischer344 系ラット（雌、各投与群 6～13 匹）に妊娠 8 日に塩化ニッケル（16 mg Ni/kg）または妊娠 6 日に亜硫化ニッケル（80 mg Ni/kg）を単回筋肉内投与する試験が行われた。生存児数の減少および胎児の低体重が認められた。胎児に先天異常はなかった（参照 23）。

Sprague-Dawley 系ラット（雌、各投与群 5～6 匹）における塩化ニッケル（0、50、100 μmol/kg：0、3、6 mg Ni/kg）の授乳期間中 4 日間の皮下投与試験で、乳汁組成の変化が観察された。また、6 mg Ni/kg 群の児動物の肝重量が減少した。塩化ニッケルの皮下注射による高用量投与は乳汁へのニッケルの排泄、乳汁量や生成の変化をもたらす。しかし、高用量を皮下投与した結果なので、健康影響評価への使用には留意する必要がある（参照 24）。

⑦　遺伝毒性試験

一般にニッケル化合物は、細菌を用いる突然変異試験では陰性であるが、哺乳類細胞を用いた試験では陽性である（参照 8）。哺乳類細胞を用いた全ての遺伝子突然変異試験において、ニッケルは細胞毒性を含む反応を引き起こすと結論さ

52-80 mg Ni/kg 体重/日の推定曝露値としている。

れている（参照 3）。

染色体ギャップ、染色体欠失、染色体転位、DNA-タンパク質の架橋形成、姉妹染色分体交換がヒト細胞を含む哺乳類細胞で報告されている。染色体異常はすべての染色体で起こるが、ヘテロクロマチンの動原体領域で優先的に起こる（参照 8,53）。

いくつかの試験では、ニッケルイオンは他の突然変異誘発物質の作用を高めることが示されている。これは、ニッケルに DNA 修復抑制作用があることにより説明できると推測されている（参照 53,54）。

ニッケル化合物の遺伝毒性は、Toxicology, Excellence for Risk Assessment（TERA）（参照 55）及び EU によるリスク評価（参照 9）の中でレビューされている。ほとんどの試験は水溶性化合物に関するものであり、TERA によるレビューでは、「遺伝毒性に関する証拠は陽性と陰性が混じっているが、一般に水溶性ニッケル化合物はある種の哺乳類細胞試験において一貫して影響がみられる（特に、*in vitro* では変異原性反応と DNA 損傷、*in vitro* 及び *in vivo* での染色体異常や姉妹染色分体交換等の染色体への影響、*in vitro* での哺乳類細胞のがんへの形質転換）。これらの試験の多くは反応が弱く、毒性を示す用量で生じたものである」と結論している（参照 55）。

ニッケル化合物（水溶性化合物）の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を表 16、17 に示す（参照 6,10 から抜粋）。

a. *in vitro* 試験（参照 6, 10）

(a) 突然変異

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、サルモネラ菌（*Salmonella Typhimurium*）を用いた復帰突然変異性試験で陰性であった（参照 56）。塩化ニッケルは、大腸菌（*Escherichia coli* WP2）を用いた復帰突然変異試験で陰性（参照 56）であった。硫酸ニッケルは、酵母（*S.cerevisiae*）を用いた復帰突然変異試験で陰性であった（参照 58）。

哺乳類細胞では、塩化ニッケルは、CHO 細胞（HGPRT locus）（参照 59）、マウスリンパ球（参照 60）、チャイニーズハムスターV79 細胞（HGPRT locus）（参照 61,62）、CHO AS52 細胞（grp locus）を用いた遺伝子突然変異試験（参照 63）で陽性であった。硫酸ニッケルは、マウスリンパ球（参照 64）、CHO AS52 細胞（grp locus）を用いた遺伝子突然変異試験（参照 63）で陽性であった。

(b) 染色体異常

硫酸ニッケルは、ヒト末梢血リンパ球及びハムスター細胞（参照 65）、ヒト気管支上皮細胞（参照 66）を用いた染色体異常試験で陽性であった。塩化ニッケルは、ハムスター細胞を用いた染色体異常試験（参照 67,68）で陽性であった。

硫酸ニッケルは、ハムスター細胞及びヒト末梢リンパ球を用いた姉妹染色分

体交換試験で陽性（参照 65,72,73,74）であった。塩化ニッケルは、ハムスター細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性であった（参照 70）。

(c) DNA 損傷

硫酸ニッケルは、ヒトの胃粘膜細胞のコメット試験（DNA 損傷試験）で陰性であった（参照 72）。

塩化ニッケルは、大腸菌（*Escherichia coli*）を用いた DNA 複製試験で陽性（参照 74）、ヒトリンパ球のコメット試験（DNA 損傷試験）（参照 73）、ヒト HeLa 細胞を用いた DNA 複製試験（参照 74）で陽性であった。CHO 細胞を用いた DNA 鎖切断試験（参照 75）で陽性であったが、ヒト 2 倍体線維芽細胞を用いた DNA 鎖切断試験（参照 75）では陰性であった。

(d) その他

硫酸ニッケル及び塩化ニッケルは、マウス胎児線維芽細胞を用いた細胞形質転換試験で陰性であった（参照 76）が、ハムスター細胞及び C3H/10T1/2 細胞を用いた細胞形質転換試験では陽性であった（参照 77,78）。また、硫酸ニッケルはヒト包皮細胞を用いた細胞形質転換試験で陽性であった（参照 79）。

表 16　ニッケル *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
原核生物				
$NiCl_2$ $NiSO_4$	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538 、 TA98 、TA100	−	Arlauskas et al.1985(参照 56)
$NiCl_2$	復帰突然変異試験	*Escherichia coli* WP2	−	Green et al.1976(参照 57)
$NiCl_2$	DNA 複製試験	*Escherichia coli*	＋	Chin et al.1994(参照 74)
真核生物				
$NiSO_4$	復帰突然変異試験	*S.cerevesiae*	−	Singh 1984(参照 58)
ほ乳動物細胞				
$NiCl_2$	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (HGPRT locus)	＋	Hsie et al.1979(参照 59)
$NiCl_2$ $NiSO_4$	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞	＋	Amacher & Pailet 1980(参照 60)McGregor et al.1988(参照 64)
$NiCl_2$	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	＋	Hartwig & Beyersmann 1989(参照 61)Miyaki et al.1979(参照 62)
$NiCl_2$ $NiSO_4$	遺伝子突然変異試験	CHO AS52 細胞(*grp* locus)	＋	Fletcher et al.1994(参照 63)
$NiCl_2$	DNA 鎖切断試験	CHO 細胞	＋	Hamilton-Koch et al.1986(参照 75)
$NiCl_2$	DNA 鎖切断試験	ヒト二倍体繊維芽細胞	−	Hamilton-Koch et al.1986(参照 75)
$NiSO_4$	DNA 損傷試験(コメット試験)	ヒト胃粘膜細胞	−	Pool-Zobel et al.1994(参照 72)

$NiCl_2$	DNA 複製試験	ヒト HeLa 細胞	＋	Chin et al.1994(参照 74)
$NiCl_2$	DNA 損傷試験(コメット試験)	ヒトリンパ球	＋	Wozniakand Blasich 2002(参照 73)
$NiSO_4$ $NiCl_2$	姉妹染色分体交換試験	ハムスター細胞	＋	Andersen 1983(参照 69)Larremendy et al.1981(参照 65)Ohno et al.1982(参照 70)
$NiSO_4$	姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	＋	Andersen 1983(参照 69)Larremendy et al.1981(参照 65)Wulf 1980(参照 71)
$NiSO_4$ $NiCl_2$	染色体異常試験	ハムスター細胞	＋	Larremendy et al.1981(参照 65)Sen & Costa(参照 67)Sen et al.1987(参照 68)
$NiSO_4$	染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	＋	Larremendy et al.1981(参照 65)
$NiSO_4$	染色体異常試験	ヒト気管支上皮細胞	＋	Lechner et al.1984(参照 66)
$NiSO_4$ $NiCl_2$	細胞形質転換試験	ハムスター細胞、C3H/10T1/2 細胞	＋	Costa et al.1982(参照 78)DiPaolo & Casto1979(参照 77)
$NiSO_4$ $NiCl_2$	細胞形質転換試験	マウス胚繊維芽細胞	－	Miura et al.1989(参照 76)
$NiSO_4$	細胞形質転換試験	ヒト包皮細胞	＋	Biedermann & Landolph 1987(参照 79)

＋：陽性　－：陰性.

b. *in vivo* 試験（参照 6,10）

(a) 突然変異

硫酸ニッケルは、ショウジョウバエによる劣性致死試験で陽性（参照 80）、塩化ニッケルは､ショウジョウバエの翅毛スポット変異を終点とした試験では、弱陽性であったが､眼色スポット変異による体細胞の遺伝子突然変異試験では、陰性であった（参照 81,82）。

(b) 染色体異常

硫酸ニッケルは､マウス骨髄細胞の小核試験(腹腔内投与)で陰性(参照 83)、ラット骨髄細胞の小核試験（経口投与）で陰性（参照 84,85）、ラットの染色体異常試験（腹腔内投与）で陰性であった（参照 86）。

塩化ニッケルは、マウス骨髄細胞及びハムスター骨髄細胞の染色体異常試験（腹腔内投与）で陽性（参照 87,88）、マウス骨髄細胞の小核試験（腹腔内投与）で陰性（参照 83,89）と陽性（参照 88）の両方の結果が報告されている。

(c) DNA 損傷

硫酸ニッケルは、マウスへの DNA 合成阻害試験（腹腔内投与）で、肝臓上皮細胞においては陽性であったが、腎臓上皮細胞においては陰性であった（参照 90）。マウス及びラットのコメット試験（DNA 損傷試験）（吸入曝露）で DNA 切断が有意に発生し、陽性であった（参照 91）。

塩化ニッケルは、マウス白血球のコメット試験（DNA 損傷試験）で陽性（参照 92）、肝臓部分切除ラットの DNA 合成抑制試験（筋肉内投与）で陽性（参照 93)､ラットへの DNA 鎖切断試験(皮下投与)でも陽性であった(参照 94)。

表 17　ニッケル *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者
$NiCl_2$	遺伝子突然変異試験	キイロショウジョウバエ	－	Rasmuson 1985(参照 82)
$NiSO_4$	劣性致死試験	キイロショウジョウバエ	＋	Rodriquez-Armaiz & Ramos 1986(参照 80)
$NiCl_2$	遺伝子突然変異試験（wing spot test）	キイロショウジョウバエ	±	Ogawa et al.1994(参照 81)
ほ乳動物細胞				
$NiSO_4$	染色体異常試験（腹腔）	ラット骨髄細胞	－	Mathur et al.1978(参照 86)
$NiCl_2$	染色体異常試験（腹腔）	マウス骨髄細胞	＋	Dhir et al.1991(参照 88)
$NiCl_2$	染色体異常試験（腹腔）	ハムスター骨髄細胞	＋	Chorvatovicova 1983(参照 87)
$NiCl_2$ $NiSO_4$	小核試験（腹腔）	マウス骨髄細胞	－	Morita et al.1997(参照 83)
$NiSO_4$	小核試験（経口）	ラット骨髄細胞	－	Covance Labotatories Inc. 2003(参照 84)Oller AR 2007(参照 85)
$NiCl_2$	小核試験（腹腔）	マウス骨髄細胞	－	Deknudt & Leonard 1982(参照 89)
$NiCl_2$	小核試験（腹腔）	マウス骨髄細胞	＋	Dhir et al.1991(参照 88)
$NiSO_4$	DNA 合成阻害試験（腹腔）	マウス肝臓上皮細胞	＋	Amlacher&Rudolf 1981(参照 90)
$NiSO_4$	DNA 合成阻害試験（腹腔）	マウス腎臓上皮細胞	－	Amlacher&Rudolf 1981(参照 90)
$NiCl_2$	DNA 合成阻害試験（筋肉内投与）	部分肝臓切除ラット	＋	Hui & Sunderman 1980(参照 93)
$NiSO_4$	DNA 損傷試験（コメット試験）（吸入）	マウス及びラット	＋	Benson et al.2002(参照 91)
$NiCl_2$	DNA 損傷試験（コメット試験）（経口）	マウス白血球	＋	Danadevi et al.2004(参照 92)
$NiCl_2$	DNA 切断試験（皮下投与）	ラット肝臓	＋	Stinson et al.1992(参照 94)

＋：陽性　±：弱い陽性　－：陰性

（3）ヒトへの影響

①　急性曝露

2 歳半の女児が硫酸ニッケルの結晶約 15 g を飲み込んだ後に 4 時間後に心停止が起こり死亡した。剖検の結果、急性出血性胃炎が認められた（参照 95）。

労働者 32 人が、硫酸ニッケルと塩化ニッケル（1.63 g Ni/L）で汚染された水を誤飲した。症状を呈した患者のニッケル摂取量は 7～35 mg/kg 体重と推定され、20 人が悪心、嘔吐、下痢、めまい、倦怠感、頭痛、息切れなどの症状を示した。ほとんどの症例ではこれらの症状の持続時間は数時間だったが、7 人では症状が 1～2 日続いた。曝露 2～5 日後、2 人に尿中アルブミン濃度の一時的上昇が認められ、一過性の軽度の腎毒性が示唆された。曝露 3 日後、2 人に軽度の高ビリルビン血症が発現し、曝露 8 日後には 7 人に血中網状赤血球数の上昇が認められた。血清中ニッケル濃度は 13～1,340 μg/L であった。動物実験により、腎臓に注入されたニッケル

が腎臓でのエリスロポエチンの産生を高めること（これは網状赤血球増加症をおそらく説明できる）、ニッケルが肝臓と腎臓においてミクロソームのヘムオキシゲナーゼ活性を誘発し、二次性高ビリルビン血症を引き起こすことが知られている（参照 96）。

55 歳の男性が、飲料水中に混入していた硫酸ニッケル（50 μg Ni/kg 体重）を摂取した 7 時間後、同名半盲を発現し、この症状は 2 時間続いた（参照 16）。

血液透析液温水器のニッケルめっきステンレス鋼製タンクからの浸出液により透析液が汚染され、血液透析を受けている患者 23 人にニッケル中毒が見られたとの報告がある。血漿中ニッケル濃度約 3 mg/L の患者には、直ちに悪心、嘔吐、頭痛、衰弱などの症状が現れ、透析後 3～13 時間にわたって症状が持続した（参照 97）。

② 皮膚刺激性と過敏症

アレルギー性接触皮膚炎は、一般に最も多く見られるニッケルの影響である。最近の疫学調査によると、デンマークでは、ニッケルに感作性を示す人は男性（15～69 歳）の 2～4%に対し、女性は若い女性（15～34 歳）の 20%及び高齢女性（35～69 歳）の 10%であった（参照 98）。以前の報告では、ニッケルアレルギーの有病率は 7～10%であった（参照 99）。スウェーデンでは若者がニッケルに感作性を示した割合は、女性 11.8%、男性 1.6%で女性の方が高かった（参照 100）。北米における 1992～2004 年の接触皮膚炎患者の解析では、ニッケルアレルギー患者は確実に増加している（参照 101）。ニッケルに敏感な人に EDTA（ethylenediaminetetraacetic acid）を投与すると、硫酸ニッケルに対するパッチテスト反応総数と程度が低下した（参照 102）。

ニッケルに敏感な女性に硫酸ニッケル（0.5～5.6 mg Ni）をラクトースカプセルに入れて経口投与したところ、全身に皮膚炎の発赤が見られた。最高用量（5.6 mg）では、被験者の大部分が陽性の反応を示し、0.5 mg では少数の人だけが発赤を示した。0.4 mg または 2.5 mg のニッケルの経口投与に対する反応は、二重盲検試験で偽薬を与えられた被験者の反応を上回らなかった（参照 103,104,105）。

ニッケル 1 mg を経口投与した後、アトピー患者（屈側皮膚炎の既往がある患者）の尿からは対照と比較して有意に高い濃度のニッケルが検出された。このことは、アトピー患者は対照（接触皮膚炎及びアトピー症がない脂漏性皮膚炎患者）に比べて消化管からのニッケルの吸収が高いことを示している。また、ニッケルアレルギー患者と対照との間にはこの差は認められなかった。これらの予想外の結果は患者数が少ないことに拠る可能性がある（参照 106）。

ニッケル濃度が低いまたは高い食事の影響についてはいくつかの報告があるが、主として食事での摂取量を減少させる試験（dietary depletion studies）の結果が確定的なものではないため、食物中に存在する天然のニッケルがニッケルに敏感な患者の手湿疹を悪化または持続させるかどうかには議論がある（参照 103）。

単純盲検で、ニッケルに敏感な女性 12 人に対してニッケル含有量の高い食事が与えられた。試験期間中（0～11 日目）に手湿疹が悪化したため、著者らはニッケルによって症状が誘発されたと結論づけた。しかし、一部の被験者では、投与する

前の期間（14 日前または 21 日前と投与開始時点との間）に、湿疹の程度（手掌の小水疱の数）に著しい変動があったことに留意する必要がある（参照 107）。

ニッケル 5 mg をカプセルで 6 週間（1 回/週）経口投与後（参照 108）、及び硫酸ニッケル 0.1 mg を 3 年間（1 回/日）経口投与後（参照 109）に、ニッケルに対する減感作効果が報告されている。

ニッケルに対する接触アレルギーのある患者 8 人は、5 mg のニッケルを 8 週間（1 回/週）経口摂取後、皮膚病変が改善された（参照 110）。ニッケルに敏感な女性 25 人に、2.24 mg のニッケルで 1 回惹起後、0.01～0.04 mg/kg 体重/日の用量で 3 か月間にわたり硫酸ニッケル水溶液を与えた。18 人が惹起の後に発赤を生じたが、その後の延長投与期間中に発赤を生じたのは 17 人中 3 人だけであった（参照 111）。また、ニッケル水溶液の量を増加（0.01～0.03 mg Ni/kg 体重/日）して、ニッケルに敏感な女性 8 人に最高 178 日間経口投与した。すべての被験者において、1 か月後に手湿疹の著しい改善が認められた（参照 112）。

一方、硫酸ニッケルの経口投与により手の湿疹の悪化をもたらす可能性について、1975 年以降、種々の検討が行われ、さまざまな結果が報告されている。2 研究が 0.6 mg Ni の単回経口投与で接触皮膚炎の悪化、1 研究が 0.5 mg Ni の 2 回経口投与（週 1 回）で接触皮膚炎の悪化を示した（参照 9）。

パッチテストを実施したニッケルに敏感な 40 人（各投与群 10 人）に、ニッケル 0、0.3、1.0、4.0 mg Ni（硫酸ニッケル 0、0.0043、0.014、0.057 mg/kg 体重）を 1 か月間経口投与（カプセル）したところ、それぞれ 1/10、4/10、7/10 の皮膚炎がみられた。0、4.0 mg Ni を投与した対照の健常者 20 人には皮膚反応はみられなかった（参照 113）。

空腹状態の被験者（ニッケル皮膚炎女性 20 人）にニッケル（^{61}Ni（12 μg Ni/kg 体重））を 48 時間（4 時間毎）飲水投与したところ、手の湿疹の悪化（20 人中 9 人）や丘疹の拡大（20 人中 3 人）がみられた（参照 18）。この用量は、ニッケルに敏感な患者に硫酸ニッケル 4.48 mg（1 mg Ni（17 μg Ni/kg 体重））を経口投与（カプセル）した際、10 人中 2 人において以前にパッチテストを行った部位に皮膚炎による発赤が生じた用量（参照 114）と同レベルであった。用量 12 μg Ni/kg 体重は、空腹患者への急性 LOAEL であると考えられる。反復曝露の LOAEL はこれよりも低値と考えられるが、食事に混ぜて摂取するとニッケルイオンの吸収が低下するため、絶食していない患者の LOAEL はおそらく 12 μg Ni/kg 体重よりも高値と考えられる（参照 3）。

Nielsen ら（参照 18）の検討から、WHO 及び EU のリスク評価は、LOAEL を 12 μg Ni/kg 体重とした（参照 3,9）。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer (IARC)

IARC は、ニッケル及びニッケル化合物の発がん性の証拠を次のように判定した（参照 7）。

対象物質	判定
硫酸ニッケル、ニッケル精錬業における硫化ニッケルと酸化ニッケルとの組み合わせ	ヒトにおける発がん性の証拠は十分
金属ニッケル、ニッケル合金	ヒトにおける発がん性の証拠は不十分
金属ニッケル、酸化ニッケル、水酸化ニッケル、結晶性硫化ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は十分
ニッケル合金、ニッケロセン*、ニッケルカルボニル、ニッケル塩類、ヒ化ニッケル、アンチモン化ニッケル、セレン化ニッケル、テルル化ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は限られている
三酸化ニッケル、無定形硫化ニッケル、チタン酸ニッケル	実験動物における発がん性の証拠は不十分

注*）ビス(η−シクロペンタジエニル)ニッケル(Ⅱ)

作業部会は、「ニッケル化合物は標的細胞の対象部位においてニッケルイオンが生成される可能性が高い」という基本的な考え方により、疫学研究、実験動物での発がん性試験、他の関連するデータを組み合わせた結果に基づいて、グループとしてのニッケル化合物について下記のような総合評価をした。

●ニッケル化合物

グループ 1（ヒトに対して発がん性がある；carcinogenic to humans）

●金属ニッケル

グループ 2B（ヒトに対して発がん性の可能性がある；possibly carcinogenic to humans）

ニッケル及びニッケル化合物の動物発がん性試験は次の通り報告されている。

試験物質	動物種	投与経路	試験結果
酸化ニッケル	マウス、ラット	筋肉内	局所肉腫誘発
	ラット	腹腔内	局所肉腫誘発
水酸化ニッケル	ラット	筋肉内	局所肉腫誘発
硫化ニッケル（結晶性）	ラット	筋肉内	局所腫瘍誘発
（無定形）	ラット	筋肉内	局所腫瘍なし
亜硫化ニッケル	マウス	皮下	肉腫誘発
	ラット	皮下	横紋筋肉腫、線維性組織球腫の誘発
硫酸ニッケル	ラット	筋肉内（反復）	局所腫瘍なし
	ラット	腹腔内	悪性腫瘍誘発
ニッケルカルボニル	ラット	静脈内	数器官に腫瘍を誘発
金属ニッケル	ラット、ハムスター	筋肉内（粉末）	肉腫誘発
	ラット	皮下埋め込み(ペレット)	肉腫誘発
	ラット	腹腔内	がん及び肉腫誘発
ニッケル合金	ラット	筋肉内（Fe-Ni 合金）	局所腫瘍なし
	ラット	腹腔内（合金粉末 2 種）	悪性腫瘍誘発

	ラット	皮下埋め込み（合金ペレット１種）	肉腫誘発

（２）Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 4）及び第 3 版根拠文書（参照 3）

①　第 3 版（参照 4）

空腹時のヒトにおける経口投与による皮膚への影響をもとにした LOAEL 12 μg Ni/kg（参照 18）を許容一日摂取量（TDI）とした。体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定し、飲料水に対して TDI の 20%を割り当てれば、ガイドライン値は 70 μg Ni/L となる。

〔追記〕

・ガイドライン値は急性 LOAEL の値に近いが、LOAEL は飲料水からの総曝露量に基づいており、また、空腹時の胃における飲料水からの吸収率は食物からの吸収率の 10～40 倍である。従って、絶食させた患者の空腹時の胃に対して飲料水を用いた試験から経口投与の総許容摂取量を求めることは、安全側を想定したものと考えることができる。

・ラットの二世代生殖発生毒性試験（参照 9,10,48）から一般毒性値 130 μg Ni/L が決定される。しかし、この値は経口摂取により湿疹反応を引き起こすニッケルに敏感なヒトに対する保護としては十分でない可能性がある。

●毒性学的レビュー

IARC では、吸入したニッケル化合物はヒトに対して発がん性を有しており（グループ 1）、また、金属ニッケルは発がん性を有している可能性がある（グループ 2B）と結論付けた。しかし、ニッケルの経口曝露による発がんリスクについては証拠がない。適正に実施されたラットの強制経口投与による二世代生殖発生毒性試験（参照 9,10,48）では、全てのエンドポイント（雌雄の生殖機能、児動物の成長・発達、着床後/周産期死亡率を含む）で親動物または児動物に明確な NOAEL が観察されている。アレルギー性接触皮膚炎は一般のヒトで最もよくみられるニッケルの影響である。

●ガイドライン策定の歴史的経緯

ニッケルについては、1957 年、1963 年及び 1971 年の WHO 国際飲料水基準には記載がなかった。1984 年の初版飲料水水質ガイドラインでは、利用可能な毒性データから見て、飲料水中のニッケルについてのガイドライン値を設定する必要はないと結論された。1993 年の同ガイドライン第 2 版では、ニッケルに対し感受性が高い人々を十分に保護可能な値として、健康に基づくニッケルのガイドライン値 0.02 mg Ni/L が導出された。利用可能なデータに基づく限り、この値は、ニッケルに対し感受性が高い人々を十分に保護可能な値であると考えられたため、1998 年の同ガイドライン第 2 版追補でもこの値が維持された。ただし、このガイドライン値

は、周産期死亡率に及ぼす影響レベルが不確実であるため暫定とされた。この値は第 3 版に持ち越された。

② 第 3 版根拠文書（参照 3）

適正に実施されたラットの二世生殖発生毒性代試験において、NOAEL 2.2 mg Ni/kg 体重/日が、着床後／周産期死亡率を含む全てエンドポイントから求められる（参照 3,9,47）。不確実性係数 100（種差 10、個体差 10）を適用すると、TDI は 22 μg Ni/kg 体重/日となる。また、体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定し、飲料水に対して安全側の値として TDI の 20%を割り当てると、一般毒性値（general toxicity value）は 130 μg Ni/L（端数処理値）となる。ただし、食物からの曝露は中程度であり、飲料水からの曝露に対してより大きな値を割り当てることが可能であることがデータに示されている。留意すべき点は、この一般毒性値は不確実性が小さく再現性の良い生殖発生毒性試験に基づいているため、ニッケルに対する以前の暫定的なガイドライン値[2]（0.02 mg Ni/L）よりも値が大きいことである。

しかし、この一般毒性値は、ニッケルに対して感受性が高く、十分に高い用量のニッケルを経口摂取すると湿疹が現れるヒトに対しての保護には十分でない可能性がある。従って、飲料水中のニッケルに対するガイドライン値を、空腹時のヒトにおける経口投与による皮膚への影響をもとにした LOAEL（12 μg Ni/kg 体重）から求める（参照 18）。この試験では、ニッケルは飲料水中の濃度、あるいは胃の中に食物がある状態（この場合には、吸収がかなり低下すると考えられる）で通常起こりうる値よりもかなり高い濃度で単回投与された。この 12 μg Ni/kg 体重という LOAEL は感受性の高いヒト集団に基づく値であるため、TDI を求めるために不確実係数を考慮する必要はない。

〔参考〕

体重 60 kg の成人が 1 日 2 L の水を飲むと仮定し、飲料水に対して全 1 日摂取量の 20%を割り当てれば、ガイドライン値は 70 μg/L（端数処理値）となる。この値は、ニッケルに敏感なヒト、すなわちリスクのある集団を保護すると考えられる。この値は急性 LOAEL の値に近いが、急性 LOAEL がニッケルへの総曝露量に基づいているのに対し、本試験ではニッケルは飲料水に由来しており、また、空腹時の胃における飲料水由来のニッケルの吸収率は食物からの吸収率の 10～40 倍である。従って、絶食させた患者の空腹時の胃に対して飲料水を用いた試験から経口投与の

[2] ラットの 2 年間混餌投与試験結果（参照 39）に基づき、臓器相対重量に影響が認められなかった用量 5 mg Ni/kg 体重/日を NOAEL として不確実係数 1,000（種差及び個人差に 100、長期毒性と生殖への影響に関するデータが不足していること、及び混餌摂取の吸収よりも空腹時の飲料水摂取の吸収が高いことについて 10）を適用して TDI を 5 μg Ni/kg 体重/日とした（参照 115）。
〔参考〕
TDI の飲料水の寄与率を 10%、体重 60 kg の成人の 1 日の飲水量を 2 L としてガイドライン値は 0.02 mg Ni/L（端数処理値）と設定されている。この値は周産期死亡について不確定であることから暫定値と考える。

総許容摂取量を求めることは、安全側を想定したものと考えることができる。

（４）米国環境保護庁（US EPA）
Integrated Risk Information System（IRIS）

EPA／IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口参照用量（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している。

① 経口 RfD（参照 5）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数(MF)	参照用量（RfD）
体重及び臓器重量減少 （ラット 2 年間混餌投与試験：参照 39）	NOAEL: 5 mg Ni/kg 体重/日（飼料中濃度 100 ppm） LOAEL: 50 mg Ni/kg 体重/日（飼料中濃度 1,000 ppm）	300 **	1	2×10^{-2} mg Ni/kg 体重/日

*ラットの摂餌量から飼料中濃度 1 ppm = 0.05 mg Ni/kg 体重/日と換算.

**種差 10×ヒト感受性集団の保護 10×生殖試験（参照 39,49,116）が不十分なことによる 3。

RTI（Research Triangle Institute）（参照 49）の検討では、妊娠及び F_{1b} の生後発育の期間、温度が通常より 10 度 F 高く、この期間の生殖毒性評価を不可能にした。Ambrose ら（参照 39）の検討では、対照群の児動物より小さなサイズと数の使用という統計学的手法、Smith ら（参照 116）の検討にも統計分析に問題があった。

② 発がん性（参照 5）

EPA は、可溶性ニッケル塩としてのヒト発がん性の評価は行っていない。しかし、ニッケル精錬粉塵や特定のニッケル化合物（ニッケルカルボニルや亜硫化ニッケル等）は評価がされている。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）

毒性に関する新たな知見の追加はないことから、以下の平成 10 年の専門委員会の評価を維持することが妥当である。

（１）毒性に係る評価

WHO（1993）

ラットを用いた硫酸ニッケルの 2 年間混餌投与〔Ambrose ら（1976)〕による試験において、臓器重量の変化が認められたことから NOAEL は 5 mg/kg/day。不確実係数は種内差及び種間差に対して 100 とし、適切な長期毒性試験及び繁殖性試験が行われていないこと及び経口摂取による発がん性の可能性についてのデータが不足していることなどからさらに不確実係数を 10 として合わせて 1000。TDI は 0.005 mg/kg/day。

監視項目設定時の評価(1992)

上述のラットを用いた試験から NOAEL は 5 mg/kg/day。不確実係数は 1000 とし、TDI は 0.005 mg/kg/day。

WHO（1998）

・限られたラットを用いた複数の試験の結果からは、NOAEL はおおむね 5 mg/kg/day となる。

・最近行われたラットを用いた塩化ニッケルの飲水投与での２世代繁殖試験〔Smith ら(1993)〕において第２回出産時の新生仔の死亡率の増加が認められたことから LOAEL1.3 mg/kg/day が求められているが、第１回目出産時の LOAEL が 31.6 mg/kg/day である。第１回目出産時と第２回目出産時でばらつきがあることから確たる結論を本試験から導くことは困難である。

・また、もっと不十分な試験であるが、ラットを用いた塩化ニッケルの飲水投与での２世代繁殖試験〔Velazquez & Poirer(1994),ATSDR(1997)〕から NOAEL 7 mg/kg/day が求められている。

（２）発がん性評価にかかる情報

金属ニッケルは Group2B に、ニッケル化合物は Group1(IARC, 1990)に分類されている。経口摂取による発がん性の知見はない。

WHO の GDWQ（第 2 版追補）ではヒトにおける発がん性について以下のように評価されている。

ニッケルのヒトへの影響については International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man(ICNCM)において、職業上ニッケルに暴露される集団に対する調査の解析が行われている。職業上、高濃度の硫酸ニッケル、酸化ニッケルに暴露されると肺、鼻腔のがんの原因となることがわかっている。金属ニッケルとがんの間には関係はない。溶解ニッケルの暴露によりがんのリスクは増大し、またこの暴露は溶解性の低いニッケル化合物の暴露によるリスクも増大させるかもしれない。職業上暴露を受ける場合以外でニッケル化合物により肺、鼻のがんが生じるという明白な証拠はないと ICNCM は結論している。（WHO,1998）

上記知見に基づく平成 10 年専門委員会の評価

・ラットを用いた２年間混餌投与試験〔Ambrose ら(1976)〕から NOAEL は 5 mg/kg/day が求められている。ただし、本試験は、死亡率が高く、その原因も不明である。また、本試験では死亡率が高いことから発がん性は評価できない。

・ラットを用いた２世代繁殖試験〔Smith ら(1993)〕から LOAEL1.3 mg/kg/day が求められているが、第１回目出産時と第２回目出産時の毒性発現用量が著しく異なる。また、同様の試験条件下で行われた２世代繁殖試験〔Price ら(1988)〕から NOAEL 7 mg/kg/day が求められているが、試験条件に問題がある。これらの試験の適性を現時点で判断することはできない。

以上から、長期毒性試験及び２世代繁殖試験ともに TDI を算出するには不十分な

状況にあるが、Ambrose らの長期毒性試験の結果に基づき、不確実係数は種内差及び種間差に対して 100 とし、1 年以降の高死亡率に対してさらに不確実係数を 10 として合わせて 1000 とし、暫定的な TDI を 0.005 mg/kg/day とする。

３．曝露状況（参照 118）

平成 19 年度水道統計におけるニッケルの水道水の検出状況（表 19）は、原水において、最高検出値は、水道法水質管理目標値（0.01 mg/L）の 100%超過が 4 箇所であった。検出値が目標値の 10%超過～80%以下が 121 箇所みられたが、それ以外は大部分の箇所で（1,392/1,517 地点）で 10%以下であった。

一方、浄水においては、最高検出値は、水質管理目標値の 50%超過～60%以下で 2 箇所みられた。検出値が目標値の 10%超過～50%以下が 59 箇所みられたが、それ以外は大部分の箇所（1,704/1,765 地点）で水質管理目標値の 10%以下であった。

表 18　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 118）

			基準値に対する度数分布表										
浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	10%以下 ～ 0.001 (mg/L)	10%超過 20%以下 ～ 0.002 (mg/L)	20%超過 30%以下 ～ 0.003 (mg/L)	30%超過 40%以下 ～ 0.004 (mg/L)	40%超過 50%以下 ～ 0.005 (mg/L)	50%超過 60%以下 ～ 0.006 (mg/L)	60%超過 70%以下 ～ 0.007 (mg/L)	70%超過 80%以下 ～ 0.008 (mg/L)	80%超過 90%以下 ～ 0.009 (mg/L)	90%超過 100%以下 ～ 0.010 (mg/L)	100%超過 0.011 (mg/L) ～
原水	全体	1,517	1,392	60	24	15	14	4	2	2	0	0	4
	表流水	466	400	36	15	8	3	0	0	2	0	0	2
	ダム湖沼	153	138	8	1	1	2	1	1	0	0	0	1
	地下水	728	690	13	8	5	8	3	1	0	0	0	0
	その他	170	164	3	0	1	1	0	0	0	0	0	1
浄水	全体	1,765	1,704	47	8	1	3	2	0	0	0	0	0
	表流水	404	379	21	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	130	128	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	地下水	832	805	18	4	0	3	2	0	0	0	0	0
	その他	399	392	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0

（平成 19 年度調査結果）

Ⅲ．調査結果のまとめ

ニッケルへの経口曝露によるヒトの健康影響については、急性曝露の影響や皮膚刺激性・過敏性についての知見はあるが、それ以外の知見は得られていない。一般のヒ

トで最もよくみられるニッケルの影響はアレルギー性接触皮膚炎である。

ニッケル化合物のうち、経口摂取の対象となる水溶性ニッケル化合物の遺伝毒性に関しては、*in vitro* において各種の細胞（マウス細胞、CHO 細胞、ヒト末梢リンパ球等）を用いた DNA 損傷試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験で陽性と報告されており、*in vivo* における小核試験では陰性と陽性の結果が報告されている。水溶性のニッケル化合物は染色体異常を誘発する可能性を否定できない。

発がん性に関しては、IARC により、ニッケル化合物はヒトに対して発がん性を有しており（グループ 1）、また、金属ニッケルは発がん性を有している可能性がある（グループ 2B）と分類されている。しかし、これは吸入曝露によるものであり、ニッケルの経口曝露による発がんリスクについては証拠がない。以上のことから、経口曝露での発がん性については現時点では判断できないと考えられ、非発がん影響に基づき耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

ニッケルについては実験動物に対する慢性毒性試験、二世代生殖発生毒性試験が行われており、いずれの試験でも NOAEL が得られている。

ラットにおける硫酸ニッケル六水和物水溶液の 104 週間（1 回/日）強制経口投与試験では、有意な用量依存的な体重増加抑制および生存率の減少に基づき、NOAEL はニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日と判断された。この NOAEL に不確実係数 100（種差、個体差各 10）を適用し、TDI はニッケルとして 0.022 mg/kg 体重/日と試算される。

ラットにおける硫酸ニッケル六水和物の強制経口投与による二世代生殖発生毒性試験では、最高用量（ニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日群）で、雌雄生殖器官、生殖行動、出生児の成長・発達、着床後/周産期死亡率への有意な影響はみられず、NOAEL はニッケルとして 2.2 mg/kg 体重/日と判断された。この NOAEL に不確実係数 100（種差、個体差各 10）を適用し、TDI はニッケルとして 0.022 mg/kg 体重/日と試算される。

一方、空腹状態の被験者（ニッケル皮膚炎女性 20 人）に対してニッケル（^{61}Ni（ニッケルとして 12 μg/kg 体重））を飲水投与し、手の湿疹の悪化や丘疹の拡大を調べた試験では、手の湿疹の悪化が 20 人中 9 人、丘疹の拡大が 20 人中 3 人に見られ、LOAEL はニッケルとして 12 μg /kg 体重と判断された。

上述の、実験動物に対する慢性毒性試験、二世代生殖発生毒性試験から得られた NOAEL に基づく TDI は、ニッケルに対して感受性が高く、十分に高い用量のニッケルを経口摂取すると湿疹が現れるヒトに対しての保護には十分でない可能性がある。従って、空腹時のヒトへの飲水投与による皮膚への影響に基づく LOAEL（ニッケルとして 12 μg/kg 体重）をもとに TDI を試算することとした。この値は、48 時間にわたり低ニッケル食を与えられた空腹の患者での急性 LOAEL であり、反復曝露の LOAEL はこれよりも低い可能性があるが、絶食していない患者（胃の中に食物がある状態）では吸収がかなり低下すると考えられるため、その場合の LOAEL は、空腹時にニッケル曝露したこの試験の LOAEL よりもおそらく高いと考えられる。また、飲料水からの摂取のみに基づいて TDI を試算することにより、安全側の数値が得られ

ると考えられる。さらに、この 12 μg/kg 体重という LOAEL は感受性の高いヒト集団に基づく値であるため、不確実係数を考慮する必要はないと判断し、TDI をニッケルとして 12 μg/kg 体重/日と試算した。

表 19　各試験における NOAEL 等

番号	動物種･系統･性･動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg Ni/kg 体重/日）	LOAEL（mg Ni/kg 体重/日）	備考
亜①	ラット O.S.U. brown 系 6	離乳直後から 6 週間混餌投与	体重増加量減少、ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ量減少、血漿 ALP 減少(25-)	5	25	酢酸ﾆｯｹﾙ 本報告での判断
②	ラット SD 系 8	13 週間飲水投与	体重減少(22.4)、肝臓の絶対・相対重量の減少(11.2-)、リンパ球の誘導(4.5)	4.5[U]	11.2[U]	硫酸ﾆｯｹﾙ
③	ラット F344 系 雌雄 10	90 日間強制経口投与	流涎、活動低下(33)、雌の体重増加抑制(11-)、雄の体重増加抑制(7-)		7(雄) 11(雌) [U]	硫酸ﾆｯｹﾙ
④	ラット CD 系 雌雄 30	90 日間強制経口投与	雌雄;昏睡、運動失調、不規則呼吸、体温低下、流涎、毛先端脱色(100) 雄;体重及び飼料消費減少、腎臓･肝臓･脾臓の重量減少(35-) 雌;体重減少、右腎臓重量の減少(35-)	5[F] 1.2[T]	35[F] 8.6[T]	塩化ﾆｯｹﾙ
⑤	ラット Wistar 系 雄雌 20	6 か月間飲水投与	腎相対重量増加、尿中アルブミン量増加(雌,7.6)		7.6 [U]	硫酸ﾆｯｹﾙ
慢⑥	ラット Wistar 系 雄雌 25	2 年間混餌投与	成長抑制(50-)、肝相対重量減少･心相対重量増加(雌 50-)	5[W] 10[U]	100[U]	硫酸ﾆｯｹﾙ WHO(1993)の根拠データ

⑦	ラット Fischer 系 雌雄 60	104 週間強制経口投与	雄;有意な用量依存的体重増加抑制(6.7-)、用量依存的体重増加抑制(2.2-) 雌;有意な用量依存的体重増加抑制及び生存率減少(6.7-)、用量依存的体重増加抑制及び生存率減少(2.2-)	2.2[U]	6.7[U]	硫酸ニッケル 僅かな体重増加抑制及び雌の生存率減少から判断した NOAEL には不確実さが残る[U]
⑧	イヌ ビーグル 雄雌 3	2 年間混餌投与	体重増加抑制、摂餌量減少、腎臓・肝臓相対重量増加、肺の病理学的変化(62.5)	25[W] 75[U]	188[U]	硫酸ニッケル
免 ⑨	マウス B6C3F_1 系 雌 10	180 日間飲水投与	骨髄細胞質の減少、ヒツジ赤血球のプラーク形成細胞反応低下(108-)、用量依存的骨髄増殖反応低下、胸腺皮質サイズの減少(44-)		44[W,U] 25[U]	硫酸ニッケル 25; 硫酸ニッケル六水和物と仮定した換算値[U]
生 ⑩	ラット 雄雌 8	一世代生殖発生毒性;強制経口投与	親動物の生殖に関する影響なし。一腹あたりの平均出生児数の減少(16.8)、児動物の着床後～周産期死亡率の上昇(2.2-、6.7-で有意)		2.2[U] (児動物)	硫酸ニッケル
⑪	ラット 雄雌	二世代生殖発生毒性;交配～妊娠～F_1離乳時まで:親動物 P に経口投与、F_1離乳後:F_2 離乳まで F_1 に経口投与	雌雄生殖器官、生殖行動、出生児の成長・発達への影響なし(2.2)、F_1の着床後/周産期死亡率の高値(1.1)	2.2[A]（親動物、児動物) 1.1[U] (発生)		硫酸ニッケル

⑫	ラット CD 系 雄雌 30	二世代飲水投与;P_0 の交配前 90 日から F_1 世代まで	母動物体重･肝重量の変化、一腹あたり生存児数減少、児動物の体重低下、新生児死亡率増加(52)、F_1 の 3-7 週齢での用量依存的死亡率増加(31-)、F_1 交配での用量依存的一腹あたり生存児数減少・一腹あたり死亡率増加（高用量群のみ有意）	7[W]		塩化ﾆｯｹﾙ 飼育室温湿度逸脱のため Ni の影響判断は困難(W)
⑬	ラット LE 系 雌 34	二世代;交配前 11 週間～2 回の妊娠期間(G_1,G_2)・2 回の授乳期間(L_1,L_2)飲水投与	母動物飲水量減少、摂餌量増加(31.6)、G_1 の母動物体重増加抑制(6.8-)、雄児動物の体重増加抑制(6.8 のみ)、L_1(31.6)･L_2(1.3,31.6)の一腹あたり死亡児割合増加、L2 一腹あたり死亡児数増加(1.3-)		1.3[A]	塩化ﾆｯｹﾙ
⑭	ラット Wistar 系 雄雌 30	三世代混餌投与;11 週間混餌投与し、同じ投与量群の雌雄で連続 7 日間、3 クール(計 21 日)の交配	離乳直後動物(全ての世代)の体重減少(50)	40[U] (親動物)		硫酸ﾆｯｹﾙ 投与量は推定値[U]
⑮	ラット LE 系 雄雌 5	三世代飲水投与	各世代の同腹児数のわずかな減少(0.2)		0.2	水溶性ﾆｯｹﾙ塩
急⑯	ヒト 皮膚炎女性 20	飲水投与	手の湿疹の悪化（20 人中 9 人）、丘疹の拡大（20 人中 3 人）		0.012 [W,U]	

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、生：生殖・発生毒性試験、免：免疫毒性試験
[A]：著者、[W]：WHO、[U]：EU-RAR、[F]：US EPA/IRIS、[T]：ATSDR、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000

3 WHO: World Health Organization. Nickel in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/55. 2005

4 WHO:World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, First addendum to Third edition. Vol.1, 2006

5 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Nickel, soluble salts; CASRN Various , Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 12/01/1996, Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 08/01/1994.Available online at http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0271.htm 1998

6 ATSDR Toxicological profile for nickel. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. August 2005.

7 IARC International Agency for Research on Cancer: Nickel and nickel compounds. Lyon, 1990; (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 49 Chromium, nickel and welding.).

8 WHO IPCS International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 108. Nickel. 1991

9 EU (2005) Nickel Sulphate risk assessment. Draft, November 2005. Prepared by the Danish Environmental Protection Agency for the European Union.

10 化学物質評価研究機構: 化学物質の初期リスク評価書 Ver.1.0 No.115 ニッケル化合物 2008 年 7 月

11 Tallkvist J, Wing AM, Tjälve H: Enhanced intestinal nickel absorption in iron-deficient rats. Pharmacology & toxicology 1994;75:244-249

12 Foulkes EC, McMullen DM: On the mechanism of nickel absorption in the rat jejunum. Toxicology 1986;38:35-42

13 Whanger PD: Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral contents in rats. Toxicology and applied pharmacology 1973;25:323-331

14 Sarkar B: Nickel metabolism. In: Sunderman FW Jr, ed. Nickel in the human environmen Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1984;pp.367-384 (IARC Scientific Publications No. 53)

15 Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y: Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration. Biological trace element research. 1995;49:43-52

16 Sunderman FW Jr, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM, Creason J : Nickel absorption and kinetics in human volunteers. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 1989;191:5-11

17 Solomons NW, Viteri F, Shuler TR, Nielsen FH: Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemicallydefined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. The Journal of nutrition 1982;112:39-50

18 Nielsen GD, Soderberg U, Jorgensen PJ, Templeton DM, Rasmussen SN, Andersen KE et al.: Absorption and retention of nickel from drinking water in relation to food intake and nickel sensitivity. Toxicology and Applied Pharmacology 1999;154(1): 67-75.

19 McNeely MD, Nechay MW, Sunderman FW Jr: Measurements of nickel in serum and urine as indices of environmental exposure to nickel. Clinical chemistry 1972;18:992-995

20 Casey CE, Robinson MF: Copper, manganese, zinc, nickel, cadmium and lead in human foetal tissues. Br J Nutr 1978;39:639-646

21 Nielsen GD, Andersen O, Jensen M: Toxicokinetics of nickel in mice studied with the gamma-emitting isotope 57Ni. Fundamental and applied toxicology 1993;21:236-243

22 Severa J, Vyskocil A, Fiala Z, Cizkova M: Distribution of nickel in body fluids and organs of rats chronically exposed to nickel sulphate. Human and experimental toxicology 1995;14:955-958

23 Sunderman FW Jr, Shen SK, Mitchell JM, Allpass PR, Damjanov I : Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. Toxicology and applied pharmacology1978;43:381-390

24 Dostal LA, Hopfer SM, Lin SM, Sunderman FW Jr: Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk. Toxicology and applied pharmacology 1989;101:220-231

25 Hopfer SM, Fay WP, Sunderman FW Jr: Serum nickel concentrations in hemodialysis patients with environmental exposure. Annals of clinical laboratory science 1989;19:161-167

26 Nixon DE, Moyer TP, Squillace DP, McCarthy JT: Determination of serum nickel by graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman-effect background correction: values in a normal population and a population undergoing dialysis. Analyst 1989;114:1671-1674

27 Templeton DM, Sunderman FW Jr, Herber RF: Tentative reference values for nickel concentrations in human serum, plasma, blood, and urine: evaluation according to the TRACY protocol. Sci Total Environ 1994;148:243-251

28 Marzouk A, Sunderman FW Jr: Biliary excretion of nickel in rats. Toxicology letters 1985;27:65- 71

29 Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O: Human nickel exposure and chemobiokinetics. In: Maibach HI, Menné T, eds. Nickel and the skin: immunology and toxicology. Boca Raton, FL, CRC Press, Inc. 1989;pp. 9-35

30 FDRL (1983): Acute oral LD50 study in rats. Study No.7702A submitted to NiPERA 1983. Food and Drug Research Laboratories. Inc. Waverly, N.Y., U.S.A.,

31 Obone E, Chakrabarti SK, Bai C, Malick MA, Lamontagne L, Subramanian KS: Toxicity and bioaccumulation of nickel sulfate in Sprague-Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure. Journal of Toxicology and Environmental Health A 1999;57(6):379-401.

32 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: A Range-finding 90-day oral (gavage) toxicity study in F344 rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.6 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A. 2002

33 ABC (American Biogenics Corp.). 1986. Ninety-day gavage study in albino rats using nickel. Draft Final Report submitted to Research Triangle Institute, P.O. Box 12194, Research Triangle Park, NC 27709.

34 American Biogenics Corporation. 1988. Ninety day gavage study in albino rats using nickel. Final report submitted to U.S. Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste. Submitted by Research Triangle Institute and American Biogenics Corporation.

35 Vyskocil A, Viau C, Cizková M: Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. Human & experimental toxicology 1994; 13:689-693

36 Aitio A: Nickel and nickel compounds. Stockholm, National Institute of Working Life, Nordic Council of Ministers, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 1995; 61pp. (Arbete och hälsa 26)

37 Sunderman FW Jr (1984) Carcinogenicity of nickel compounds in animals. In: Sunderman FW Jr, ed. Nickel in the human environment. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp127-142 (IARC Scientific Publications No. 53)

38 Rodriguez RE, Misra M, Diwan BA, Riggs CW, Kasprzak KS: Relative susceptibility of C57BL/6, (C57BL/6xC3H/He)F1, and C3H/He mice to acute toxicity and carcinogenicity of nickel subsulfide. Toxicology 1996;107:131-140

39 Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF, Hennigar GR Jr: Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs. Journal of food science and technology 1976;13:181-187

40 Rush, R.E.: ATwo-Year Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Fischer 344 Rats With Nickel Sulfate Hexahydrate, Study No. 3472.7. Final Report to NiPERA, July 1, 2005. Charles River Laboratories-Ohio

41 Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR: Oral carcinogenicity study with nickel sulfate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2007;224(2):126-137.

42 Schroeder HA, Mitchener M, Nason AP: Life-term effects of nickel in rats: survival, tumors, interactions with trace elements and tissue levels. The Journal of nutrition 1974;104:239-243

43 Goodman JE, Prueitt RL, Dodge DG, Thakali S: Carcinogenicity assessment of water-soluble nickel compounds. Crit Rev Toxicol. 2009;39(5):365-417.

44 Sikora J, Zeromski J: The effects of nickel compounds on mitogen dependent human lymphocyte stimulation. International Journal of Immunopathology and Pharmacology 1995;8:79-85.

45 Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL et al.: Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. Journal of toxicology and environmental health 1988;24:356-372

46 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: An oral (gavage) 1-generation reproduction study of nickel sulfate hexahydrate in rats. Study No. 3472.1 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A. 2000

47 SLI, Springborn Laboratories, Inc.: An oral (gavage) two-generation reproduction study in Sprague-Dawley rats with nickel sulfate hexahydrate. Study No. 3472.2 carried out for NiPERA. Spencerville, Ohio, U.S.A. 2000

48 RTI,Research Triangle Institute: Two-generation reproduction and fertility study of nickel chloride administered to CD rats in the drinking water: Fertility and reproductive performance of the F1 generation. Final study report (III of III). Research Triangle Park, NC: Office of Solid Waste Management, U.S. Environmental Protection Agency. 1988

49 Velazquez SF, Poirer KA: Problematic risk assessments for drinking water contaminants: selenium, aldicarb, and nickel. In: Wang RGM, ed. Water contamination and health. Integration of exposure assessment, toxicology, and risk assessment. New York, NY, Dekker, 1994;pp. 467-495 (Environmental Science and Pollution Control Series, Vol. 9)

50 Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA, Kimmel GL: Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. Environmental research 1993;61:200-211

51 Schroeder HA, Mitchener M: Toxic effects of trace elements on the reproduction of mice and rats. Archives of environmental health 1971;23:102-106

52 Jacquet P, Mayence A: Application of the in vitro embryo culture to the study of the mutagenic effects of nickel in male germ cells. Toxicology letters 1982;11:193-197

53 Rossman TG: Metal mutagenesis. In: Goyer RA, Cherian MG, eds. Toxicology of metals. Berlin, Springer-Verlag, 1994;pp. 373-406.

54 Lynn S, Yew FH, Hwang JW, Tseng MJ, Jan KY: Glutathione can rescue the inhibitory effects of nickel on DNA ligation and repair synthesis. Carcinogenesis 1994;15:2811-2816

55 TERA: Toxicological review of soluble nickel salts. Research Triangle Park, NC, Toxicology, Excellence for Risk Assessment. (http://www.tera.org/vera/ni%20main%20text.pdf), 1999

56 Arlauskas A, Baker RS, Bonin AM, et al.: Mutagenicity of metal ions in bacteria. Environ Res. 1985;36:379-388.

57 Green MHL, Muriel WJ, Bridges BA.: Use of simplified fluctuation test to detect low levels of mutagens. Mutat Res. 1976; 38:33-42.

58 Singh I.: Induction of gene conversion and reverse mutation by manganese sulphate and nickel sulphate in Saccharomyces cerevisiae. Mutat Res. 1984;137:47-49.

59 Hsie AW, Johnson NP, Couch DB, et al.: Quantitative mammalian cell mutagenesis and a preliminary study of the mutagenic potential of metallic compounds. In: Kharasch N, ed. Trace metals in health and disease. New York, NY: Raven Press, 1979;55-69.

60 Amacher DE, Paillet SC.: Induction of trifluorothymidine resistant mutants by metal ions in L5178Y/TK+/- cells. Mutat Res. 1980;78:279-288.

61 Hartwig A, Beyersmann D.: Enhancement of UV-induced mutagenesis and sister-chromatid exchanges by nickel ions in V79 cells: Evidence for inhibition of DNA repair. Mutat Res. 1989;217:65-73.

62 Miyaki M, Akamatsu N, Ono T, Koyama H.: Mutagenicity of metal cations in cultured cells from Chinese hamster. Mutat Res. 1979;68:259-263.

63 Fletcher GG, Rossetto FE, Turnbull JD, Nieboer E.: Toxicity, uptake, and mutagenicity of particulate and soluble nickel compounds. Environ Health Perspect 102(suppl 3) 1994;69-79.

64 McGregor DB, Brown A, Cattanch P, Edwards I, McBride D, Riach C et al.: Responses of the L5178Y TK+/TK- mouse lymphoma cell forward mutation assay. III. 72 coded chemicals. Environ Mol Mutagen. 1988;12:85-154.

65 Larramendy ML, Popescu NC, DiPaolo JA.: Induction by inorganic metal salts of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in human and Syrian hamster cell strands. Environ Mutagen. 1981;3:597-606.

66 Lechner JF, Tokiwa T, McClendon IA, Haugen A.: Effects of nickel sulfate on growth and differentiation of normal human bronchial epithelial cells. Carcinogenesis. 1984;5:1697-1703

67 Sen P. and Costa M.: Induction of chromosomal damage in Chinese hamster ovary cells by soluble and particulate nickel compounds: preferential fragmentation of the

heterochromatic long arm of the X-chromosome by carcinogenic crystalline NiS particles. Cancer Res. 1985;45:2320-2325

68 Sen P, Conway K, Costa M.: Comparison of the localization of chromosome damage induced by calcium chromate and nickel compounds. Cancer Res. 1987;47:2142-2147.

69 Andersen O.: Effects of coal combustion products and metal compounds on sister chromatid exchange (SCE) in a macrophage cell line. Environ Health Perspect. 1983;47:239-253.

70 Ohno H, Hanaoka F, Yamada M.: Inducibility of sister chromatid exchanges by heavy metal ions. Mutat Res. 1982; 104:141-145.

71 Wulf HC.: Sister chromatid exchanges in human lymphocytes exposed to nickel and lead. Dan Med Bull. 1980;27:40-42.

72 Pool-Zobel BL, Lotzmann N, Knoll M, Kuchenmeister F, Lambertz R, Leucht U et al: Detection of genotoxic effects in human gastric and nasal mucosa cells isolated from biopsy samples. Environ and Mol Mutagen. 1994;24:23-45.

73 Wozniak K, Blasiak J.: Free radicals-mediated induction of oxidized DNA bases and DNA-protein cross-links by nickel chloride. Mutat Res. 2002;514(1-2):233-243.

74 Chin YE, Snow ET, Christie NT.: The stimulatory effect of nickel chloride on DNA replication in human HeLa cells and Escherichia coli. Carcinogenesis. 1994;15(5):1013-1016.

75 Hamilton-Koch W, Snyder RD, Lavelle JM.: Metal-induced DNA damage and repair in human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells. Chem Biol Interact. 1986;59:17-28.

76 Miura T, Patierno SR, Sakuramoto T.: Morphological and neoplastic transformation of C3H/10t1/2 Cl 8 mouse embryo cells by insoluble carcinogenic nickel compounds. Environ Mol Mutagen. 1989;14:65-78.

77 DiPaolo JA, Casto BC.: Quantitative studies of in vitro morphological transformation of Syrian hamster cells by inorganic metal salts. Cancer Res. 1979;39:1008-1013.

78 Costa M, Heck JD.: Specific nickel compounds as carcinogens. Trends Pharmacol Sci. 1982;3:408-410.

79 Biedermann K.A and Landolph JR:Induction of anchorage independence in human diploid foreskin fibroblasts by carcinogenic metal salts. Cancer Res. 1987;47:3815-3823.

80 Rodriguez-Arnaiz R, Ramos P.: Mutagenicity of nickel sulphate in Drosophila melanogaster. Mutat Res. 1986;170:115-117.

81 Ogawa HI, Shibahara T, Iwata H, Okada T, Tsuruta S, Kakimoto K.: Genotoxic activities in vivo of cobaltous chloride and other metal chlorides as assayed in the

Drosophila wing spot test. Mutat Res. 1994;320:133-140.

82 Rasmuson A.: Mutagenic effects of some water-soluble metal compounds in a somatic eye-color test system in Drosophila melanogaster. Mutat Res. 1985;157:157-162.

83 Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H.: Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A, and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS · MMS. Mutat Res. 1997;389:3-122.

84 Covance Laboratories, Inc.: In vivo rat micronucleus assay with nickel sulfate hexahydrate. Study Number 7454-100 submitted to NiPERA, 4. August, 2003. Vienna, Virginia: Covance Laboratories, Inc.

85 Oller AR, Erexson G: Lack of micronuclei formation in bone marrow of rats after repeated oral exposure to nickel sulfate hexahydrate. Mutat Res. 2007;626(1-2):102-110.

86 Mathur AK, Dikshith TSS, Lal MM, Tandon SK.: Distribution of nickel and cytogenetic changes in poisoned rats. Toxicology. 1978;10:105-113.

87 Chorvatovicova D: The effects of NiCl2, on the level of chromosome aberrations in Chinese hamster Chicetulus griseus. Biologica (Bratislava) 1983;38:1107-1112. (in Slovok wity English summary)

88 Dhir H, Agarwal K, Sharma A, Talukder G.: Modifying role of Phyllanthus emblica and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. Cancer Lett. 1991;59:9-18.

89 Deknudt GH, Leonard A.: Mutagenicity tests with nickel salts in the male mouse. Toxicology. 1982;25:289-292.

90 Amlacher E and Rudolph C: The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances (a nuclear DNA synthesis suppressive short term test). Arch Geschwulstforsch. 1981;51:605-610

91 Benson JM, March TH, Hahn FF, Seagrave, J.C., Divine, K.K. and Belinsky, S.A.: Final reportfor short-term inhalation study with nickel compounds. Study carried out for NiPERA by Inhalation Toxicology Laboratory, Lovelace Research Institute, Albuquerque, NM, USA. 2002

92 Danadevi K, Rozati R, Saleha Banu B, Grover P: In vivo genotoxic effect of nickel chloride in mice leukocytes using comet assay. Food Chem Toxicol. 2004;42(5):751-757.

93 Hui G and Sunderman FW Jr: Effects of nickel compounds on incorporation of [3H] thymidine into DNA in rat liver and kidney. Carcinogenesis 1980;1:297-304.

94 Stinson TJ, Jaw S, Jeffery EH and Plewa MJ: The relationship between nickel chloride-induced peroxidation and DNA strand breakage in rat liver. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1992;117:98-103.

95 Daldrup T, Haarhoff K, Szathmary SC：[Fatal nickel sulfate poisoning.] Beiträge zur Gerichtlichen Medizin, 1983;41:141-144 (in German with English summary).

96 Sunderman FW Jr, Dingle B, Hopfer SM, Swft T: Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. American journal of industrial medicine 1988;14:257-266

97 Webster JD, Parker TF, Alfrey AC, Smythe WR, Kubo H, Neal G et al.: Acute nickel intoxication by dialysis. Annals of internal medicine. 1980;92:631- 633

98 Nielsen NH, Menné T: Allergic contact sensitization in an unselected Danish population Acta Dermato Venereologica. 1992;72:456-460

99 Menné T, Christophersen J, Green A: Epidemiology of nickel dermatitis. In: Maibach HI, Menné T, eds. Nickel and the skin: immunology and toxicology. Boca Raton, FL, CRC Press, 1989;pp109-115

100 Fors R, Persson M, Bergström E, Stenlund H, Stymne B, Stenberg B: Nickel allergy--prevalence in a population of Swedish youths from patch test and questionnaire data. Contact Dermatitis. 2008;58(2):80-87.

101 Rietschel RL, Fowler JF, Warshaw EM, Belsito D, DeLeo VA, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Pratt M, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Zug KA: Detection of nickel sensitivity has increased in North American patch-test patients. Dermatitis. 2008 ;19(1):16-19.

102 Allenby CF, Goodwin BF: Influence of detergent washing powders on minimal eliciting patch test concentrations of nickel and chromium. Contact dermatitis. 1983;9:491-499

103 Veien NK, Menné T: Nickel contact allergy and nickel-restricted diet. Seminars in dermatology. 1990;9:197-205

104 Jordan WP, King SE：Nickel feeding in nickel-sensitive patients with hand eczema. Journal of the American Academy of Dermatology. 1979;1:506-508

105 Gawkrodger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JAA.: Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. British journal of dermatology. 1986;115:33-38

106 Hindsén M, Christensen OB, Möller H: Nickel levels in serum and urine in five different groups of eczema patients following oral ingestion of nickel. Acta Dermato Venereologica. 1994;74:176-178

107 Nielsen GD, Jepsen LV, Jorgensen PJ, Grandjean P, Brandrup F: Nickel-sensitive patients with vesicular hand eczema: oral challenge with a diet naturally high in nickel. British journal of dermatology. 1990;122:299-308

108 Sjöwall P, Christensen OB, Möller H：Oral hyposensitization in nickel allergy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1978;17:774-778

109 Panzani RC, Schiavino D, Nucera E, Pellegrino S, Fais G, Schinco G et al.: Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results International archives of allergy and applied immunology. 1995;107:251-254

110 Bagot M, Charue D, Flechet ML, Terki N, Toma A, Revuz J: Oral desensitization in nickel allergy induces a decrease in nickel-specific T-cells. European journal of dermatology. 1995;5:614-617

111 Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M: Nickel sensitivity: effects of prolonged oral intake of the element. Contact dermatitis. 1988;19:202-205

112 Santucci B, Mnna F, Cannistraci C, Cristaudo A, Capparella R, Bolasco A et al.: Serum and urine concentrations in nickel-sensitive patients after long prolonged oral administration. Contact dermatitis. 1994;30:97-101

113 Jensen CS, Menne T, Lisby S, et al.: Experimental systemic contact dermatitis from nickel: A dose-response study. Contact Dermatitis 2003;49(3):124-132.

114 Hindsén M, Bruze M, Christensen OB: Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;44(4): 616-623.

115 WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition.2004

116 Smith MK, JA George, HF Stober and GL Kimmel: Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure. Fund. Appl. Toxicol. 1990. Preliminary unpublished draft.

117 WHO: World Health Organization. Guidelines for Drinking Water Quality, Second edition, Addendum to Volume 2:1998.

118 日本水道協会: 水道統計　平成 19 年度版.　2007

ふっ素

目　次

頁

○　検討会委員名簿 …… 3
○　要約 …… 4

Ⅰ．調査対象物質の概要 …… 5
1.　用途 …… 5
2.　一般名 …… 5
3.　化学名 …… 5
4.　元素名 …… 5
5.　原子量 …… 5
6.　物理化学的性状 …… 5
7.　現行規制等 …… 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 6
1.　毒性に関する科学的知見 …… 6
（1）　体内動態 …… 6
（2）　実験動物等への影響 …… 8
（3）　ヒトへの影響 …… 30
2.　国際機関等の評価 …… 33
3.　曝露状況 …… 36

Ⅲ　調査結果のまとめ …… 37

・　参照 …… 44

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、フッ素の健康影響について調査を行った。

調査に供した試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット、ウサギ）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

遺伝毒性において、フッ素は原核生物に対する突然変異試験では陰性の結果を示すが、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られている。一方、*in vivo* の DNA 損傷試験ではほとんど陰性であり、現時点で遺伝毒性について明確な結論を出すことはできない。

フッ素の非発がん性に関する耐容一日摂取量（TDI）は、米国での 12～14 歳の子供 5,800 人を対象とした疫学調査に基づいて、NOAEL を 1.0 ppm とし、子供の体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1 L とすると、飲料水からの 1 日の体重 1 kg あたりのフッ素摂取量は、0.05 mg/kg 体重/日となる。食物からのフッ素摂取を 0.01 mg/kg 体重/日とすると、総摂取量は 0.06 mg/kg 体重/日になる。この値は感受性の高い集団を対象としたものであり、不確実係数を適用することなく、この値を耐容一日摂取量とみなすことができると考えられる。

以上を踏まえ、フッ素の耐容一日摂取量（TDI）を 0.06 mg/kg 体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

フッ素は、「ふっ素」や「弗素」などの表記を用いることがあるが、本報告では「フッ素」を用いることとする。

１．用途

水中にフッ素イオンが存在するのは、主として地質や工場排水の混入などに起因する。自然界に広く分布するホタル石はフッ化カルシウムが主成分であるため、温泉地帯の地下水、河川水に多く含まれることがある（**参照** 1)。

２．一般名

フッ素

３．化学名

IUPAC

和名：フッ素

英名：molecular fluorine

CAS No.：7782-41-4

４．元素名

F

５．原子量

19

６．物理化学的性状

名称：	フッ化ナトリウム (NaF)	フッ化水素 (HF)
物理的性状：	白色結晶性粉末	無色液体か刺激臭を伴う気体
沸点（℃）：	1,695（100 kPa）	19.5
融点（℃）：	993	-83
密度（g/cm^3）：	2.56	－
水溶解度（mg/L）：	42,000（10℃）	20℃で容易に溶解
その他（酸度）：	－	液体では強酸、水に溶解すると弱酸

７．現行規制等

（1）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.8

水質管理目標値（mg/L）：なし

環境基準値（mg/L）：0.8

要監視項目指針値（mg/L）：なし

その他の基準：

薬品基準：なし

給水装置の構造及び材質の基準：0.08 mg/L

労働安全衛生法（作業環境評価基準）（ppm）：2（as　HF）

食品衛生法 MW（原水）（mg/L）：2.0

（2）諸外国等の水質基準値またはガイドライン値

WHO（mg/L）：1.5　（第 3 版）

EU（mg/L）：1.5

US EPA（mg/L）：4.0（Maximum Contaminant Level）

欧州大気質ガイドライン（参照 2）：未定

Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）：

1 以上「フッ化物含有の表示」

1.5 以上「幼児及び 7 歳未満の児童に不適」

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン、NTP のレポート、IPCS のクライテリア、EPA／IRIS のリスト、ATSDR の毒性学的プロファイル、IARC のモノグラフ等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した（参照 3～12）。

なお、本報告書のⅡ．1.及び 2.においては、フッ化物の重量から換算したフッ素としての重量を mg F と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）　体内動態

①　吸収

水溶性フッ化物は経口摂取後、消化管から 70%~90%吸収される。フッ化ナトリウムのような溶解度が高いフッ化物はほぼ 100%吸収される。フッ化物の吸収は胃腸の pH の上昇及びカルシウム、マグネシウム、アルミニウムの濃度の増加により低下する。水溶解度の低いフッ化カルシウム、フッ化マグネシウム、フッ化アルミニウムのようなフッ化物は吸収の程度も低い（参照 5,9,13）。

フッ化ナトリウムは吸収されてから 30 分で血漿濃度がピークに達し、その濃度は吸収されるフッ化ナトリウムの濃度に関連して高くなる。フッ

化物は主に HF の形態で吸収され、その pKa（酸解離定数）値は 3.45 である。4 mg のフッ化カルシウムを若年ボランティアに経口摂取させ、6 時間後に血液中フッ化物の濃度を測定したところ、フッ化カルシウムの摂取に関連した血液中フッ化物濃度の増加は見られなかった（参照 6）

吸入された粒子状のフッ化物も吸収されるが、吸収の程度は粒子径と存在するフッ化物の溶解度によって異なる（参照 6)。

フッ化物を含む食物からのフッ化物の生物学的利用率に関する研究はほとんどなく、幼児の食物バランスの研究では、幼児の食物に含まれているフッ化物の生物学的利用率は 90%程度であった。空腹時のフッ化ナトリウムの生物学的利用率はほぼ 100%で、グラス 1 杯のミルクと同時に服用すると 70%程度に低下し、カルシウムを豊富に含む食物と同時に服用すると、更に 60%まで低下した（参照 6)。

F344 系ラットに 200 μL のフッ化ナトリウム（$Na^{18}F$）を経口投与した試験で、約 7%が 2.5 時間以内に口腔から吸収された（参照 6)。

② 分布

吸収されたフッ化物は血液を介して運ばれる。飲料水から長期間にわたってフッ化物を摂取した場合には、血中濃度は飲料水中の濃度と同じとなる。この関係は飲料水中の濃度が10 ppm以下の場合に成り立つ。フッ化物は迅速に分布し、歯や骨に取り込まれるが、軟組織には事実上蓄積しない。歯や骨組織への取り込みは可逆的である。曝露中止後に、これらの組織からの移行が起こる（参照5,9,13)。

約99%のフッ化物は骨と歯に取り込まれ、残りは血液や血管が豊富に存在する軟組織に分布する。石灰質組織では、フッ化物レベルは骨、象牙質とエナメル質で一番高い。骨中フッ化物の濃度は年齢、性別、骨の種類によって異なる（参照6)。

また、水酸化リン灰石を含む松果腺はフッ化物を蓄積することが認められた（参照12)。

雌ラットを24 ppmのフッ化ナトリウム、フルオロケイ酸、フロオロケイ酸ナトリウムに5ヶ月間曝露（投与経路不明）した試験で、体内蓄積量の著しい差は認められず、それぞれ66.2、68.1、64.8 ppmであった（参照12）[1]。

③代謝・排泄

フッ化物は尿、糞便及び汗を通じて排泄される（参照 5,9,13)。

体内のフッ化物の主な排出経路は腎臓経由で、その排出率の範囲は30~50 mL/分だが、他のハロゲン化物（塩化物、ヨウ化物、臭化物）の排出率は<1.0 mL/分であった。フッ化物の 0%~90%は尿細管で再吸収され

[1] 要約のみ検索可能

るが、尿細管内の pH、尿の流量、腎臓機能に大いに左右されることが認められた（参照 6)。

母乳中フッ化物濃度は 0.1～5 μmol F/L で、初乳と成熟乳のフッ化物濃度の差はなかった。飲料水のフッ化物濃度が 0.2、1 ppm の地域の授乳女性の血漿中のフッ化物は、飲料水の濃度差を反映していたが、母乳中のフッ化物には濃度差が見られず、フッ化物濃度の日内変化もなかった。一方、母乳のフッ化物濃度は摂取する飲料水のフッ化物濃度と関連するとの報告もある。フッ化物濃度が<0.16 mg F/L の飲料水を摂取する女性 32 人の母乳のフッ化物の平均濃度は 0.23 μmol F/L で、フッ化物濃度が 1 mg F/L の飲料水を摂取する女性 112 人の母乳中フッ化物平均濃度は 0.48 μmol F/L であった（参照 6)。

雑種犬、SD 系ラット、ネコ、ウサギ、ハムスターに 0.5 mg F/kg 体重のフッ化ナトリウムを単回静脈内投与した試験で、イヌでのフッ化物のクリアランス能力はヒトにもっとも類似しており、ラットの血漿中のフッ化物のクリアランス率はイヌの約 2 倍であった（参照 6)。

（２） 実験動物等への影響

① 急性毒性試験

フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム及び、フッ化すず（SnF_2）のラットに対する経口 LD_{50} はそれぞれ、31～126.3 mg F/kg 体重、75～102 mg F/kg 体重、45.7 mg F/kg 体重と報告されている（参照 3,12,14,15,16)。フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム及び、フッ化スズ（SnF_2）のマウスに対する経口 LD_{50} はそれぞれ、44.3 及び 58 mg F/kg 体重、94 及び 54 mg F/kg 体重、25.5 及び 31.2 mg F/kg 体重と報告されている（参照 3,15)。

フッ化ナトリウムによるラットの急性腎毒性の重篤度はラットの日齢と関連することが示唆された。この試験では 1、8、15、29 日齢の雌雄 SD 系ラットにフッ化ナトリウム（13.6、21.8 mg F/kg 体重）を腹腔内に単回投与したところ、29 日齢群に腎尿細管壊死、及び腎重量、尿の浸透圧と pH、塩化物排泄量に著しい変化が認められた。それよりも若い日齢群では、これらの影響は軽度で重篤度は低かった（参照 17)。

急性毒性影響が認められる用量でフッ化物を投与された試験動物は、消化管に有害影響を生じることが報告されている。麻酔された雌 Wistar 系ラットの胃に、フッ化ナトリウム（1、10、50 mmol/L で 0.1N 塩酸に溶解）を 10 mL/kg（約 0.19、1.9、9.5 mg F/kg 体重　本報告換算）投与した試験では、投与後 30 分以内に 10、50 mmol/L 投与群の胃粘膜に病理組織学的影響（粘膜上皮表面の剥離、細胞損傷など）が認められた（参照 18)。また Holtzman 系ラットにフッ化ナトリウム 100 mmol/L を 1.5 mL（約 17.8 mg F/kg 体重　本報告換算）経口投与したところ、胃粘膜に病理組織学的影響（出血、上皮の健全性及び腺状構造の破壊、上皮細胞損傷

など）が認められた。投与 48 時間後には胃粘膜の状態に回復が認められた（参照 19)。

② 亜急性毒性試験

a. 8 週間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss 系マウス（雄、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、2.25 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 8 週間飲水投与試験が行われた。血液中のδ-アミノレブリン酸脱水酵素（δ-aminolevulinic acid dehydratase、δ-ALAD）活性及びグルタチオン（glutathione、GSH）レベルの有意な低下、活性酸素種（reactive oxygen species、ROS）レベルの有意な上昇が認められた。他に肝臓及び腎臓中のスーパーオキシドジスムターゼ（Superoxide dismutase、SOD）活性の有意な低下、チオバルビツール酸反応物質（Thiobarbituric Acid Reactive Substances、TBARS）レベルの有意な上昇も認められた（参照 20)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 2.25 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 1　マウス　8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
2.25 mg F/kg 体重/日	δ-ALAD 及び GSH レベルの低下、ROS レベルの上昇、肝臓及び腎臓中 SOD 活性の低下、TBARS レベルの上昇

b. 6 ヶ月間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雌雄、各投与群8～12匹）におけるフッ化ナトリウム（0、10、50、100、200、300、600 ppm：0、0.7、3.4、6.8、13.5、20.3、40.5 mg F/kg体重/日　本報告換算）のを6ヶ月間飲水投与試験が行われた。600 ppm群の4匹の雄が13週目と14週目に死亡、9匹の雌が8週目から18週目に死亡し、300 ppm群の1匹の雄が19週目に死亡した。体重増加抑制が200 ppm群以上の雌雄ともにみられ、尿と骨のフッ化物は用量依存的に増加した。100 ppm群以上の雌雄ではともに歯牙フッ素症の発症が見られた。300 ppm群以上の雄の腎臓、肝臓、精巣、心筋と600 ppm群の雌の腎臓、肝臓、心筋から病理組織学的変化が確認された。大腿骨と脛骨では、雄では50 ppm以上から、雌では100 ppm以上から類骨の増加が確認された（参照7）。各投与群で認められた毒性所見を表2に示す。

以上の結果を基に、本報告ではNOAELを10 ppm（0.7 mg F/kg体重/日）、LOAELを50 ppm（3.4 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 2　マウス　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
600 ppm (40.5 mg F/kg 体重/日)	4匹が 13週と 14週に死亡	9 匹が 8 週から 18 週に死亡、腎臓、肝臓、心筋から病理組織学的変化が確認
300 ppm (20.3 mg F/kg 体重/日) 以上	腎臓、肝臓、精巣、心筋から病理組織学的変化が確認	
300 ppm (20.3 mg F/kg 体重/日)	1 匹が 19 週に死亡	
200 ppm (13.5 mg F/kg 体重/日) 以上	体重増加抑制	体重増加抑制
100 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日) 以上	歯牙フッ素症	歯牙フッ素症、大腿骨と脛骨で類骨の増加
50 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日) 以上	大腿骨と脛骨で類骨の増加	

c.　30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（100 ppm：2.3 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。脂質の過酸化反応の誘導による、子宮内膜のアポトーシスが認められた（参照 21)。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 100 ppm（2.3 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 3　ラット　30 日間亜急性毒性試験

投与群	雌
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	子宮内膜のアポトーシス

d.　6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

F344系ラット（雌雄、各投与群10匹）におけるフッ化ナトリウム（0、10、30、100、300 ppm：0、0.2、0.7、2.3、6.8 mg F/kg体重/日　本報告換算）の6ヶ月間飲水投与試験が行われた。骨と尿中のフッ化物の用量依存的増加が認められた。30 ppm群の雌雄で腺胃の炎症、100 ppm群の雌雄

で腺胃細胞の増殖がみられた。300 ppm群の雌雄で体重増加抑制、血漿中のフッ化物の有意な増加、腺胃での炎症、浸潤、増殖、壊死などがみられた（参照7)。各投与群で認められた毒性所見を表4に示す。

以上の結果を基に、本報告ではNOAELを10 ppm（0.2 mg F/kg体重/日）、LOAELを30 ppm（0.7 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 4　ラット　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄	雌
300 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)	体重増加抑制、腺胃部位での炎症、浸潤、増殖、ネクローシス	体重増加抑制、腺胃部位での炎症、浸潤、増殖、ネクローシス
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	腺胃で増殖	腺胃で増殖
30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	腺胃の炎症	腺胃の炎症

e.　6 ヶ月間亜急性毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（雌、各投与群10匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg体重/日　著者らによる換算）の6ヶ月間経口投与試験が行われた。赤血球細胞膜のATPase（ナトリウム及びカリウム）活性が17%減少、ATPase（マグネシウム）活性が37%増加し、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ27%、34%低下した（参照22)。投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを4.5 mg F/kg体重/日と推定した。

表 5　ウサギ　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雌
4.5 mg F/kg 体重/日	赤血球細胞膜の ATPase（ナトリウム及びカリウム）活性が 17%減少、ATPase（マグネシウム）活性が 37%増加、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ 27%、34%低下

f.　6 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌、各投与群 2 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、0.32 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 6 ヶ月間飲水投与試験が行われた。脊柱の骨梁の再形成異常（組織形態計測解析による）が認められた（参照23)。投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 0.32 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 6　イヌ　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雌
0.32 mg F/kg 体重/日	脊柱の骨梁の再形成異常

g.　6 ヶ月間亜急性毒性試験（ブタ）

ランドレースブタ（雌、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、2 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 6 ヶ月間経口投与試験が行われた。脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常（組織形態計測解析による）が認められた（参照 24,25)。投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを 2 mg F/kg体重/日と推定した。

表 7　ブタ　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雌
2 mg F/kg 体重/日	脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常

③　慢性毒性試験及び発がん性試験

a.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）

B6C3F$_1$系マウス（雌雄、各投与群70～100匹）におけるフッ化ナトリウム（0、25、100、175 ppm：雄0、1.7、4.9、8.1 mg F/kg体重/日、雌0、1.9、5.7、9.1 mg F/kg体重/日　IPCS/EHC換算）の2年間飲水投与試験が行われた。100 ppm以上の群の雌雄で歯牙奇形が認められた。全曝露群において腫瘍発生頻度の有意な上昇は認められなかった（参照6,7)。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

以上の結果を基に、本報告ではNOAELを25 ppm（雄：1.7 mg F/kg体重/日；雌：1.9 mg F/kg体重/日)、LOAELを100 ppm（雄：4.9 mg F/kg体重/日；雌：5.7 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 8　マウス　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
100 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)以上	歯牙奇形	歯牙奇形

b.　250 日間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

雑種ラット（雌雄、各投与群雄3匹、雌2匹）におけるフッ化ナトリウム（0、50、80 ppm：0、1.1、1.8 mg F/kg体重/日　本報告換算）の250日間飲水投与試験が行われた。両投与群で、顕微分析により、非腫瘍性影響として、骨の石灰化の抑制が認められた（参照26)。各投与群で認められ

た毒性所見を表9に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを50 ppmと推定した。

表 9　ラット　250 日間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雌雄
50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日)以上	骨の石灰化の抑制

c.　18 ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SD系ラット（雄、各投与群64～66匹）におけるフッ化物（0、5、15、50 ppm：0、0.1、0.3、1.1 mg F/kg体重/日　本報告換算）のフッ化物を18ヶ月間にわたり飲水投与した試験で、全投与群で、大腿骨の強度の低下が認められた（参照27)。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを5 ppm（0.1 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 10　ラット　18 ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄
5 ppm (0.1 mg F/kg 体重/日)以上	大腿骨の強度の低下

d.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

F344/N系ラット（雌雄、各投与群70～100匹）におけるフッ化ナトリウム（0、25、100、175 ppm：雄0、0.8、2.5、4.1 mg F/kg体重/日、雌0.8、2.7、4.5 mg F/kg体重/日　IPCS/EHC換算）の2年間飲水投与試験が行われた。いずれの投与群においても腫瘍発生頻度に統計学的に有意な上昇は見られなかったが、雄の100 ppm投与群と175 ppm投与群で骨肉腫が見られ、用量依存性を示した（参照6,7)。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

以上の結果を基に、本報告ではNOAELを25 ppm（雄：0.8 mg F/kg体重/日）、LOAELを100 ppm（雄：2.5 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 11　ラット　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)以上	用量依存的な骨肉腫の発生	

e. 99 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SD系ラット（雌雄、各投与群70匹）におけるフッ化ナトリウム（0、1.8、4.5、11.3 mg F/kg体重/日　著者らによる換算）の99週間混餌投与試験が行われた。最低投与量（1.8 mg F/kg体重/日）以上の全ての投与群において、歯（エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び奇形、エナメル質の形成不全）及び骨（骨膜下の過角化）への影響が認められたが、骨肉腫またはその他の腫瘍の発生頻度に統計学的に有意な変化は認められなかった（参照28)。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを1.8 mg F/kg体重/日と推定した。

表 12　ラット　99 週間慢性毒性／発がん性併合試験

投与群	雄	雌
1.8 mg F/kg 体重/日以上	エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び奇形、エナメル質の形成不全、骨膜下の過角化	エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び奇形、エナメル質の形成不全、骨膜下の過角化

f. 12 ヶ月間慢性毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（雌、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 12 ヶ月間経口投与試験が行われた。血中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、単球、好中球、好塩基球の数、ヘモグロビン値が対照群と比べて有意に減少した（参照 29)。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 4.5 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 13　ウサギ　12 ヶ月間慢性毒性試験

投与群	雌
4.5 mg F/kg 体重/日	血中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、単球、好中球、好塩基球の数、ヘモグロビン値の減少

g. 16～26 ヶ月間慢性毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（性別不詳、各投与群 3～5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 16～26 ヶ月間経口投与試験が行われた。海綿骨中デルマタン硫酸濃度の有意な増加、大動脈の石灰化、十二指腸と腎糸球体の形態変化、皮膚のコラーゲン代謝異常、赤血球の形態異常が認められた。他に、血漿中コルチゾール及びコルチコステロンレベル、血清中シアル酸及びグリコサミノグリカンレベル、腱及

び骨皮質由来のコラーゲン中ヒドロキシプロリン量の異常も報告されている（参照 30,31,32,33,34,35,36,37）。投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 4.5 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 14　ウサギ　16～26 ヶ月間慢性毒性試験

投与群	ウサギ（性別不詳）
4.5 mg F/kg 体重/日	海綿骨中デルマタン硫酸濃度の有意な増加、大動脈の石灰化、十二指腸と腎糸球体の形態変化、皮膚のコラーゲン代謝異常、赤血球の形態異常、血漿中のコルチゾール及びコルチコステロンレベルの異常、血清中のシアル酸及びグリコサミノグリカンレベルの異常、腱及び皮質骨由来のコラーゲン中のヒドロキシプロリン量の異常

③ 神経毒性試験

a.　30 日間神経毒性試験（マウス）

Swiss 系マウス（雌、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、30、60、120 ppm：0、2.0、4.0、8.0 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。30 ppm 以上で脳海馬 CA3 亜区域、CA4 亜区域及び歯状回の神経細胞体に有意な退化が観察され、60 ppm 以上で脳中海馬 CA2 亜区の神経細胞体に有意な退化が観察された（参照 38）。各投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 30 ppm（2.0 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 15　マウス　30 日間神経毒性試験

投与群	雌
60 ppm (4.0 mg F/kg 体重/日) 以上	脳中海馬 CA2 亜区域の神経細胞体の退化
30 ppm (2.0 mg F/kg 体重/日) 以上	脳中海馬 CA3 亜区域、CA4 亜区域及び歯状回の神経細胞体の退化

b.　30 日間神経毒性試験（ラット）

Wistar系ラット（雄、各投与群15～18匹）にフッ化ナトリウム（0、50、

100 ppm：0、1.1、2.3 mg F/kg体重/日　本報告換算）を30日間飲水投与後、オープンフィールド馴化試験及び二方向能動的回避反応試験が行われた。50 ppm以上の群で有意な馴化障害が観察された。さらに100 ppm群では能動的回避試験で回避反応数の有意な減少が認められた。運動障害は観察されなかったが、50、100 ppm群ともにラットの切歯に軽症の歯牙フッ素症が観察された（参照39)。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを50 ppm（1.1 mg F/kg体重/日）と推定した。

表 16　ラット　30 日間神経毒性試験

投与群	雄
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	能動的回避試験で回避反応数の減少
50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日)以上	馴化障害、軽症の歯牙フッ素症

c.　10 週間神経毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌）にフッ化ナトリウム（0、30、100 ppm：0、0.7、2.3 mg F/kg 体重/日　本報告換算）を妊娠最終週から離乳期まで飲水投与し、出生後の児動物（性別不詳、各投与群 9～15 匹）にも同じ濃度で 10 週間飲水投与する試験が行われた。30 ppm 群の児動物では、わずかな脳組織の変化が見られたが、100 ppm 群の児動物では海馬状隆起、扁桃核、運動皮質及び小脳で有意な神経変性が認められた（参照 40)。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 30 ppm（0.7 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 17　マウス　10 週間神経毒性試験

投与群	児動物
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	海馬状隆起、扁桃核、運動皮質及び小脳で有意な神経変性
30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	僅かな脳組織の変化

d.　15 週間神経毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雄、各投与群 10 匹）にフッ化ナトリウム（0、75、150 ppm：

0、1.7、3.4 mg F/kg 体重/日　本報告換算）を 15 週間飲水投与し、von Frey hair 試験が行われた。全投与群において肢を離す閾値が有意に減少した（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 75 ppm（1.7 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 18　ラット　15 週間神経毒性試験

投与群	雄
75 ppm (1.7 mg F/kg 体重/日) 以上	肢を離す閾値の減少

e.　7 ヶ月間神経毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌雄、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、30、100 ppm：0、0.7、2.3 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の 7 ヶ月間飲水投与試験が行われた。脳中のニコチン性アセチルコリン受容体（nicotinic acetylcholine receptor、nAChR）の変化を調べた結果、30 ppm 以上の群で雌雄共に脳の nAChR の α7 サブユニットの有意な減少が認められ、100 ppm 群で雌雄共に脳の nAChR の α4 サブユニットの有意な減少が認められた（参照 42)。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 30 ppm（0.7 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 19　マウス　7 ヶ月間神経毒性試験

投与群	雄	雌
100 ppm (2.3 mg F/kg 体重/日)	脳の nAChR の α4 サブユニットの減少	脳の nAChR の α4 サブユニットの減少
30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日) 以上	脳の nAChR の α7 サブユニットの減少	脳の nAChR の α7 サブユニットの減少

＜*in vitro* 神経毒性試験　参考データ＞

SD 系ラットの海馬神経細胞を *in vitro* でフッ化ナトリウム（20、40、80 ppm）に 24 時間曝露させた試験で、80 ppm 濃度で海馬神経細胞の生存率、SOD 活性の有意な低下が認められ、40 ppm 以上の濃度で乳酸脱水素酵素（Lactate Dehydrogenase,LDH）の分泌、細胞内活性酸素種及びアポトーシスの割合の増加、神経細胞接着分子（Neural Cell Adhesion

Molecule ,NCAM）の mRNA 発現レベルの有意な低下が認められた。又、GSH、グルタチオンペルオキシターゼ（glutathione peroxidase,GSH-Px）活性の低下が全濃度群で認められた。他に、全濃度群で NCAM-140 のタンパク質発現が、40 ppm 以上の濃度で NCAM-180 のタンパク質発現が、80 ppm の濃度で NCAM-120 のタンパク質発現が有意に低下した（参照 43）。上記試験に継続した研究で、フッ化ナトリウムは 40 ppm 以上で海馬神経細胞の S 期細胞周期停止、NFκB（nuclear factor-kappa B）上方制御、DNA 損傷の誘導が確認された（参照 44）。

ラット（系統不詳）のクロム親和性細胞腫系の PC12 細胞を *in vitro* でフッ化ナトリウム（1、10、50 ppm）に 48 時間曝露させた試験で、10 ppm 以上で TBARS レベルの有意な上昇が見られ、50 ppm で nAChR の α3、α7 サブユニットの有意な減少が認められた（参照 45）。

⑤ 免疫毒性試験

a. 10 週間免疫毒性試験（マウス）

C57BL/6N系マウス(雌､各投与群10匹)におけるフッ化ナトリウム(4.5、9.0、13.5 mg F/kg体重/日　著者らによる換算）の10週間強制経口投与試験が行われた。13.5 mg F/kg体重/日群でＴ細胞の有糸分裂の有意な増加（84%)、B細胞活性（抗体産生）の有意な低下（10%）が認められた（参照46)。各投与群で認められた毒性所見を表20に示す。

以上の結果を基に、本報告ではNOAELを9.0 mg F/kg体重/日、LOAELを13.5 mg F/kg体重/日と推定した。

表 20　マウス　10 週間免疫毒性試験

投与群	雌
13.5 mg F/kg 体重/日	T 細胞の有糸分裂の増加、B 細胞活性の低下

b. 2～3 週間免疫毒性試験（ラット）

系統不詳のラット（性別不詳、各投与群５匹）におけるフッ化ナトリウム（100 mmol/L濃度を0.5 mL：0.7 mg F/kg体重/日　本報告換算）の2～3週間（2回/週）強制経口投与試験が行われた。パイエル板及び腸間膜リンパ節のサイズの拡大と細胞充実度の上昇が見られ、オボアルブミン（ovalbumin、OVA）と類似な腸管及び全身での免疫賦活活性が認められた。さらにミエリン塩基性タンパク質（myelin basic protein、MBP）に対する免疫グロブリンG（Immunoglobulin G、IgG）抗体活性の著しい上昇が認められた(参照47)。各投与群で認められた毒性所見を表21に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを0.7 mg F/kg体重/日と推定した。

表 21　ラット　2～3 週間免疫毒性試験

投与群	ラット（性別不詳）
100 mmol/L (0.7 mg F/kg 体重/日)	パイエル板と腸間膜リンパ節のサイズの拡大と細胞充実度の上昇、OVA 類似の腸管及び全身での免疫賦活活性、MBP に対する IgG 抗体活性の上昇

c.　28 日間免疫毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、9.0 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 28 日間飲水投与試験が行われた。リンパ球、単球、好中球、IgG、脾臓細胞数の有意な減少が認められた（参照 48）。投与群で認められた毒性所見を表 22 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 9.0 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 22　ラット　28 日間免疫毒性試験

投与群	雄
9 mg F/kg 体重/日	リンパ球、単球、好中球、IgG、脾臓細胞数の減少

d.　9 ヶ月間免疫毒性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（雌、各投与群4匹）を4群に分け、Ⅰ群はトランスフェリンで免疫させた後、Ⅱ群の対照群とし、Ⅱ群はトランスフェリンで免疫させた後、フッ化ナトリウム（4.5 mg F/kg体重/日　著者らによる換算）を9ヶ月間経口投与し、Ⅲ群はトランスフェリンで免疫させた後、Ⅳ群の対照群とし、Ⅳ群は先にフッ化ナトリウム（4.5 mg F/kg体重/日）を9ヶ月間飲水投与後、トランスフェリンで免疫させ、継続してフッ化ナトリウムの投与を9ヶ月間行なった。各群を比較した結果、フッ化ナトリウムはリンパ細胞の増殖を低下させ、免疫細胞のタンパク質合成を抑制することにより、ウサギの抗体形成を抑制することが認められた（参照49)。各投与群で認められた毒性所見を表23に示す。

以上の結果を基に、本報告ではLOAELを4.5 mg F/kg体重/日と推定した。

表 23　ウサギ　9 ヶ月間免疫毒性試験

投与群	雌
4.5 mg F/kg 体重/日	リンパ細胞の増殖低下、免疫細胞のタンパク質合成の抑制によるウサギの抗体形成の抑制

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 30 日間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss 系マウス（雄、各投与群 40 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5、9.0 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。4.5 mg F/kg 体重/日以上で、雄のマウスの精巣に病理組織学的変化が認められた（参照 50,51)。各投与群で認められた毒性所見を表 24 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 4.5 mg F/kg 体重/日以上と推定した。

表 24　マウス　30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
4.5 mg F/kg 体重/日以上	精巣の病理組織学的変化

b. 30 日間亜急性毒性試験（マウス）

Swiss 系マウス（雄、各投与群 20 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。精子数の有意な減少と精子の運動能、精子生存能力、受精能の有意な低下が認められた（参照 52)。各投与群で認められた毒性所見を表 25 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 4.5 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 25　マウス　30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
4.5 mg F/kg 体重/日	精子数の減少、精子の運動能、精子生存能力、受精能の低下

c. 8 週間亜急性毒性試験（マウス）

Kunming 系マウス(雄､各投与群 20 匹)におけるフッ化ナトリウム(0、50、100、200、300 ppm：0、3.4、6.8、13.5、20.3 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の 8 週間飲水投与試験が行われた。100 ppm 以上で、精子の運動性、生存率、血清及び精巣のテストステロンの有意な低下、精子異常の有意な増加が認められ、200 ppm 以上で、精子数の有意な減少、精巣細胞の G_1/G_0 期の有意な延長、S 期の有意な短縮が認められた（参照 53)。各投与群で認められた毒性所見を表 26 に示す。

以上の結果を基に、本報告では NOAEL を 50 ppm（3.4 mg F/kg 体重/日）、LOAEL を 100 ppm（6.8 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 26　マウス　8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
200 ppm (13.5 mg F/kg 体重/日) 以上	精子数の減少、精巣細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮
100 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)以上	精子の運動性、生存率、血清及び精巣のテストステロンの低下、精子異常の増加

d.　三世代生殖発生毒性試験（マウス）

Webster 系マウス（雌、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、2、100 ppm：0、0.1、6.8 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の三世代にわたる混餌投与試験が行われた。種々の生殖機能（生殖率、同腹児数及び児動物の体重など）に明らかな変化は認められなかった（参照 54)。

以上の結果を基に、本報告では NOAEL を 100 ppm（6.8 mg F/kg 体重/日）と推定した。

e.　29 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 6 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、9 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算)の 29 日間経口投与試験が行われた。体重には投与に関連した有意な変化は認められなかったが、精巣の相対重量は有意に増加し、前立腺及び貯精嚢の相対重量は有意に減少した。また、血清中のテストステロンレベル及び精巣中の Δ5,3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(Δ5,3β-hydroxysteroid dehydrogenase、Δ5,3-β-HSD)及び 17β-HSD レベルは有意に低下した。また、精巣上体中の精子濃度の有意な減少、精子ペレット中のカタラーゼ（Catalase,CAT）及びペルオキシダーゼ活性の有意な低下、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化（共役ジエンの生成）の有意な上昇が認められた。さらに精細管中の成熟精子数が減少し、精細管の拡張が認められた。以上から、著者らはフッ素は雄性生殖系に有害な影響を与え、これは酸化ストレスの誘導に起因する可能性があると結論している（参照 55)。投与群で認められた毒性所見を表 27 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 9 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 27　ラット　29 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
9 mg F/kg 体重/日	精巣の相対重量の増加、前立腺及び貯精嚢の相対重量の減少、血清中のテストステロンレベル、精巣中の Δ 5,3-β-HSD、17β-HSD レベルの低下、精子ペレット中の CAT 及びペルオキシダーゼ活性の低下、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化の上昇、精細管中の成熟精子数の減少、精細管の拡張

f.　30 日間亜急性毒性試験（ラット）

Charles foster 系ラット（雄、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 30 日間経口投与試験が行われた。ラット精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指数が有意に低下した（参照 56)。投与群で認められた毒性所見を表 28 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 4.5 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 28　ラット　30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
4.5 mg F/kg 体重/日	精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指数の低下

g.　8 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 6 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、2.25 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 8 週間飲水投与試験が行われた。精子の SOD 活性、運動能の有意な低下及び TBARS レベルの有意な上昇が認められた。なお、生存率に対する影響は認められなかった（参照 57)。投与群で認められた毒性所見を表 29 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 2.25 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 29　ラット　8 週間亜急性毒性試験

投与群	雄
2.25 mg F/kg 体重/日	精子の SOD 活性、運動能の低下、TBARS レベル有意の上昇

h.　6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雄、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、

2、4、6 ppm：0、0.05、0.1、0.15 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の 6 ヶ月間飲水投与試験が行われた。全投与群で精巣、精巣上体、腹側前立腺の重量の有意な減少、精子の運動性、密度の有意な低下及び一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞数の有意な減少が認められた（参照 58)。各投与群で認められた毒性所見を表 30 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 2 ppm（0.05 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 30　ラット　6 ヶ月間亜急性毒性試験

投与群	雄
2 ppm （0.05 mg F/kg 体重/日） 以上	精巣、精巣上体、腹側前立腺の重量の減少、精子の運動性及び密度の低下、一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞数の低下

i.　三世代生殖発生毒性試験（ラット）

CD 系ラット（雌雄、各投与群 48 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、25、100、175、250 ppm：0、0.6、2.3、3.9、5.6 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の三世代にわたる飲水投与試験が行われた。F_0 世代に 10 週間投与後、同一投与群の雌雄を交配させ、各群 8 匹については妊娠 20 日目に帝王切開し、残りの動物はそのまま出産させた。F_1 世代については、21 日の授乳期間後、F_0 世代と同様に 10 週間投与後、交配させた。F_1 の妊娠 20 日目に帝王切開し、生殖及び胎児への影響を調べた。F_0 及び F_1 の雄及び雌に対しては、フッ化ナトリウムは有意な影響を示さなかった。175 及び 250 ppm 曝露群では飲水量が減少したが、これは食味によるものであると判断された。F_0、F_1 世代とも、生殖（交配、受精、生存）に対する影響は認められず、臓器の相対重量及び脳の相対重量への影響も認められなかった。これらの結果より、著者らは、フッ化ナトリウムは 250 ppm までの濃度で生殖に影響を与えないと判断した（参照 59)。

上記の生殖毒性試験の F_1 及び F_2 についてフッ化ナトリウムによる発生毒性の有無が調べられた。黄体数、着床数、生存胎児数には投与群による違いは認められなかった。F_2 胎児において、用量依存性の内臓異常は認められなかったが、250 ppm 群で舌骨の骨化が有意に減少した（参照 60)。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

この結果より、本報告では発生毒性の LOAEL を 250 ppm（5.6 mg F/kg 体重/日）とし、NOAEL を 175 ppm（3.9 mg F/kg 体重/日）と判断した。

表 31　ラット　三世代生殖発生毒性試験

投与群	F_0、F_1	F_2
250 ppm (5.6 mg F/kg 体重/日)	影響無し	舌骨の骨化の減少

j.　三世代生殖発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（各投与群 16 匹）にフッ化ナトリウム（30 ppm：0、0.7 mg F/kg 体重/日　本報告換算)を妊娠初日から離乳期まで飲水投与し、出生児動物に同じ投与量で 4 ヶ月間飲水投与した。投与 4 ヶ月後、同投与群の F_1 世代の雌雄を交配させて F_2 世代を獲得し、F_1 世代と同じ用量のフッ化ナトリウムを 4 ヶ月間投与した。F_1、F_2 世代（各投与群 9 匹）の精子、肺及び腎臓に対するフッ化ナトリウムの影響を調べたところ、F_1、F_2 世代共に脂質過酸化反応（TBARS レベルの有意な上昇）による精子、肺及び腎臓の傷害が認められた（参照 61,62,63)。投与群で認められた毒性所見を表 32 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 30 ppm（0.7 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 32　ラット　三世代生殖発生毒性試験

投与群	児動物
30 ppm (0.7 mg F/kg 体重/日)	F1、F2 世代に脂質過酸化反応による精子、肺及び腎臓の障害

k.　三世代生殖発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラットにおけるフッ化ナトリウム（0、10、50、100 ppm：0、0.2、1.1、2.3 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の多世代（F_0（21 日間曝露）、F_1（3 ヶ月間曝露）、F_2（6 ヶ月間曝露））にわたる飲水投与試験が行われた。F_2 世代雄（各投与群 7 匹）の肺に対する毒性を調べた結果、50 ppm 以上の投与群で肺組織中の SOD、GSH-Px、CAT の有意な低下及び体重の有意な減少、TBARS の有意な上昇が認められた。なお、10 ppm 以上で肺相対重量の有意な減少が認められた。病理組織学的検査では 50 ppm 以上の投与群で肺組織の損傷と肺胞細胞の細胞死、炎症及び肺気腫の有意な増加が認められた（参照 64)。

上記試験と全く同じ試験設計で F_2 世代雄（各投与群 7 匹）の心筋に対する毒性を調べた試験において、50 ppm 以上の投与群で心筋組織の有意な病理組織学的変化（心筋細胞の壊死など）が認められた（参照 65)。各投与群で認められた毒性所見を表 33 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 10 ppm（0.2 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 33　ラット　三世代生殖発生毒性試験

投与群	F_2 児動物
50 ppm (1.1 mg F/kg 体重/日) 以上	肺組織中 SOD、GSH-Px、CAT の低下及び体重の減少、TBARS の上昇、心筋組織の病理組織学的変化
10 ppm (0.2 mg F/kg 体重/日) 以上	肺相対重量の減少

l.　発生毒性試験（ラット）

CD 系ラット（雌、各投与群 33～35 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、11.3 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の妊娠 0～20 日の飲水投与試験が行われた。胎児の成長に有害影響は認められなかった（参照 66)。投与群で認められた毒性所見を表 34 に示す。

以上の結果を基に、本報告では NOAEL を 11.3 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 34　ラット　発生毒性試験

投与群	胎児
11.3 mg F/kg 体重/日	胎児の成長に有害影響なし

m.　発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 6 匹）にフッ化ナトリウム（0、4.5 、9.0 ppm：0、0.1、0.2 mg F/kg 体重/日　本報告換算）を妊娠初日から離乳期（21 日間）まで飲水投与した後、雄の児動物（各投与群 32～34 匹）を 90 日間投与せずに飼育する試験が行われた。その結果、全投与群で精子形成及びステロイド合成の有意な減少による生殖障害が認められた（参照 67)。各投与群で認められた毒性所見を表 35 に示す。

以上の結果を基に、本報告では発生毒性の LOAEL を 4.5 ppm（0.1 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 35　ラット　発生毒性試験

投与群	児動物
4.5 ppm (0.1 mg F/kg 体重/日) 以上	精子形成及びステロイド合成の減少による生殖障害の発生

n.　発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット（雌、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、1.1、2.3 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の妊娠初日から出産後 9 日までの飲水投与試験が行われた。出生児動物（雌雄、各投与群 4 匹）に対する影響を調べた結果、2.3 mg/kg 体重/日の投与群で学習、記憶、協調行動、血圧に有意な影響が現われた。他に、全投与群の雄に交尾行動の有意な減少が認められた（参照 68)。各投与群で認められた毒性所見を表 36 に示す。

以上の結果を基に、本報告では LOAEL を 1.1 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 36　ラット　発生毒性試験

投与群	児動物
2.3 mg/kg 体重/日	学習、記憶、行動協調、血圧に影響
1.1 mg/kg 体重/日以上	交尾行動の減少

o.　発生毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌、各投与群 6 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、150 ppm：0、3.4 mg F/kg 体重/日　本報告換算）の妊娠前（10 週間)、妊娠期間中及び授乳中の飲水投与試験が行われた。母動物に明らかな骨吸収が認められたが、離乳後の児動物の骨に影響は認められなかった（参照 69,70)。投与群で認められた毒性所見を表 37 に示す。

以上の結果を基に、本報告では発生毒性の NOAEL を 150 ppm（3.4 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 37 ラット　発生毒性試験

投与群	母動物	児動物
150 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	骨吸収	骨に影響なし

p. 発生毒性試験（ラット）

Wistar 系ラット(雌、各投与群 10 匹)にフッ化ナトリウム(0、150 ppm : 0、3.4 mg F/kg 体重/日　本報告換算)を授乳中の 21 日間飲水投与した後、離乳後の雄の児動物（各投与群 6 匹）に 12 週間飲水投与する試験が行われた。雄児動物に LDH 活性の有意な上昇及び SDH 活性、ATPase 活性の有意な低下が認められた。その他、精子密度と精子生存率の有意な低下及び異常精子数の有意な増加も認められた（参照 71)。各投与群で認められた毒性所見を表 38 に示す。

以上の結果を基に、本報告では発生毒性の LOAEL を 150 ppm（3.4 mg F/kg 体重/日）と推定した。

表 38　ラット　発生毒性試験

投与群	児動物
150 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	LDH 活性の上昇及び SDH 活性、ATPase 活性の低下、精子密度と精子生存率の低下及び異常精子数の増加

q. 発生毒性試験（ラット、ウサギ）

CD 系ラット（雌、各投与群 26 匹）及び New Zealand White 種ウサギ（雌、各投与群 26 匹）におけるフッ化ナトリウム（ラット : 0、3.0、8.3、12.3 mg F/kg 体重/日、ウサギ : 0、4.7、8.2、13.2 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の妊娠期間中（ラット : 妊娠 6～15 日、ウサギ : 妊娠 6～19 日）の飲水投与試験が行われた。ラット、ウサギともに高用量投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。なお、全投与群で胎児の成長に対する影響は認められなかった（参照 72)。各投与群で認められた毒性所見を表 39、40 に示す。

著者らはこの試験における母動物への毒性に対する NOAEL をラットでは 8.3 mg F/kg 体重/日とし、ウサギでは 8.2 mg F/kg 体重/日としている。また、発生毒性の NOAEL をラットでは 12.3 mg F/kg 体重/日とし、ウサギでは 13.2 mg F/kg 体重/日としている。

表 39　ラット　発生毒性試験

投与群	母動物	胎児
12.3 mg F/kg 体重/日	体重増加抑制	影響無し

表 40　ウサギ　発生毒性試験

投与群	母動物	胎児
13.2 mg F/kg 体重/日	体重増加抑制	影響無し

r. 30 日間亜急性毒性試験（ウサギ）

Oryctolagus cuniculus ウサギ（雄、各投与群 5 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、9、18 mg F/kg 体重/日　著者らによる換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。両投与群で精子数の有意な減少、精子の運動性、受精能の有意な低下が認められた（参照 73)。投与群で認められた毒性所見を表 41 に示す。

以上の結果を基に､本報告では LOAEL を 9 mg F/kg 体重/日と推定した。

表 41　ウサギ　30 日間亜急性毒性試験

投与群	雄
9 mg F/kg 体重/日以上	精子数の減少、精子の運動性、受精能の低下

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

一般的にフッ化物はサルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）などの原核生物には変異原性を示さない。哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験では、フッ化物は細胞毒性を示す濃度（≥10 ppm）でのみ染色体異常を介した遺伝子損傷を引き起こしたが、その機序はフッ化物と DNA の直接的な相互作用ではなく、むしろ DNA 合成や DNA 修復に関与するタンパク質の合成に及ぼす影響に起因していた（参照 6)。この遺伝的影響は、おそらく実際のヒトの曝露については、限定的な意味しか持たないであろうとされている（参照 13)。

シリアンハムスター胚細胞をフッ化ナトリウムに曝露した試験で、用量依存的かつ時間依存的な染色体異常、姉妹染色分体交換、不定期 DNA 交換の発生頻度の増加が認められた（参照 74)。

ヒト胎児の L-02 系肝細胞をフッ化ナトリウムに曝露した試験で、用量依存的な DNA 損傷が認められた（参照 75)。

マウス骨髄細胞をフッ化ナトリウムに曝露した試験で、姉妹染色体分体交換の有意な増加が認められた（参照 16)。

CHO 細胞、マウスリンパ腫細胞、ヒト繊維芽細胞によるフッ化ナトリウム曝露試験で、DNA 損傷はみられなかった。コメット試験では細胞死による DNA 損傷が多かったため、著者らは細胞生存率の測定が必要不可欠であるとコメントしている（参照 76,77)。*in vitro* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 42 に示す。

表42　フッ素の*in vitro*遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
		代謝活性有	代謝活性無	
原核生物				
遺伝子突然変異	*S.typhmurium*	−	−	Janssenn et al. 1988, NIH NTP 1990, IARC 1987, EHC 2002（参照 4,6,7,13）
真核生物				
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	+	+	NTP 1990（参照 7）
染色体異常	CHO 細胞	−	+	NTP 1990（参照 7）
染色体異常	シリアンハムスター胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984（参照 74）
姉妹染色分体交換	シリアンハムスター胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984（参照 74）
不定期 DNA 合成	シリアンハムスター胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984（参照 74）
遺伝子突然変異	マウスリンパ細胞	+	+	NTP 1990（参照 7）
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	L-02 系肝細胞	+		Wang et al 2004（参照 75）
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	CHO 細胞	−		Ribeiro DA et al 2004 (参照 76)
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	マウスリンパ腫細胞、ヒト繊維芽細胞	−		Ribeiro DA et al 2006 (参照 77)
姉妹染色分体交換（SCE）	マウス骨髄細胞	+		Velazquez-Guadarrama N et al 2005(参照 16)

CHO 細胞: チャイニーズハムスター卵巣細胞

+: 陽性、−: 陰性

b.　*in vivo* 試験

ヒトの長期飲水曝露による末梢リンパ球の姉妹染色分体交換試験で、有意な変化は認められなかった（参照 78)。

雌雄（雌：雄=3：1）Wistar 系ラットによる、高濃度（45 mg F/L）フッ化ナトリウムの長期間（20 ヶ月）飲水投与試験で、甲状腺細胞 DNA の

有意な損傷が認められた（参照 79)。

雄の Wistar 系ラットに 10、20、40、60、80、100 mg F/kg のフッ化ナトリウムを単回経口投与した試験において、2 時間後の全投与群で血液細胞、肝臓細胞、腎臓細胞、甲状腺細胞及び膀胱細胞の DNA 損傷は認められなかった（参照 80)。

雌の Wistar 系ラットに 7、100 ppm のフッ化ナトリウムを 6 週間飲水投与した試験で、末梢リンパ球細胞、口腔粘膜細胞、脳細胞の DNA 損傷は認められなかった（参照 81)。*in vivo* 遺伝毒性試験データを表 43 にまとめて示す。

表 43　フッ素の *in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
姉妹染色分体交換	ヒト末梢リンパ球細胞（経口曝露）	－	Li Y et al 1995 (参照 78)
DNA 損傷（コメットアッセイ）	ラット甲状腺細胞	＋	Ge Y et al 2005 (参照 79)
DNA 損傷試験（コメットアッセイ）	ラット血液、肝細胞、腎細胞、甲状腺細胞、膀胱細胞	－	Leite Ade L et al 2007(参照 80)
DNA 鎖切断試験（コメットアッセイ）	ラット末梢リンパ球細胞、口腔粘膜細胞、脳細胞	－	Ribeiro DA et al 2004(参照 81)

＋: 陽性、－: 陰性

（3）ヒトへの影響

動物及びヒトにとって、フッ素は必須元素と推察されている。しかし、ヒトの場合には、まだ必須元素としては明確にされておらず、最低栄養必要量を示すデータも得られていない。一方、フッ化物の経口投与により急性中毒症状を引き起こすには、少なくとも 1 mg F/kg 以上の投与量が必要である（参照 13)。

フッ化物は低濃度で、特に子どもの虫歯予防に利することが知られている。この保護効果はフッ化物のエナメル質表面での反応物生成と関係があり、飲料水中フッ化物濃度が約 2 mg F/L までは濃度の増加に伴い保護効果が上昇する。この保護効果を発揮させるのに必要な飲料水中フッ化物の最低濃度は約 0.5 mg F/L である。一方、飲料水を介したフッ化物の長期摂取によって起こり得る有害影響に関して、多くの疫学研究が行われており、これらの研究は、フッ化物が主として骨格組織（骨及び歯）に影響を及ぼすことをはっきりと立証している。

フッ化物は歯のエナメル質に有害影響を及ぼすこともあり、飲料水中濃度0.9～1.2 ppm では軽度の歯牙フッ素症（斑状歯）を引き起こす可能性がある（有病率：12～33%）（参照 82)。このことは、その後のさまざまな研究で確認された。中国で行われた大規模な調査（参照 83）では、フッ化物を 1 mg F/L 含有する飲料水の場合、調査対象集団の 46%で歯牙フッ素症が検出された。これらの研究では、食物からの摂取は明らかではなかった。一般に、飲料水中フッ化物濃度が 1.5～2 ppm 以下の温帯地域では歯牙フッ素症は起こらない。より温暖な地域では、水の消費量が多いため、飲料水中フッ化物濃度がそれ以下でも歯牙フッ素症が起こる可能性がある（参照 5,9,84)。飲料水以外の経路（たとえば、空気、食物）からのフッ化物摂取が多い地域では、飲料水中の濃度が 1.5 ppm 以下でも歯牙フッ素症が発現するであろうとされている（参照 84)。

飲料水中フッ素濃度と歯牙フッ素症の発生に関する 88 報の疫学文献を解析し、得られた回帰モデルより、飲料水中フッ素濃度が 1.0 ppm のときの斑状歯の罹患率は 48%、そのうち外見上問題となる歯牙フッ素症の罹患率は12.5%と推定している。また、フッ素濃度が 0.4 ppm から 1.0 ppm に上昇すると 6 人に一人が歯牙フッ素症を発生し、このうちの 1/4 が外見上の問題を生じると推定している（参照 85)。

フッ化物摂取量の増加は骨格組織にも、より重大な影響を及ぼす可能性がある。飲料水中に 3～6 ppm のフッ化物が含まれていると、骨フッ素症（骨格の有害な変化）が観察される。一般に、重度の骨フッ素症は飲料水中のフッ化物濃度が 10 ppm 以上のときに発現する（参照 5)。米国 EPA は、濃度が 4 ppm ならば重度の骨フッ素症にはならないと考えている（参照 8)。

IPCS/EHC（Environmental Health Criteria）（参照 6）は、曝露と骨への有害影響との関連について検討し、以下のように結論づけた。『骨フッ素症または骨折のリスクに関するいくつかの調査では、フッ化物摂取濃度との用量-反応関係の定量的推定も行われている。中国及びインドで行われた研究は、飲料水中フッ化物濃度が 1.4 ppm 以上では骨フッ素症の有病率が高まることを報告している（参照 86,87)。しかし、それらの研究では、(a) 診断基準が必ずしも具体的に記されておらず、自己申告の症状に基づいて診断されている；(b) 摂取源として飲料水だけが考慮されている、という 2 つの問題点がある。少なくとも中国及びインドのいくつかの地域では、食物摂取の寄与が飲水の寄与を大幅に上回る可能性があると推測している研究（参照 88,89）があるため、後者の問題点は重要であろう。したがって、飲料水中フッ化物濃度が 1.4 ppm を上回る地域の高い有病率が他の摂取源に起因するという可能性も排除できない。これらの研究では、総摂取量が 14 mg F/日以上の場合には骨のフッ素含有量の明らかな過剰が認められるが、摂取量が 3～14 mg F/日の範囲では骨フッ素症罹患率が著しく不確かであるため、

さまざまな摂取源に由来するフッ化物の総摂取量と骨フッ素症のリスクとの間の定量的な関係を推定することはできない。骨折に関する研究も、(a) フッ化物の摂取範囲を判断できる研究は（参照 90,91）限定されており、(b) 結果は一貫性がなく、男女ともに明確な傾向がない、(c) フッ化物の総摂取量が推定されていない、という 3 つの理由のために、解釈が困難である。ただし、さまざまな摂取源を解析し、総摂取量の推定値を明らかにした中国の研究（参照 91）が唯一見られる。この研究では、フッ化物濃度が 1.45 ppm 以上の飲料水を摂取した場合に骨折全体のリスクが高まる傾向が示唆されたが、最高摂取濃度（飲料水中フッ化物濃度 > 4.32 ppm（総摂取量 14.13 mg F/日））でのみ相対リスクが統計学的に有意だった（相対リスク=1.47、p=0.01）。飲料水中フッ化物濃度が 1.45～2.19 ppm の範囲（総摂取量 6.54 mg F/日）では、骨折全体の相対リスクは 1.17 であり、股関節部骨折の相対リスクは 2.13 であった（どちらも統計学的な有意差なし）。まとめると、主に中国での研究に基づく推定値（参照 91）は次の 2 つのことを示している。すなわち、(a) 総摂取量 14 mg F/日では、骨格への有害影響の過剰リスクが明らかになる、(b) フッ化物の総摂取量が約 6 mg F/日の場合、骨格への影響のリスクが高まることを示唆する証拠がある。』

飲料水に含まれるフッ化物と集団内のがん発生頻度の関係についての、いくつかの疫学研究がある。IARC は 1982 年と 1987 年にこれらの研究を評価し、ヒトの発がんの証拠としては不十分であると判断した（参照 3,4）。また、McDonagh らは 25 の文献データベースの検索等から得られた 26 の疫学研究について検討し、発がん影響と水中フッ素濃度との間に一貫性のある関連性は認められなかったと報告している（参照 85）。なお、IPCS/EHC（参照 6）は、最新の疫学的データ及び実験動物データを解析し、総じて実験動物における発がん性の証拠は決定的なものではなく、証拠の重みからはフッ化物がヒトにがんを発生させるとは言えないとしている。しかし、ほとんどの疫学研究では骨肉腫についての評価を行っておらず、骨肉腫に関するデータは相対的に限定されているとしている。

飲料水中フッ化物が妊娠に及ぼす有害影響に関する疫学研究がいくつかあり、それらの結果からダウン症候群または先天性奇形の発生頻度とフッ化物入り飲料水摂取との間に明白な関係はないことが示唆されている（参照 5,6,9,13）。英国厚生省の委託で実施されたダウン症と飲料水中フッ素濃度の関係に関する疫学研究のレビューでも同様の結論が示されている（参照 92）。

Ortiz-Perez らは、メキシコでフッ素（3.0 ppm）を含む飲料水に曝露している 160 人の男性について、フッ素摂取と性ホルモンレベルに関する疫学研究を実施した。被験者は飲料水のみを介してフッ素に曝露した低曝露群 27 人と、飲料水曝露に加えてフッ素に 1 年以上職業曝露した高曝露群 133 人に

分類された。尿中のフッ素濃度等から推定された曝露量は、高曝露群で 3.4～27.4 mg F/日、低曝露群で 2～13 mg F/日と推定された。高曝露群では低曝露群に比較して血清中の卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone、 FSH）が有意に高く、インヒビン B、遊離テストステロン、プロラクチンは有意に低かった。また、インヒビンに対する FSH の作用が低曝露群と比較して有意に低かった。一方、精子の指標（精子濃度、精子運動性、形態）にはいずれの曝露群でも異常は認められなかった。著者らは、3～27 mg F/日でのフッ素曝露は生殖系に臨床的とまではいかない影響を与えるとしている（参照 93）。

特定の形態の腎機能障害を持つ人は、平均的な健常人に比べてフッ化物の影響に対する安全域が小さいことが知られている。しかし、この問題に関して入手可能なデータは非常に限られているため、そのような人のフッ化物中毒に対する感受性を定量的に評価することはできない（参照 9,13)。

Hodge らによる子供（12～14 歳、5,800 人）の疫学研究では、飲料水中フッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯出現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm では影響がなかった（参照 94)。この試験に基づいて、EPA/IRIS（参照 10）では NOAEL を 1.0 ppm とし、LOAEL を 2.0 ppm としている。子供の体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L とし、食物からのフッ化物摂取を 0.01 mg/kg 体重/日（参照 8)にすると、総摂取量は約 0.06 mg/kg 体重/日になる。

異なるフッ化物濃度の飲料水を摂取する二つの地域の 512 人の子供（8～13 歳）を対象に二重盲検法で IQ（知能指数）テストが行われた。高濃度地域（Wamiao）の飲料水のフッ化物平均濃度は約 2.47 ppm で、低濃度地域(Xinhuai）の飲料水のフッ化物平均濃度は約 0.36 ppm であった。テスト対象は石炭の煙気、工業汚染、だん茶の摂取など他の有意なフッ化物源に曝露されておらず、飲料水が唯一のフッ化物曝露源であった。Wamiao 地域の子供の尿中フッ化物濃度は約 3.47 ppm で、Xinhuai 地域では約 1.11 ppm であった。IQ テストの結果、Wamiao 地域（高曝露地域）の子供の IQ（92.2 ± 13.00）は Xinhuai 地域（低曝露地域）の子供の IQ（100.41 ± 13.21）と比べて有意に低かった（参照 95)。

２．国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC)（参照 4）

1987 年の評価では、IARC は無機のフッ化物（飲料水添加用）を、ヒト発がん性物質に分類できないグループ 3（The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans）に分類している。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)

評価書なし。

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 10）

WHOが飲料水質ガイドライン第1版勧告値として1984年に定め[2]、1993年の第2版勧告値として再確認した 1.5 mg/L というガイドライン値を改訂する必要があることを示唆する証拠は存在しない。この値を超える濃度は、歯牙フッ素症のリスクを高め、濃度がさらに高くなると骨フッ素症を引き起こす。この値は、水道水へのフッ素添加の推奨値（通常は 0.5～1.0 mg/L）（参照 96）よりも高い。

フッ化物の国内基準または地域ガイドラインを決定したり、フッ化物への曝露によって考えられる健康影響を評価したりするときには、当該集団による水の摂取だけでなく、他の曝露源（たとえば、食物や空気）に由来するフッ化物の摂取も考慮することが不可欠である。摂取量が 6 mg/日に接近、あるいは超えそうな場合には、基準または地域ガイドラインを 1.5 mg/L よりも低い濃度に設定するのが適切であろう。飲料水中に含まれる天然フッ化物の濃度が高い地域では、状況によっては、利用可能な処理技術を用いてもガイドライン値を達成することが難しいかもしれない。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System （IRIS）（参照 10）

EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する経口リファレンスドース（経口 RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報も提供している。

①　経口 RfD (US EPA/IRIS)

臨界影響	用量（A）	不確実係数（UF）	修正係数（MF）	参照用量（RfD）
歯牙フッ素症（斑状歯）、美容上の影響（C） 子供の疫学研究による（参照 94:参照 97 に引用）	NOAEL:　1 ppm（換算値: 0.06 mg/kg 体重/日） LOAEL:　2 ppm	1（B）	1	6×10-2 mg/kg　体重/日

[2] 第 1 版　第 2 巻の記述では『フッ化物濃度が 1.5～2.0 mg/L になると、好ましくない斑状歯が起こる場合がある（National Research Council 1977)』とあり、引用されている National Research Council（1977）のレビューには 1.5 mg/L の値そのものの記載はないため、様々な研究結果全体を総括して WHO が判断した値と考えられる。

(A) Hodge（参照 94）による子供（12～14 歳）の疫学研究。飲料水中フッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯発現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm で影響なし。子供の体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L、食物からのフッ化物摂取を 0.01 mg/kg 体重/日（参照 8）とし、総摂取量が約 0.06 mg/kg 体重/日。

(B) 長期間曝露でのヒトの感受性集団（子供など）における影響であるため、不確実係数は 1 とした。

(C) 追加研究／コメント

歯牙フッ素症（斑状歯）は、歯が石灰化する年齢（前歯は 8 歳ぐらいまで）にフッ化物に過剰に曝露されることで起こる。歯牙フッ素症は、軽度の場合は歯の 50%が白濁し、重度の場合は歯が茶色～黒色に着色し穴が開く（参照 8)。外見を損なう歯牙フッ素症（中等度から重度）が毒性または有害健康影響であるかどうかについてはかなりの議論がある。EPA は、このような歯牙フッ素症は毒性または有害健康影響ではなく、美容上の影響であるとした（参照 8)。歯牙フッ素症と飲料水のフッ化物濃度の関係についての疫学研究は米国で多く実施された（参照 8)。これらに基づくと、美容上問題となる歯牙フッ素症の NOAEL は、飲料水中のフッ化物濃度として約 1.0 ppm である。子供の体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1.0 L とし、食物からのフッ化物の摂取量を 0.01 mg/kg 体重/日（参照 8）とすると、飲料水中フッ化物 1 ppm の NOAEL は、0.06 mg/kg 体重/日と一致する。データが高感受性集団（子供）でのみ得られているため、不確実性係数は 1 が適切である。骨フッ素症になるには、1 人あたり 20 mg/日以上で 20 年間のフッ化物摂取、すなわち 0.28 mg/kg 体重/日が必要であるとされてきた（参照 9)。ヒトの骨フッ素症の NOEL は未知であるが、フッ化物曝露の安全濃度の決定は可能である。

米国では飲料水中のフッ化物濃度が 4 ppm（1 日 2 L 飲水）で骨フッ素症が起きたケースはない（参照 8)。体重 70 kg の大人が 0.01 mg/日のフッ化物を食物から摂取し、8 mg/日のフッ化物を飲料水から摂取（フッ化物濃度 4 ppm、1 日 2 L 飲水）するならば、全体で 0.12 mg/kg 体重/日の摂取量となる。従って、フッ化物 0.12 mg/kg 体重/日の量は、大人より厳しいエンドポイントにおける安全曝露濃度である。

② 発がん性

評価なし

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価

フッ素は、必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されていなく、最小栄養学的必須摂取量も設定されていない。一方経口摂取による急性毒性の発現には1 mg/kg/日の摂取が必要であるとされている（Janssenら1988）。

数多くの疫学研究からは、飲料水濃度2 mg/L以上で虫歯の予防効果が特に子供において増強されることが報告されており、この作用は少なくとも約0.5 mg/L以上の濃度が必要であるとされている。しかし、0.9～1.2 mg/Lの範囲の飲料水中フッ素濃度は、軽度の斑状歯を12から46%のヒトに発生

させることも報告されている。より高濃度の飲料水濃度では、骨へのフッ素沈着が認められ、骨の内部構造変化も引き起こすことが報告されている。最近のいくつかの研究からは1.4 mg/L以上で骨へのフッ素沈着の発生頻度や骨折リスクが増加するとされているが、診断基準の曖昧さや飲料水以外、主に食物からのフッ素の摂取量の扱い方などについて、不確実性が残っているとしている。総合的には14 mg/日以上の総フッ素摂取量では明らかな骨への有害影響をあり、約6 mg/日以上の総フッ素摂取量では有害影響のリスクを増加させることを示唆する知見が認められると結論している（IPCS、2002）。

発がん性に関しては、動物実験において決定的な発がん性を示すデータはなく（IPCS、2002）、IARCにおいてもヒトへの発がん性に関し有効な知見は見当たらないとしている（IARC1987）。また、いくつかの催奇形性に関する疫学調査では、ダウン症候群やその他の先天異常とフッ素の摂取に関していかなる関連性も見出されていない（IPCS、2002）。

３．曝露状況

平成19年度水道統計（参照98）におけるフッ素の水道水での検出状況（表44）は、原水において、最高検出値は、水道法水質基準値（0.8 mg/L）の100%を超えた地点が8箇所、検出値が基準値の20%超過～100%以下の地点が合計397箇所にみられ、それ以外は10%超過～20%以下の地点が1,160箇所、10%以下の地点が3,765箇所あった。

一方、浄水においては、最高検出値が水質基準値の 100%を超えた地点が1 箇所、検出値が基準値の 20%超過～100%以下の地点が合計 328 箇所にみられ、それ以外に、10%超過～20%以下の地点が 1233 箇所、10%以下の地点が 3,997 箇所あった。

表 44　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 98）

浄水／原水の別	水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表										
			10%以下	10% 超過 20% 以下	20% 超過 30% 以下	30% 超過 40% 以下	40% 超過 50% 以下	50% 超過 60% 以下	60% 超過 70% 以下	70% 超過 80% 以下	80% 超過 90% 以下	90%超過100% 以下	100%超過
			～0.08 (mg/L)	～0.16 (mg/L)	～0.24 (mg/L)	～0.32 (mg/L)	～0.40 (mg/L)	～0.48 (mg/L)	～0.56 (mg/L)	～0.64 (mg/L)	～0.72 (mg/L)	～0.80 (mg/L)	0.81～ (mg/L)
原水	全体	5,330	3,765	1160	214	91	36	26	13	5	6	6	8
	表流水	1,029	750	230	20	13	5	4	2	1	2	0	2
	ダム湖沼	306	201	79	10	8	2	5	0	0	0	0	1
	地下水	3,203	2,204	705	166	60	26	14	11	4	4	6	3
	その他	792	610	146	18	10	3	3	0	0	0	0	2
浄水	全体	5,559	3,997	1233	178	82	33	21	8	2	2	2	1
	表流水	964	768	163	11	13	3	3	2	0	0	1	0
	ダム湖沼	284	209	59	5	4	5	2	0	0	0	0	0
	地下水	3,084	2,136	711	133	55	24	14	5	2	2	1	1
	その他	1,227	884	300	29	10	1	2	1	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ. 調査結果のまとめ

フッ素は必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されておらず、一日最小必要量も設定されていない。飲料水中の低濃度のフッ素には虫歯の予防効果があることが知られているが、歯のエナメル質に有害影響を与え、斑状歯を発生させることがある。また骨フッ素症や骨折への影響も報告されている。実験動物では、フッ素の生殖発生毒性や神経系への影響も示されており、このような健康影響に関する疫学研究も行われている。

フッ素は原核生物に対する突然変異試験では陰性の結果を示すが、哺乳類細胞を用いた染色体異常試験では陽性の結果が得られている。一方、*in vivo* の DNA 損傷試験はほとんど陰性であり、現時点で遺伝毒性について明確な結論を出すことはできない。飲料水中のフッ化物の発がん性に関する疫学研究が行われているが、証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠も明らかではない。IARC は無機フッ化物のヒトに対する発がん性について、分類できない（グループ 3）としている。

以上のことから、フッ素については耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断される。

一般人の低濃度フッ素への経口曝露による健康影響については、歯への影響、骨への影響、生殖発生影響、神経系への影響について調べられている。このうち、発生影響については、飲料水中のフッ素と先天性奇形に明白な関係がないことが示唆されている。生殖系への影響については、フッ素（3.0 ppm）を含む飲料水を飲用している 160 人の男性を、さらにフッ素の職業曝露を受ける高曝露群（3.4～27.4 mg/日）とそれ以外の曝露を受けない低曝露群（2～13 mg/日）にわけて比較したところ、高曝露群では低曝露群に比較して、血清中の FSH レベルが有意に高く、プロラクチン及びテストステロンレベルが有意に低かった。このことから、3～27 mg/日（体重を 50 kg とみなすと 0.06～0.54 mg/kg 体重/日）のフッ素曝露は臨床的とまではいかない影響を示すことが示唆されている。神経系への影響については、8～13 歳の 512 人の子供を対象にして行われた中国の研究で、飲料水中のフッ化物平均濃度が約 2.47 ppm の高濃度地域の子供はフッ化物平均濃度が約 0.36 ppm の低濃度地域の子供に比較して IQ が有意に低かったと報告されている。しかし、単発の論文であり詳細は不明である。骨への影響については、中国における疫学研究に基づき、フッ素の総摂取量が 14 mg/日以上（体重を 50 kg とみなすと 0.28 mg /kg 体重/日）の場合、骨格への有害影響の過剰リスクが明白であり、フッ素の総摂取量が 6 mg/日（体重を 50 kg とみなすと 0.12 mg/kg 体重/日）の場合、骨格への影響のリスクが高まることが示唆されるとされている。歯への影響については多くの研究が行われている。中国で行われた大規模な調査では、フッ化物を 1 mg/L 含有する飲料水の場合、調査対象集団の 46%で斑状歯が検出された。しかし、これらの研究では、食物からの摂取は明らかではなかった。一般に、飲料水中フッ化物濃度が 1.5～2 ppm 以下の温帯地域では斑状歯は起こらないとされている。米国での 12～

14 歳の子供 5,800 人を対象とした疫学調査では、飲料水中フッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯出現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm では影響がなかった。この調査に基づいて、NOAEL を 1.0 ppm とし、子供の体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L とすると飲料水からの 1 日の体重 1 kg あたりのフッ素摂取量は、0.05 mg/kg 体重/日となる。食物からのフッ素摂取を 0.01 mg/kg 体重/日とすると、フッ素の総摂取量は 0.06 mg/kg 体重/日になる。この値は感受性の高い集団を対象としたものであり、不確実係数を適用することなく、この値を耐容一日摂取量とみなすことができると考えられる。

以上を踏まえ、フッ素の耐容一日摂取量（TDI）を 0.06 mg/kg 体重/日と試算した。

表 45　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg F/kg 体重/日）	LOAEL（mg F/kg 体重/日）
亜 ①	マウス Swiss 系 雄 5 匹/群	8 週間 飲水投与	δ-ALAD 及び GSH レベルの低下、 ROS レベルの上昇、肝臓及び腎臓中 SOD 活性の低下、TBARS レベルの上昇（2.25）		2.25
②	マウス B6C3F1 系 雌雄 8～12 匹/群	6 ヶ月間 飲水投与	大腿骨と脛骨で類骨の増加（雄：3.4-、雌：6.8-）歯牙フッ素症（6.8-） 体重増加抑制（13.5-） 腎臓、肝臓、精巣、心筋から病理組織学的変化が確認（雄：20.3-、雌：40.5）	0.7	3.4
③	ラット Wistar 系 雌 8 匹/群	30 日間 飲水投与	子宮内膜のアポトーシス（2.3）		2.3
④	ラット F344 系 雌雄 10 匹/群	6 ヶ月間 飲水投与	腺胃の炎症（0.7）腺胃で増殖（2.3）体重増加抑制、腺胃での炎症、浸潤、増殖、ネクローシス（6.8）	0.2	0.7
⑤	ウサギ アルビノ 雌 10 匹/群	6 ヶ月間 経口投与	赤血球細胞膜の ATPase（ナトリウム及びカリウム）活性が 17%減少、ATPase（マグネシウム）活性が 37%増加、血清中酸性ホスファターゼ及びアルカリホスファターゼの活性がそれぞれ 27%と 34%低下（雌、4.5）		4.5
⑥	イヌ ビーグル 雌 2 匹/群	6 ヶ月間 飲水投与	脊柱の骨梁の再形成異常（0.32）		0.32
⑦	ブタ ランドレース 雌 8 匹/群	6 ヶ月間 経口投与	脊柱の骨皮質及び骨梁の再形成異常（2）		2
慢 ⑧	マウス B6C3F1 系 雌雄 70～100 匹/群	2 年間 飲水投与	歯牙奇形（雄：4.9-、雌：5.7-）	雄：1.7 雌：1.9	雄：4.9 雌：5.7
⑨	ラット 雑種 雌雄 5 匹/群	250 日間 飲水投与	骨の石灰化の抑制（1.1-）		1.1

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg F/kg 体重/日）	LOAEL（mg F/kg 体重/日）
⑩	ラット SD 系 雄 64～66 匹/群	18 ヶ月間 飲水投与	大腿骨の強度の低下（0.1-）		0.1
⑪	ラット F344/N 系 雌雄 70～100 匹/群	2 年間 飲水投与	用量依存的な骨肉腫の発生（雄、2.5-）	0.8	2.5
⑫	ラット SD 系 雌雄 70 匹/群	99 週間 混餌投与	エナメル芽細胞の形成異常、切歯の破断及び奇形、エナメル質の形成不全、骨膜下の過角化（1.8-）		1.8
⑬	ウサギ アルビノ 雌 5 匹/群	12 ヶ月間 経口投与	血中の赤血球、白血球、リンパ球、血小板、単球、好中球、好塩基球の数、ヘモグロビン値の減少（4.5）		4.5
⑭	ウサギ アルビノ 雌 3～5 匹/群	16～26 ヶ月間 経口投与	海綿骨中デルマタン硫酸濃度の有意な増加、大動脈の石灰化、十二指腸と腎糸球体の形態変化、皮膚のコラーゲン代謝異常、赤血球の形態異常、血漿中のコルチゾール及びコルチコステロンレベルの異常、血清中のシアル酸及びグリコサミノグリカンレベルの異常、腱及び皮質骨由来のコラーゲン中のヒドロキシプロリン量の異常（4.5）		4.5
神⑮	マウス Swiss 系 雌 5 匹/群	30 日間 飲水投与	脳中海馬 CA3 亜区域、CA4 亜区域及び歯状回の神経細胞体の退化（2.0-） 脳中海馬 CA2 亜区の神経細胞体の退化（4.0-）		2.0
⑯	ラット Wistar 系 雄 7 匹/群	6 ヶ月間 飲水投与	肺相対重量の減少（0.2-） 肺組織中 SOD、GSH-Px、CAT の低下及び体重の減少、TBARS の向上、心筋組織の組織病理的変化（1.1-）		0.2
⑰	ラット Wistar 系 雄 15～18 匹/群	30 日間 飲水投与	馴化障害、軽症の歯牙フッ素症（1.1-） 能動的回避試験の回避反応数の減少（2.3）		1.1
⑱	ラット Wistar 系 児動物 9～15 匹/群	10 週間 飲水投与	僅かな脳組織の変化（0.7） 海馬状隆起、扁桃核、運動皮質及び小脳で有意な神経変性（2.3）		0.7

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg F/kg 体重/日）	LOAEL（mg F/kg 体重/日）
⑲	ラット SD 系 10 匹/群 雄	15 週間 飲水投与	肢を離す閾値（paw withdrawal threshold）の減少（1.7-）		1.7
⑳	ラット Wistar 系 雌雄 16 匹/群	7 ヶ月間 飲水投与	脳の nAChR の α7 サブユニットの減少（0.7） 脳の nAChR の α4 サブユニットの減少（2.3）		0.7
免㉑	マウス C57BL/6N 系 雌 10 匹/群	10 週間 強制経口投与	T 細胞の有糸分裂の増加、B 細胞活性の低下（13.5）	9.0	13.5
㉒	ラット 5 匹/群	2~3 週間 強制経口投与	パイエル板と腸間膜リンパ節のサイズの拡大と細胞充実度の上昇、OVA 類似の腸管及び全身での免疫賦活活性、MBP に対する IgG 抗体活性の上昇（0.7）		0.7
㉓	ラット Wistar 系 雄 8 匹/群	28 日間 経口投与	リンパ球、単球、好中球、IgG、脾臓細胞数の減少（9.0）		9.0
㉔	ウサギ アルビノ 雌 4 匹/群	9 ヶ月間 経口投与	リンパ細胞の増殖低下、免疫細胞のタンパク質合成の抑制によるウサギの抗体形成の抑制（4.5）		4.5
生㉕	マウス Swiss 系 雄 40 匹/群	30 日間 経口投与	精巣の病理組織学的変化（4.5-）		4.5
㉖	マウス Swiss 系 雄 20 匹/群	30 日間 経口投与	精子数の減少、精子の運動能、精子生存能力、受精能の低下（4.5）		4.5
㉗	マウス Kunming 系 雄 20 匹/群	8 週間 経口投与	精子の運動性、生存率、血清及び精巣のテストステロンの低下、精子異常の増加（6.8-） 精子数の低下、精巣細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮（13.5-）	3.4	6.8
㉘	マウス Webster 系 雌 8 匹/群	三世代 混餌投与	生殖率、同腹児動物数及び児動物体重に影響無し。	6.8	

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg F/kg 体重/日）	LOAEL（mg F/kg 体重/日）
㉙	ラット Wistar 系 雄 6 匹/群	29 日間 強制経口投与	精巣の相対重量の増加、前立腺及び貯精嚢の相対重量の減少、血清中のテストステロンレベル、精巣中の Δ 5,3-β-HSD、17β-HSD レベルの低下、精子ペレット中のカタラーゼ及びペルオキシダーゼ活性の減少、精巣、精巣上体、精子ペレット中の脂質の過酸化の上昇、精細管中の成熟精子数の減少、精細管の拡張（9）		9
㉚	ラット Charles foster 系 雄 10 匹/群	30 日間 経口投与	精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指数の低下（4.5）		4.5
㉛	ラット Wistar 系 雄 6 匹/群	8 週間 飲水投与	精子の SOD 活性、運動能の低下、TBARS レベル有意の上昇（2.25）		2.25
㉜	ラット Wistar 系 雄 10 匹/群	6 ヶ月間 飲水投与	精巣、精巣上体、腹側前立腺の重量の減少、精子の運動性及び密度の低下、一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞数の低下（0.05）		0.05
㉝	ラット CD 系 雌雄 48 匹/群	三世代 （F_0,F_1,F_2） 飲水投与	影響無し（F_0、F_1） 舌骨の骨化の減少（F_2：5.6）	3.9	5.6
㉞	ラット Wistar 系 雌雄 9 匹/群	三世代 （F0,F1,F2） 飲水投与	脂質過酸化反応による精子、肺及び腎臓の障害（F_1、F_2：0.7）		0.7
㉟	ラット Wistar 系 雄 7 匹/群	三世代 （F_0,F_1,F_2） 飲水投与	肺相対重量の減少（F_2：0.2-） 肺組織中 SOD、GSH-Px、CAT の低下及び体重の減少、TBARS の上昇、心筋組織の病理組織学的変化（F_2：1.1-）		0.2
㊱	ラット CD 系 雌 33～35 匹/群	妊娠 0～20 日間 飲水投与	胎児の成長に有害影響なし	11.3	
㊲	ラット Wistar 系 雄 32～34 匹/群	妊娠 0～21 日間 飲水投与	精子形成及びステロイド合成の減少による生殖障害の発生（0.1-）		0.1

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg F/kg 体重/日）	LOAEL（mg F/kg 体重/日）
㊳	ラット Wistar 系 雌雄 雄 4 匹、雌 4 匹/群	妊娠初日～出産後 9 日間 飲水投与	交尾行動の減少（雄：1.1-） 学習、記憶、行動協調、血圧に影響（2.3）		1.1
㊴	ラット SD 系 雌 6 匹/群	妊娠前 10 週間、妊娠期間中及び授乳中に飲水投与	骨吸収（母動物：3.4） 児動物：骨影響無し	児動物：3.4	
㊵	ラット Wistar 系 雄 6 匹/群	授乳 0～21 日～離乳 12 週間 飲水投与	LDH 活性の上昇及び SDH 活性、ATPase 活性、精子密度と精子生存率の低下及び異常精子数の増加（児動物：3.4）		3.4
㊶	ラット CD 系 雌 26 匹/群	妊娠 6～15 日 飲水投与	体重増加抑制（母動物：12.3）	母動物：8.3 児動物：12.3	母動物：12.3
㊷	ウサギ New Zealand White 雌 26 匹/群	妊娠 6～19 日 飲水投与	体重増加抑制（母動物：13.2）	母動物：8.2 児動物：13.2	母動物：13.2
㊸	ウサギ Oryctolagus cuniculus 雄 5 匹/群	30 日間 経口投与	精子数の減少、精子の運動性、受精能の低下（9-）		9
ヒ㊹	ヒト 米国人子供 5,800 人	健康影響調査	斑状歯（0.1-）	0.05[E]	0.1[E]

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、免：免疫毒性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒトへの影響
[E]：US EPA、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO: Air Quality Guidelines for Europe,Second edition. 2000

3 IARC: International Agency for Research on Cancer. Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations. Lyon, 1982; 271-303 (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 27)

4 IARC: International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1-42. Lyon, 1987; 208-210 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7)

5 IPCS: International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No. 36. Fluorine and fluorides. World Health Organization. Geneva.1984

6 IPCS: International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria No 227. Fluorides. World Health Organization, Geneva. 2002

7 NIH NTP: National Institutes of Health. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS no. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice. Research Triangle Park, NC. (NIH Publication No. 90-2848; National Toxicology Program Technical Report 393). 1990

8 US EPA: US Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations; fluoride; final rule and proposed rule. Federal register, 1985; 50(220): 47142-47171, 20164-20175

9 US EPA: US Environmental Protection Agency. Office of Drinking Water. Drinking water criteria document on fluoride. Washington, DC, US Environmental Protection Agency. (TR-823-5). 1985

10 US EPA: U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Fluorine (soluble fluoride) (CASRN 7782-41-4), Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD), Last Revised - 06/01/1989. Available online at http://www.epa.gov/iris/subst/0053.htm

11 WHO: Fluoride in Drinking-water.Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality 2004

12 ATSDR: Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine u.s. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2003/9/1

13 Janssen PJCM, Janus JA, Knaap AGAC: Integrated criteria document fluorides-effects. Appendix. Bilthoven, The Netherlands, National

Institute of Public Health and Environmental Protection. (Appendix to Report no. 75847005) 1988

14 Whitford G: Fluoride in dental products: safety considerations. J Dent Res, 1987; 66: 1056-60

15 Whitford G: The physiological and toxicological characteristics of fluoride. J Dent Res, 1990; 69: 539-549

16 Velazquez-Guadarrama N, Madrigal-Bujaidar E, Molina D, Chamorro G: Genotoxic evaluation of sodium fluoride and sodium perborate in mouse bone marrow cells. Bull Environ Contam Toxicol 2005; 74: 566-72

17 Daston G, Rehnberg B, Carver B, Kavelock B: Toxicity of sodium fluoride to the postnatally developing rat kidney. Environ Res 1985; 37: 461-74

18 Easmann R, Steflik D, Pashley D, McKinney R, Whitford G: Surface changes in rat gastric mucosa induced by sodium fluoride: a scanning electron microscopy study. J Oral Pathol 1984; 13: 255-64

19 Easmann R, Pashley D, Birdsong N, McKinney R, & Whitford G: Recovery of rat gastric mucosa following single fluoride dosing. J Oral Pathol 1985; 14: 779-92

20 Mittal M, Flora SJ: Effects of individual and combined exposure to sodium arsenite and sodium fluoride on tissue oxidative stress, arsenic and fluoride levels in male mice. Chem Biol Interact 2006; 25;162:128-39

21 Guney M, Oral B, Take G: Effect of fluoride intoxication on endometrial apoptosis and lipid peroxidation in rats: Role of vitamins E and C Toxicology 2007; 231: 215-23

22 Jain S, Susheela S: Effect of sodium fluoride on erythrocyte membrane function - with reference to metal ion transport in rabbits. Chemosphere1987; 16: 1087-94

23 Snow G, Anderson C: Short-term chronic fluoride administration and trabecular bone remodelling in beagles: A pilot study. Calcif Tissue Int 1986; 38: 217-21

24 Mosekilde I, Kragstrup J, Richards A: Compression strength, ash weight and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. Calcif Tissue Int 1987; 40: 318-22

25 Kragstrup J, Richards A, Fejerskov O: Effects of fluoride on cortical bone remodelling in the growing domestic pig. Bone 1989; 10: 421- 4

26 Qiu M, Zhu X, Li S, Sun G, Ni A, Song W-Z et al.: Bone dynamic changes in experimental fluorosis of rats. Chinese Med J, 1987;100: 879-85

27 Turner CH, Hasegawa K, Zhang W, Wilson M, Li Y, Dunipace AJ et al.: Fluoride reduces bone strength in older rats. J Dent Res, 1995; 74: 1475-81

28 Maurer JK, Cheng MC, Boysen BG, Anderson RL: Two-year carcinogenicity study of sodium fluoride in rats. Journal of the National Cancer Institute. 1990; 82:1110-26

29 Susheela A, Jain S: Fluoride-induced haematological changes in rabbits. Bull Environ Contam Toxicol 1983: 30: 388-93

30 Sharma K, Susheela A: Effect of fluoride on molecular weight, charge density and age related changes in the sulphated isomers of glycosaminoglycans of the rabbit cancellous bone. Int J Tissue React 1988; 10: 327-34

31 Susheela A, Das T: Chronic fluoride toxicity: A scanning electron microscopic study of duodenal mucosa. Clin Toxicol 1988; 26: 467–76

32 Bhatnagar M, Susheela AK: Chronic fluoride toxicity: an ultrastructural study of the glomerulus of the rabbit kidney. Environ Sci 1998; 6: 43-54

33 Susheela A, Jain S: Fluoride toxicity: Erythrocyte membrane abnormality and "echinocyte" formation. Fluoride Research 1985. Stud Environ Sci, 1986; 27: 231-9

34 Sharma Y: Variations in the metabolism and maturation of collagen after fluoride ingestion. Biochim Biophys Acta 1982; 715: 137-41

35 Das T, Susheela A: Effect of chronic fluoride toxicity on glucocorticoid levels in plasma and urine. Fluoride 1991; 24: 23-8

36 Jha M, Susheela A, Krishna N, Rajyalakshmi K, & Venkiah K: Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid: Glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human subjects. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19: 1023-30

37 Susheela A, Sharma Y: Certain facets of F– action on collagen protein in osseous and non-osseous tissues. Fluoride 1982; 15: 177–90

38 Bhatnagar M, Rao P, Sushma J, Bhatnagar R: Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. Indian J Exp Biol 2002; 40: 546-54

39 Chioca LR, Raupp IM, Da Cunha C, Losso EM, Andreatini R: Subchronic fluoride intake induces impairment in habituation and active avoidance tasks in rats. Eur J Pharmacol 2008; 579:196-201

40 Shivarajashankara YM, Shivashankara AR, Bhat PG, Rao SM, Rao SH: Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. Fluoride 2002; 35: 12-21

41 Balayssac D, Richard D, Authier N, Nicolay A, Jourdan D, Eschalier A: Absence of painful neuropathy after chronic oral fluoride intake in Sprague-Dawley and Lou/C rats. Neurosci Lett 2002; 327:169-72

42 Long YG, Wang YN, Chen J, Jiang SF, Nordberg A, Guan ZZ et al.: Chronic fluoride toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. Neurotoxicol Teratol 2002; 24: 751-7

43 Zhang M, Wang A, He W, He P, Xu B, Xia T et al.: Effects of fluoride on the expression of NCAM, oxidative stress, and apoptosis in primary cultured hippocampal neurons. Toxicology 2007; 17; 236:208-16

44 Zhang M, Wang A, Xia T, He P: Effects of fluoride on DNA damage, S-phase cell-cycle arrest and the expression of NF-kappaB in primary cultured rat hippocampal neurons. Toxicol Lett 2008; 179:1-5

45 Shan KR, Qi XL, Long YG: Decreased nicotinic receptors in PC12 cells and rat brains influenced by fluoride toxicity-a mechanism relating to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes. Toxicology 2004; 200: 169-77

46 Sein GM: The effects of sodium fluoride on the immunological responses in mice. Med Sci Res 1988: 16: 39

47 Butler JE, Satam M, Ekstrand J: Fluoride: An adjuvant for mucosal and systemic immunity. Immunol Lett 1990: 26: 217-20

48 Das S Sarkar, Maiti R, Ghosh D: Fluoride-Induced Immunotoxicity in Adult Male Albino Rat: A Correlative Approach to Oxidative Stress. J Immunotoxicol 2006; 32:49-55

49 Jain SK, Susheela AK: Effect of sodium fluoride on antibody formation in rabbits. Environ Res 1987; 44: 117-25

50 Chinoy N, Sequeira E: Effects of fluoride on the histoarchitecture of the reproductive organs of the male mouse. Reprod Toxicol 1989; 3: 261-7

51 Chinoy N, Sequeira E: Fluoride induced biochemical changes in reproductive organs of male mice. Fluoride 1989; 22: 79-85

52 Chinoy NJ, Sharma A: Amelioration of fluoride toxicity by vitamins E and D in reproductive functions of male mice. Fluoride 1998: 31: 203-16

53 Huang C, Niu RC, Wang J: Toxic effects of sodium fluoride on reproductive function in male mice. Fluoride 2007; 40: 162-8

54 Tao S, Suttie JW: Evidence for lack of an effect of dietary fluoride level on reproduction in mice. J Nutr 1976: 106: 1115- 22

55 Ghosh D, Das Sarkar S, Maiti R, Jana D, Das UB: Testicular toxicity in sodium fluoride treated rats: association with oxidative stress. Reprod Toxicol 2002; 16:385-90

56 Chinoy NJ, Narayama MV, Dalal V, Rawat M, Patel D: Amelioration of fluoride toxicity in some accessory reproductive glands and spermatozoa of rat. Fluoride 1995; 28: 75-86

57 Izquierdo-Vega JA, Sanchez-Gutierrez M, Del Razo LM: Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. Toxicol Appl Pharmacol 2008; 230: 352-7

58 Gupta RS, Khan TI, Agrawal D, Kachhawa JB: The toxic effects of sodium fluoride on the reproductive system of male rats. Toxicol Ind Health 2007; 23:507-13

59 Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Bryant MA, Olejnik N et al.:Multigenerational evaluation of sodium fluoride in rats. Food Chem Toxicol 2001; 39:601-13.

60 Collins TF, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Olejnik N, Ames MJ et al.: Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. Food Chem Toxicol 2001; 39:867-76

61 Karaoz E, Oncu M, Gulle K, Kanter M, Gultekin F, Karaoz S et al.: Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of kidney tissues in first- and second-generation rats. Biol Trace Elem Res 2004;102:199-208

62 Oncu M, Gulle K, Karaoz E, Gultekin F, Karaoz S, Karakoyun I et al.: Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of lung tissues in first and second generation rats. Toxicol Ind Health 2006; 22: 375-80

63 Oncu M, Kocak A, Karaoz E, Darici H, Savik E, Gultekin F et al.: Effect of long-term fluoride exposure on lipid peroxidation and histology of testes in first- and second-generation rats. Biol Trace Elem Res 2007; 118:260-8

64 Aydin G, Ci?ek E, Akdo?an M, G?kalp O. Histopathological and biochemical changes in lung tissues of rats following administration of fluoride over several generations. J Appl Toxicol 2003; 23: 437-46

65 Cicek E, Aydin G, Akdogan M, Okutan H: Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats. Hum Exp Toxicol 2005; 24: 79-87

66 Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ et al.: Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. Food Chem Toxicol 1995; 33: 951-60

67 Reddy PS, Pushpalatha T, Reddy PS: Suppression of male reproduction in rats after exposure to sodium fluoride during early stages of development. Naturwissenschaften 2007; 94: 607-11

68 Bera I, Sabatini R, Auteri P, Flace P, Sisto G, Montagnani M et al.: Neurofunctional effects of developmental sodium fluoride exposure in rats. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007; 11: 211-24

69 Ream L, Hull D, Scott J, Pendergrass P: Fluoride ingestion during multiple pregnancies and lactations: microscopic observations on bone of the rat. Virchows Arch [Cell Pathol],1983; 44: 35-44

70 Ream L, Scott J, Pendergrass P: Bone morphology of weanling rats from dams exposed to fluoride. Cell Tissue Res 1983: 233: 689-91

71 Liu H, Niu R, Wang J: Changes caused by fluoride and lead in energy metabolic enzyme activities in the reproductive system of male offspring rats. Fluoride 2008; 41: 184-91

72 Heindel JJ, Bates HK, Price KJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA: Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. Fundam Appl Toxicol 1996; 30: 162-77

73 Chinoy N, Sequeira E, Narayama M: Effect of vitamin C and calcium on the reversibility of fluoride-induced alterations in spermatozoa of rabbits. Fluoride 1991; 24: 29-39

74 Tsutsui T, Suzuki N, Ohmori M: Sodium fluoride-induced morphological and neoplastic transformation, chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and unscheduled DNA synthesis in cultured Syrian hamster embryo cells. Cancer Res 1984; 44: 938-41

75 Wang, AG, Xia T, Chu QL, Zhang M, Liu F, Chen XM: Effects of fluoride on lipid peroxidation DNA damage and apoptosis in human embryo hepatocytes. Biomed. Environ. Sci. 2004: 17:217-22

76 Ribeiro DA, Scolastici C, Marques ME, Salvadori DM: Fluoride does not induce DNA breakage in Chinese hamster ovary cells in vitro. Braz Oral Res. 2004; 18: 192-6

77 Ribeiro DA, Alves de Lima PL, Marques ME, Salvadori DM: Lack of DNA damage induced by fluoride on mouse lymphoma and human fibroblast cells by single cell gel (comet) assay. Braz Dent J 2006;17: 91-4

78 Li Y, Liang CK, Katz BP, Brizendine EJ, Stookey GK: Long-term exposure to fluoride in drinking water and sister chromatid exchange frequency in human blood lymphocytes. J Dent Res 1995; 74: 1468-74

79 Ge Y, Ning H, Wang S: DNA demege in thyroid gland cells of rats exposed to long-term intake of high fluoride and low iodine. Fluoride 2005; 38: 318-23

80 Leite Ade L, Santiago JF Jr, Levy FM, Maria AG, Fernandes Mda S, Salvadori DM et al.: Absence of DNA damage in multiple organs (blood, liver, kidney, thyroid gland and urinary bladder) after acute fluoride exposure in rats. Hum Exp Toxicol 2007; 26:435-40

81 Ribeiro DA, Marques ME, de Assis GF, Anzai A, Poleti ML, Salvadori DM: No relationship between subchronic fluoride intake and DNA damage in Wistar rats. Caries Res 2004 ;38: 576-9

82 Dean HT: Epidemiological studies in the United States. In: Moulton FR, ed. Fluorine and dental health. Washington, DC, American Association for the Advancement of Science 1942; (AAAS Publication No. 19)

83 Chen CJ: A nationwide survey on drinking water quality and waterborne diseases in China. Beijing, Institute of Environmental Health and Monitoring, Chinese Academy of Preventive Medicine 1988; 95-9 (in Chinese)

84 CAO SR.: Study on preventive and control measures on coal-combustion type endemic fluorosis in three Gorges areas in China. (Proceedings of the Fourth National Academic Conference on Endemic Fluorosis.) Chinese journal of endemic disease 1992;II (Suppl.):6-21 (in Chinese)

85 McDonagh MS, Whiting PF, Wilson PM, Sutton AJ, Chestnutt I, Cooper J et al.: Systematic review of water fluoridation. BMJ Volume 2000; 321: 855-9

86 Xu RQ, Wu DQ, Xu RY: Relations between environment and endemic fluorosis in Hohot region, Inner Mongolia. Fluoride, 1997; 30: 26-8

87 Choubisa SL, Choubisa DK, Joshi SC, Choubisa L: Fluorosis in some tribal villages of Dungapur district of Rajasthan, India. Fluoride 1997; 30: 223-8

88 Liang CK, Ji R, Cao SR: Epidemiological analysis of endemic fluorosis in China. Environ Carcinogen Ecotoxicol Rev 1997; C15: 123-38

89 Ando M, Tadano M, Asanuma S, Tamura K, Matsushima S, Watanabe T et al.: Health effects of indoor fluoride pollution from coal burning. Env Health Perspect 1998; 106: 239-44

90 Kurttio P, Gustavsson N, Vartiainen T, Pekkanen J: Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. Am J Epidemiol 1999;150: 817-24

91 Li Y, Liang C, Slemenda CW, Ji RD, Sun SZ, Cao JX et al.: Effect of long-term exposure to fluoride in drinking water on risks of bone fractures. J of Bone and Mineral Research 2001; 16: 932-9

92 Whiting P, MacDonagh M, Kleijnen J: Association of Down's syndrome and water fluoride level: a systematic review of the evidence. BMC Public Health 2001; 1:6 Review

93 Ortiz-Perez D, Rodriguez-Martinez M, Martinez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI: Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. Environ Res 2003; 93:20-30

94 Hodge HC: The concentration of fluorides in drinking water to give the point of minimum caries with maximum safety. J. Am. Dent. Assoc 1950; 40: 436-9

95 Xiang Q, Liang Y, Chen L, Wang C, Chen B, Chen X et al.: Effect of fluoride in drinking water on children's intelligence. Fluoride 2003; 36: 84-94

96 Murray JJ: Appropriate use of fluorides for human health. Geneva, World Health Organization.1986

97 Underwood EJ: Trace elements in human and animal nutrition. Academic Press, New York. 1977; 347-69

98 日本水道協会: 水道統計 平成 19 年度版 2009

マンガン

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ．調査対象物質の概要 …… 4
1．用途 …… 4
2．一般名 …… 4
3．化学名 …… 4
4．元素名 …… 4
5．原子量 …… 4
6．物理化学的性状 …… 4
7．現行規制等 …… 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 5
1．毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 8
(3) ヒトへの影響 …… 21
2．国際機関等の評価 …… 26
3．曝露状況 …… 29

Ⅲ．調査結果のまとめ …… 31

・　参照 …… 36

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、マンガンの食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、アカゲザル）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験である。対象とするマンガン化合物は、硫酸マンガン、塩化マンガン、酢酸マンガン、炭酸マンガンとする。

マンガンは消化管から吸収されるが、幼若動物や乳児で吸収率が高い可能性がある。マンガンは身体のあらゆる組織に存在するが、通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、膵臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である。乳児や幼若動物では、マンガンは脳の特定領域（線条体、視床下部、中脳、後脳）に特異的に蓄積する。

マンガンは、ヒトを始めとする多くの生物にとって必須元素である。マンガン摂取は不足、過剰のどちらの場合も有害な健康影響を生じる可能性があるが、一般的なほとんどの食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足はまれにしか起こり得ない。マンガンのヒトに対する健康影響として、高用量のマンガンを慢性的に摂取していた症例による中枢神経系への影響が認められている。動物試験でも、マンガン経口投与による中枢神経系への影響に関する知見が中心であるが、血液系、甲状腺、肝臓、腎臓への影響に関する知見も報告されている。また、遺伝毒性は陰性と陽性が混交しており、発がん性についても有意な影響は報告されていない。以上のことから、マンガンは発がん性を示さないと考えられ、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

米国医薬研究所（IOM）による食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を成人の NOAEL とし、体重を 50 kg と仮定して体重当たりの値に換算すると 0.22 mg/kg 体重/日となる。さらに、食事と飲料水からの生物学的利用率の違い、年齢層による感受性の違いについて不確実係数 3 を適用し、マンガンの TDI を 0.073 mg/kg/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

水中のマンガンは、主として地質に起因するが、鉱山廃水、工場排水などの混入が原因となることもある。また、湖沼・貯水池・河川の底層水の溶存酸素が少なくなると底質から溶出してくることもある。

マンガン：ステンレス、特殊鋼の脱酸及び添加剤、アルミニウム、銅などの非鉄金属の添加剤及び溶接棒の被覆材用が主で、化学用は全体の 5%

塩化マンガン：染色工業、医薬品、塩化物合成の触媒、塗料乾燥剤等

二酸化マンガン：乾電池、酸化剤、フェライト、マッチ原料等

過マンガン酸カリウム：マンガン・鉄・臭気・有機物の除去剤、漂白剤等（参照 1）

２．一般名

マンガン

３．化学名

IUPAC

和名：マンガン

英名：manganese

CAS No.：7439-96-5

４．元素名

Mn

５．原子量

54.94

６．物理化学的性状

名称	マンガン	塩化マンガン	硫酸マンガン	炭酸マンガン	酢酸マンガン	過マンガン酸カリウム
CAS No.	7439-96-5	7773-01-5	7785-87-7	598-62-9	638-38-0	7722-64-7
分子式	Mn	$MnCl_2$	$MnSO_4$	$MnCO_3$	$Mn(CH_3CO_2)_2$	$KMnO_4$
分子量	54.94	125.84	151.00	114.95	173.03	158.00
物理的性状	－	－		powder	Brown crystals	－
沸点（℃）	1962	1190	850（分解）		80	－

融点（℃）	1244	650	700			<240℃（分解）
密度（g/cm^3）（20℃）	7.21-7.44	2.98	3.25	3.1	1.59	2.70
水溶解度（g/L）	分解	723（25℃）	520（5℃）～700（70℃）		soluble	63.8（20℃）

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：0.05
水質管理目標値（mg/L）：0.01
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：0.2
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準（mg/L） 0.005
労働安全衛生法；作業環境評価基準（mg/ m^3） 0.2
食品衛生法 MW（原水）（mg/L） 2
MW 以外の清涼飲料水（mg/L） 0.3

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.4（第 3 版）
EU（mg/L）：0.05
US EPA（mg/L）：0.05（Secondary Standard）
欧州大気質ガイドライン（μg/m^3）（参照 2）：0.15 平均時間 1 年間
その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；0.4

Ⅱ． 安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン（参照 3、4）、EPA／IRIS のリスト及び飲料水衛生勧告（参照 5、6）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。また、ATSDR の毒性プロファイル（参照 7)はドラフトであるため、一部の記載を紹介するに留めた。

なお、本報告書Ⅱ.１.及び２.においては、マンガン化合物の重量から換算したマンガン元素としての重量を mg Mn と表記した。

1. 毒性に関する科学的知見

(1) 体内動態

① 吸収

消化管を介したマンガン吸収は通常の生理学的プロセスで制御され、マンガン恒常性維持に役立っている。成人男性ボランティア7人に高繊維質の食事を7週間摂取させた試験における5～7週目の平均マンガン吸収率は7.7±6.3%で、測定可能な量のマンガンは体内に残留しなかった(参照8)。マンガンを含有する乳児用調整乳を摂取した成人7人においても、平均8.4±4.7%の吸収が観察された（参照9)。成人男女では、植物性食物からのマンガン吸収は1.4～5.5%で、対照物質の塩化マンガン(Ⅱ)水溶液からの吸収7.8～10.2%に比べ有意に低かった（参照10）。マンガン吸収率は幼若動物や乳児の方が高い可能性がある（参照11)。

食物中に繊維、シュウ酸、フィチン酸が含有されていると、マンガン吸収は減少する傾向がある（参照12)。マンガン吸収と鉄吸収は密接な関連があり、鉄欠乏性の食事を摂取していると、鉄とマンガン両方の吸収が増加する（参照13、9、14)。また、マンガン吸収は食物中カルシウム濃度とは反比例の関係にある(参照15、16、17)。タンニン等の茶の特定成分も、マンガン吸収を減少させる可能性がある（参照18)。

成人による調整乳からのマンガン吸収

乳児用調整乳と母乳両方に含まれる成分の中に、マンガンの生物学的利用率に影響を与えるものがあるとみられる。大豆タンパク質製の調整乳には高濃度のフィチン酸と植物性タンパク質が含有され、マンガンの生物学的利用率減少に関与している可能性がある。また、鉄強化調整乳による鉄の抑制影響に関する研究で、マンガンの生物学的利用率はさらに減少するようである（参照 19)。

成人でのマンガン吸収率は母乳が 8.2%で、牛乳の 2.4%、大豆調整乳の0.7%に比べて有意に高かった（参照 20)。乳児用調製乳中のマンガンは 2価（Mn^{2+}）であり、腸内ラクトフェリン受容体による吸収の調節ができないが、母乳中のマンガンは 3 価（Mn^{3+}）でラクトフェリンと結合しているため、吸収が調節される（参照 5)。母乳中のラクトフェリンや牛乳に多く含まれるカルシウムが吸収率の差に寄与していると推測された(参照 20)。

乳児でのマンガン吸収

ヒト乳児では、マンガン排泄の主要経路である胆汁排泄系が完全には発達していないため、マンガンの体内負荷量に影響が生じると見られる（参照 21)。母乳と調整牛乳の両方を飲んでいる乳児では、マンガンの保持能が高かった（参照 22)。ラットを用いた試験では、幼若動物は成熟動物よりも有意に多量のマンガンを腸管吸収することが示された（参照 23)。また動物試験において、マンガンが血液-脳関門を通過する速度は新生児が成

熟動物の 4 倍であることも明らかにされている（参照 24)。動物試験の結果をヒトに当てはめられるかは明確でないが、ヒト乳児のマンガン吸収に関する直接的データを入手することはほとんど不可能である。ただし、成人に比べて乳児はマンガンの過負荷に対する防御が不十分であることが示されている。生後 6 週までの乳児では、赤血球中マンガン含有量は成人よりも約 7～9%高かった（参照 25)。

② 分布

マンガンは身体のあらゆる組織に存在し、ほとんどのヒト組織におけるマンガン濃度は 0.1～1 μg Mn/g 湿重量の範囲にある。通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、膵臓、副腎で、最も低いのは骨と脂肪である（参照 26、27)。乳児や幼若動物では、マンガンは脳の特定領域に特異的に蓄積する(参照 4)。ラット（雌雄、14 日齢）の強制経口投与試験では、線条体、視床下部、中脳、後脳に比べ小脳と大脳皮質への蓄積が最小だった（参照 28)。また、脳の各部位におけるマンガン濃度は Mn(Ⅱ)として腹腔内投与するより Mn(Ⅲ)として腹腔内投与した方が高かった。マンガンは生殖細胞にも存在するが、ヒトや動物に遺伝性の突然変異を生じるかどうかの予測は困難である（参照 29)。

③ 代謝

体内で酸化によりマンガンの価数が変化する可能性が示唆されており、その仮説の根拠として、通常マンガンは環境からMn(Ⅱ)またはMn(Ⅳ)として摂取されるが、種々の酵素中ではMn(Ⅲ)として存在する可能性（参照 30、31）が挙げられている。また、動物に塩化マンガンを投与した試験において、胆汁および組織中で増加したマンガンのほとんどが電子スピン共鳴法（ESR）ではシグナルを示さなかった（参照32、33）ため、Mn(Ⅱ)からMn(Ⅲ)に変化したと見られる。ただし、Mn(Ⅱ)がタンパク質等の生体分子と錯体を形成した可能性もある。

in vitro 試験で、ヒトセルロプラスミンが Mn(Ⅱ)を Mn(Ⅲ)へ酸化することが示された。また、*in vitro* 試験でマンガン酸化に伴いマンガンの結合が α_2-マクログロブリンからトランスフェリンにシフトすること、牛の *in vivo* 試験で Mn(Ⅱ)- α_2-マクログロブリンのクリアランスが Mn(Ⅱ)-トランスフェリンのクリアランスより迅速に進行することが示されている（参照 34)。

ラットの混餌投与試験において、ラット組織中のマンガン濃度は投与したマンガン形態により異なっていた。マンガン濃度は、塩化マンガンや二酸化マンガンを投与した動物より、酢酸マンガンや炭酸マンガンを投与した動物で有意に高かった（参照 35)。

④ 排泄

マンガンはほぼ完全に糞中に排泄され、ごく一部（0.1～2%）が尿中に排泄される（参照 36)。糞中のマンガンは、経口経路での未吸収マンガンと胆汁に排泄されたマンガンからなる。ヒトでは排泄に二相性が見られ、半減期はそれぞれ 13 日、37 日である（参照 9、37)。他に汗、毛髪、母乳が排泄に関与している（参照 38)。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

ラットにおける塩化マンガン水溶液の単回強制経口投与試験では、塩化マンガンのLD_{50}は、雄で342 mg Mn/kg体重、雌で331 mg Mn/kg体重（参照39)、酢酸マンガンのLD_{50}は1,082 mg Mn/kg体重だった（参照40)。

なお、単回投与試験ではないが、ラットにおける硫酸マンガン（1,300 mg Mn/kg体重/日）の14日間混餌投与試験で、死亡は認められていない（参照41)。

② 亜急性毒性試験[1]

a. 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物（0、3,130、6,250、12,500、25,000、50,000 ppm[2]）の 13 週間混餌投与試験が行われた。全投与群の雄と 50,000 ppm（1,950 mg Mn/kg 体重/日)投与群の雌では、有意な体重増加抑制が見られた。50,000 ppm 投与群の雄では、最終体重が 13%減少し、肝臓の絶対重量及び相対重量は有意に減少した。50,000 ppm 投与群の雌雄ともに、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が減少し、赤血球量が有意に減少した。25,000 ppm と 50,000 ppm 投与群の雄では、総白血球数が有意に減少したが、著者らは投与に関連した影響とは結論できないとしている。どの投与群でも臨床症状は見られなかったが、50,000 ppm 投与群では、前胃上皮の過形成と過角化を示した雄が観察された。3,130 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が見られた（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

この報告では、雌雄ともにヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数の減少より、LOAEL を 50,000 ppm（1,950 mg Mn/kg 体重/日)、NOAEL を 25,000 ppm（975 mg Mn/kg 体重/日）と推定した。

---

[1] Chandra & Imam（1973）の報告は、投与方法（強制経口投与）に由来する胃炎の可能性についての記載であるので、NOAEL を検討する試験には採用しなかった。

[2] 全濃度に関するマンガン相当換算値が評価書に記載されていないので、毒性の見られた投与群に記載する。

表 1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	50,000 ppm (1,950 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重 13%減少、肝臓の絶対／相対重量の減少、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少、赤血球数の減少、前胃上皮の過形成と過角化	体重増加抑制、ヘマトクリット%とヘモグロビン濃度減少、赤血球数の減少
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	25,000 ppm (975 mg Mn/kg 体重/日)以上	総白血球数の減少	
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	3,130 ppm (122 mg Mn/kg 体重/日)以上	体重増加抑制	

b.　24 日間亜急性毒性試験(ラット)

CD 系ラット（雌雄、各投与群雄 5 匹、雌 1 匹）における塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（0、1、10、20 mg Mn/kg 体重/日）の出生直後から 24 日齢までの強制経口投与試験が行われた。10 mg Mn/kg 体重/日以上の投与群で、視床下部のドーパミンレベルが減少、20 mg Mn/kg 体重/日投与群で視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性が有意に増加し、チロシンヒドロキシラーゼ活性が有意に減少した（参照 42)。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

この報告では、LOAEL を 10 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 1 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 2　ラット 24 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	20 mg Mn/kg 体重/日	視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性の増加・チロシンヒドロキシラーゼ活性の減少
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	10 mg Mn/kg 体重/日以上	視床下部のドーパミンレベル減少

c.　8 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer 系ラット（雄、動物数不明）における炭酸マンガン（55 mg Mn/kg 体重/日）の 8 週間混餌投与試験が行われた。ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度が有意に減少した（参照 43)。投与群で認められた毒性所見を表 3 に示す。

この報告では、LOAEL を 55 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 3　ラット 8 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
炭酸マンガン	55 mg Mn/kg 体重/日	ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の減少

d. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物（0、1,600、3,130、6,250、12,500、25,000 ppm[3]）の 13 週間混餌投与試験が行われた。3,130 ppm 以上の投与群の雄にわずかな体重増加抑制が、6,250 ppm 以上の投与群の雌に有意な体重増加抑制が見られた。全投与群の雄と 25,000 ppm 投与群の雌では、肝臓の絶対／相対重量が有意に減少した。全投与群の雌では肺の絶対／相対重量も有意に減少した。雄では、全投与群で総白血球数に変化は見られなかったが、好中球数が有意に増加し、6,250 ppm 以上投与群でリンパ球数が有意に減少した。一方、雌では 6,250 ppm 以上投与群でリンパ球数の減少により総白血球数が有意に減少した。6,250 ppm 以上投与群の雄で、ヘマトクリット値と赤血球数がわずかだが有意に増加した。著者らは、これらの変化がマンガンに由来するかどうかは明確でないとしている。どの投与群においても、病理組織学的変化、臨床症状は見られなかった（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

この報告では、雄ラット肝臓の絶対／相対重量の有意な減少に基づき、LOAEL を 1,600 ppm（33 mg Mn/kg 体重/日）と推定した。

表 4　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	25,000 ppm (雌；618 mg Mn/kg 体重/日)		肝臓の絶対／相対重量の減少
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	6,250 ppm (雄；130 mg Mn/kg 体重/日、 雌；155 mg Mn/kg 体重/日)以上	ヘマトクリット%と赤血球数わずかに増加 リンパ球数の減少	有意な体重増加抑制 総白血球数の減少
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	3,130 ppm 以上	わずかな体重増加抑制	
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	1,600 ppm (雄；33 mg Mn/kg 体重/日、 雌；40 mg Mn/kg 体重/日)以上	好中球数有意な増加 肝臓の絶対／相対重量の減少	肺の絶対／相対重量の減少

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(マウス)

B6C3F$_1$系マウス（雌雄、各投与群70匹）における硫酸マンガン(Ⅱ)

[3] マンガン相当換算値は一部の濃度についてしか評価書に記載されていないので、換算値の記載された投与群についてのみ記載する。

一水和物（0、1,500、5,000、15,000 ppm[4]）の2年間混餌投与試験が行われた。

全投与群の雌の最終体重が対照群に比べ用量依存的に減少した。15,000 ppm 投与群の雄と 5,000 ppm 以上投与群の雌で甲状腺の濾胞拡張が有意に多く見られた。また、15,000 ppm 投与群の雄と全投与群の雌で、甲状腺濾胞上皮の過形成の発生頻度が有意に増加した。濾胞性甲状腺腫が 15,000 ppm 投与群の雄 6%、雌 10%に発生したが、対照群に比べて有意差はなかった。15,000 ppm 投与群の雌雄で、前胃扁平上皮の限局性過形成の発生頻度が統計学的に有意に増加した。濾胞性甲状腺腫のわずかな発生頻度の増加と、甲状腺濾胞上皮過形成の有意な発生頻度の増加に基づき、著者らは、硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物には雌雄 $B6C3F_1$ 系マウスへの発がん性のあいまいな（equivocal）証拠があるとしている。投与に関連した臨床症状は観察されなかった（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 5 に示す。

この報告では、雌マウスにおける甲状腺濾胞上皮過形成の発生頻度増加に基づき、LOAEL を 5,000 ppm（64 mg Mn/kg 体重/日）と推定した。

表 5　マウス 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	15,000 ppm (雄；585 mg Mn/kg 体重/日、雌；731 mg Mn/kg 体重/日)	甲状腺の濾胞上皮過形成と濾胞拡張の増加、前胃扁平上皮の限局性過形成の発生頻度の増加	前胃扁平上皮の限局性過形成の発生頻度の増加
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	5,000 ppm (雌；64 mg Mn/kg 体重/日） 以上		用量依存的な最終体重減少、甲状腺濾胞上皮過形成の増加

b.　2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)

F344/N系ラット（雌雄、各投与群70匹）における硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物（0、1,500、5,000、15,000 ppm : 雄 0、20、65、200 mg Mn/kg/日、雌 0、23、75、232 mg Mn/kg/日[5]）の2年間混餌投与試験が行われた。

15,000 ppm 投与群の雄では最終体重が対照群に比べ 10%低く、腎症及び腎不全により生存率が対照群に比べ有意に減少し、慢性進行性腎症が重症化した。雌は最高用量の 15,000 ppm 投与群でも影響が見られな

[4] 同上

[5] NTP 1993 には、硫酸マンガン一水和物 1 日当たり投与量は、雄は 60、200、615 mg/kg 体重/日、雌は 70、230、715 mg/kg 体重/日と記載されている。

かった。雌雄とも、背景データに比べて、腫瘍発生の有意な増加は見られなかった。著者らは、15,000 ppm までの硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物の雌雄 F344/N 系ラットに対する発がん性の証拠はないとしている（参照 41)。各投与群で認められた毒性所見を表 6 に示す。

この報告では、雄の慢性腎症重症化に基づき、LOAEL を 200 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 6　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物	15,000 ppm (雄；200 mg Mn/kg 体重/日、雌；232 mg Mn/kg 体重/日)	最終体重 10%減少、生存率の減少、慢性進行性腎症重症化	—

c.　65 週間慢性毒性試験(ラット)[6]

SD 系ラット（雄、各投与群 12 匹）における塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（0、1,000 ppm：0、40 mg Mn/kg 体重/日　WHO 換算）の 65 週間飲水投与試験が行われた。運動レベルの増加およびドーパミン作動性機能の一時的な向上が観察された（参照 44)。投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

この報告では、LOAEL を 40 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 7　ラット 65 週間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	1,000 ppm (40 mg Mn/kg 体重/日)	運動レベルの増加およびドーパミン作動性機能の一時的な向上

④　神経毒性

a.　20 日間発達神経毒性試験(ラット)

SD 系ラット新生児（雌雄、各投与群 10～12 匹）における塩化マンガン（0、50、250、500 μg Mn/日：0、0.7、3.8、7.5 mg Mn/kg 体重/日）の出生後 1～20 日の飲水投与試験が行われた。投与による体重、飼料摂取量への影響は認められなかった。出生後 14 日に 500 μg Mn/日投与群で脳及び小腸のマンガン濃度に有意な増加が見られ、出生後 21 日に 250、500 μg Mn/日投与群で腎臓のマンガン濃度に有意な減少が見られたが、出生後 40 日にはいずれの臓器でも投与による有意差は見られなかった。出生後 6 日に実施した立ち直り試験(Righting test)[7]では、

[6] この試験のエンドポイントより、神経毒性試験として考慮する必要もある。
[7] 動物を仰向けにケージに置き、回転後四肢全てが接地するのに要する時間を測定する。

250、500 µg Mn/日投与群で反射時間の遅延が認められたが、有意ではなかった。出生後 10 日に実施した嗅覚に基づく帰巣能試験では、500 µg Mn/日投与群で帰巣時間の有意な遅延が見られた。また出生後 32 日に実施した受動的回避試験では、電気ショックの回数に用量依存的な増加が見られた。一方、線条体ドーパミンレベルに用量依存的な減少が見られ、500 µg Mn/日投与群で 50%減少した（参照 45)。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

この報告では、嗅覚弁別、受動回避試験でのパフォーマンス及びドーパミンレベルの 50%減少に基づき、LOAEL を 7.5 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 3.8 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 8　ラット 20 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化マンガン	500 µg Mn/日 (7.5 mg Mn/kg 体重/日)	嗅覚弁別による帰巣時間の遅延（出生後 10 日)、線条体ドーパミンレベル 50%減少
塩化マンガン	50 µg Mn/日 (0.7 mg Mn/kg 体重/日) 以上	受動回避試験での電気ショック回数用量依存的増加・線条体ドーパミンレベル用量依存的な減少（出生後 32 日）

また、上記試験の SD 系ラット新生児（雄、各投与群 8 匹）について成熟期（出生後 50～64 日）に行動学的試験を行い、出生後 65 日の線条体ドーパミンレベルを測定した。250、500 µg Mn/日投与群では、線条体ドーパミンレベルに有意な減少が見られたが、Burrowing detour 試験及び受動回避試験では、統計学的に有意な能力減少は見られなかった（参照 46)。

この報告では、成熟期の NOAEL を 7.5 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

b.　21 日間発達神経毒性試験(ラット)

SD 系ラット新生児(雄、各投与群 8～9 匹)における塩化マンガン(0、250、750 µg/匹/日：0、4.4、13.1 mg Mn/kg 体重/日）の出生後 1～21 日の飲水投与試験が行われ、自発運動が評価された。高用量群で新生児期（出生後 10～14 日）に負の走地性に影響が見られ、成熟期（出生後 90 日）に神経化学的に有意な影響(線条体におけるドーパミン輸送体の減少)が見られた。また、高用量群ラットに成熟期（出生後 90 日）にコカイン 10 mg/kg 体重/日を投与した場合、自発運動の増加が見られたが、出生直後からコカイン 10 mg/kg 体重/日を同時に投与した場合、逆に自発運動の減少が見られた(参照 47)。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

この報告では、行動への影響に基づき、LOAEL を 13.1 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 4.4 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 9　ラット 21 日間発達神経毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	750 μg/匹/日 (13.1 mg Mn/kg 体重/日)	新生児期に負の走地性に影響、成熟期(出生後 90 日)にコカインで誘導される運動反応と神経化学的に有意な影響

同様に、SD 系ラット新生児（性別不明、各投与群 10 匹）における塩化マンガン（750 μg Mn/匹/日）の出生後 21 日間（出生後 1 ～21 日）の飲水投与試験で、出生後 90 日には投与群の線条体と側坐核でドーパミン輸送体（DAT）タンパク質発現とドーパミン取り込みの減少が見られている（参照 48)。

c.　30 日間亜急性毒性試験(ラット)

albino ラット（雌雄、各投与群 9～10 匹）を迷路で 10 日間訓練した後、塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（0、20、50 mg/kg 餌/日：0、5.6、13.9 mg Mn/kg 体重/日）を 30 日間混餌投与し、再び 10 日間の迷路試験を行った群をそれぞれ G1、G2、G3 とした。一方、ラット(性別不明、各投与群 12 匹)に塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（20、50 mg/kg 餌/日：5.6、13.9 mg Mn/kg 体重/日)を 30 日間混餌投与後に 10 日間迷路訓練をし、引き続き 90 日間通常の餌を与えた後、迷路試験を行った群をそれぞれ G4、G5 とした。G2 と G3 の動物は、迷路訓練で習得した技術を半分程度失い、G3 の動物は攻撃性を増していた。塩化マンガン(Ⅱ)四水和物投与後に訓練した G4 と G5 の動物は、全く迷路を覚えられなかった（参照 49)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

著者は、LOAEL を 5.6 mg Mn/kg 体重/日としている（参照 49)。

表 10　ラット 30 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄	
	訓練時期	投与前	投与後
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	50 mg/kg 餌/日 (13.9 mg Mn/kg 体重/日)	攻撃性増加	
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	20 mg/kg 餌/日 (5.6 mg Mn/kg 体重/日)以上	習得技術半分喪失	迷路の学習不可(行動障害)

d.　44 日間亜急性毒性試験(ラット)

SD系ラット（雄、各投与群4匹）における塩化マンガン（0、150 mg Mn/kg体重/日）の出生後から44日間の飲水投与試験が行われた。150 mg Mn/kg体重/日投与15～20日目に運動失調、硬直した不安定な足取りが

観察され、15日目に線条体と視床下部のホバニリン酸濃度が減少していたが60日目には回復した(参照50)。投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

この報告では、運動失調に基づき LOAEL を 150 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 11　ラット 44 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(Ⅱ)	150 mg Mn/kg 体重/日	運動失調、硬直した不安定な足取り

e.　10 週間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar 系ラット（雄、各投与群 16 匹）に塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（0、15、59 mg/kg 体重/日（0、6.5、25.9 mg Mn/kg 体重/日)）を 10 週間飲水投与し、迷路試験(空間学習と記憶試験)、オープンフィールド試験(運動能力)等を用いて行動影響を調べる試験が行われた。低用量投与群、高用量投与群ともに、短期と長期の空間記憶能と自発的オープンフィールド活性は減少し、音響驚愕反応の回数は連係するプレパルス抑制とともに減少した。感覚誘発電位の潜時は延長され、持続時間は短縮された（参照 51、52)。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

この報告では、LOAEL を 6.5 mg Mn/kg 体重/日と推定した[8]。

表 12　ラット 10 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	15 mg/kg 体重/日 (6.5 mg Mn/kg 体重/日)以上	空間記憶能と自発的オープンフィールド活性の減少、音響驚愕反応の回数減少、感覚誘発電位の潜時延長と持続時間短縮

f.　21 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット(雄、各投与群 15 匹)に塩化マンガン(0、38.2 mg Mn/kg 体重/日)を 2 週間飲水投与した後、塩化マンガン投与群を 2 群にわけ、引き続き塩化マンガン（76、153 mg Mn/kg 体重/日）を 19 週間飲水投与する試験が行われた。その際、各群の半数の動物はメタクリレート製の円筒容器に毎日 2 時間拘束してストレスを与えた。大脳と小脳のマン

[8] ATSDR のドラフト（参照 7）は、この LOAEL を中期間の経口 Minimum Risk Level（MRL）の算出に選定した場合、不確実係数 1,000（LOAEL 使用(10)＊種差(10)＊個体差(10)）とすると、0.007 mg Mn/kg 体重/日相当が算出されるとしている。

ガン濃度は塩化マンガン投与群で有意に増加し、体重と摂餌量は有意に減少した(p<0.05)。拘束ストレスを受けた高用量投与群では、オープンフィールドでの活動が有意に減少した(p<0.05)。高用量投与群では、ストレスの有無に関わらず空間学習能力が減少した（参照 53)。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

この報告では、LOAEL を 153 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 76 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 13　ラット 21 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン	38.2 mg Mn/kg 体重/日×2 週間 153 mg Mn/kg 体重/日×19 週間	拘束ストレスの有無に関わらず空間学習能力減少
塩化マンガン	38.2 mg Mn/kg 体重/日×2 週間 76 mg Mn/kg 体重/日×19 週間以上	体重・摂餌量有意な減少

g.　4 ヶ月間亜急性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザルの乳児（雄、各投与群 8 匹）を 3 群に分け、それぞれに市販調整牛乳（17.59 mg Mn/kg 体重/日)、調整豆乳（107.5 mg Mn/kg 体重/日)、塩化マンガン(Ⅱ)添加調整豆乳（328 mg Mn/kg 体重/日）を 4 ヶ月間経口投与する試験が行われた。マンガン濃度が高い 2 投与群では、市販調整牛乳投与群（対照群）に比べ、肉眼観察による運動機能の成熟度、成長、脳脊髄液中のドーパミンやセロトニン代謝物の濃度、認知機能試験のパフォーマンスに差はなかったが、1 ヶ月目と 1.5 ヶ月目の間に遊び活動の減少、4 ヶ月目に睡眠中の活動減少が見られた(参照 54)。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

この報告では、肉眼観察による運動機能の成熟度、成長、認知機能試験等に影響は見られないが、最小限の行動影響に基づき、LOAEL を 107.5 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 14　アカゲザル 4 ヶ月間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(Ⅱ)	107.5 mg Mn/kg 体重/日以上	遊び活動の減少、睡眠中活動の減少

h.　18 ヶ月間慢性毒性試験(アカゲザル)

アカゲザル（雄、各投与群 4 匹）における塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（0、25 mg/kg 体重/日（0、6.9 mg Mn/kg 体重/日））の 18 か月間飲水投与試験が行われた。筋力減少および下肢の硬直が観察された。剖検の結果、黒質ニューロンに色素脱失が観察され、神経変性が認められた(参照 55)。投与群で認められた毒性所見を表 15 に示す。

この報告では、LOAEL を 6.9 mg Mn/kg 体重/日相当と推定した。

表 15　アカゲザル 18 ヶ月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	25 mg/kg 体重/日 (6.9 mg Mn/kg 体重/日)	筋力減少、下肢の硬直、黒質ニューロンの色素脱失、神経変性

近年も、神経への影響が数多く報告されている。Wistar 系ラットにおける塩化マンガン四水和物の 30 日間飲水投与試験では、塩化マンガン（25 mg/L）の投与で自発運動障害が観察されたが、線条体傷害は初期段階とみなされている（参照 56)。

⑤　免疫毒性試験

NTP によるマウス/ラットの 13 週間亜急性毒性試験で､白血球数等に些少な影響は見られるが、免疫系との関連は明らかにされていない（参照 41)。

⑥　生殖・発生毒性試験

a.　生殖毒性試験(マウス)

Swiss 系マウス（雌雄、各投与群雌 15 匹、雄 14 匹）に塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（1,000、2,000、4,000、8,000 mg/L：雄 48、76、154、309 mg Mn/kg 体重/日、雌 44、83、158、277 mg Mn/kg 体重/日を交配前 12 週間飲水投与し、投与群の雌雄をそれぞれ非投与動物と交配して生殖への影響（受精率、着床率、生存胎児数および吸収胚数）を調べる試験が行われた。投与による体重への影響は見られなかったが、飲水量は有意に減少した。雄の 8,000 mg/L 投与群では受精率が有意に減少した($p<0.05$)。雌の 8,000 mg/L 投与群では着床率、生存胎児数が有意に減少した。また、4,000 mg/L 以上投与群の雌で卵巣重量が、1,000 mg/L 以上投与群の雌で子宮重量が有意に増加した（参照 57)。各投与群で認められた毒性所見を表 16 に示す。

この報告では、雄の LOAEL を 309 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 154 mg Mn/kg 体重/日と推定し、雌は子宮重量の有意な増加を考慮し、LOAEL を 44 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 16　マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	8,000 mg/L (雄；309 mg Mn/kg 体重/日、 雌；277 mg Mn/kg 体重/日)	受精率の有意な減少	着床率、生存胎児数の有意な減少
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	4,000 mg/L (雄；154 mg Mn/kg 体重/日、 雌；158 mg Mn/kg 体重/日）以上		卵巣重量の有意な増加
塩化マンガン(Ⅱ)四水和物	1,000 mg/L (雄；48 mg Mn/kg 体重/日、 雌：44 mg Mn/kg 体重/日）以上		子宮重量の有意な増加

b.　生殖毒性試験(マウス)

CD-1 系マウス（雄、各投与群 12 匹）における酢酸マンガン（0、7.5、15.0、30.0 mg/kg 体重/日（0、2.4、4.8、9.6 mg Mn/kg 体重/日））の 43 日間飲水投与試験が行われ、生殖関連器官への影響が調べられた。また、CD-1 系マウス（雄、各投与群 16 匹）に酢酸マンガン（30.0 mg/kg 体重/日）を 43 日間飲水投与し、未処理の雌と交配させて生殖機能への影響を調べる試験が行われた。

生殖関連器官の重量は、30.0 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体重量が有意に増加した($p<0.05$)以外、対照群と差が見られなかった。精子運動性は用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群での減少は統計学的に有意だった($p<0.001$)。また、精巣および精巣上体尾部における精子数も用量依存的に減少し、15.0、30.0 mg/kg 体重/日投与群での精巣における減少はいずれも統計学的に有意だった($p<0.01$)。病理組織学的検査では有意な変化は見られなかった。

30.0 mg/kg 体重/日投与群の雄の受精率は 81%、対照群の雄の受精率は 94%だったが、他の生殖パラメーターに有意な差は認められなかった。著者らはこれらの試験の結果、マンガン投与による影響は精子運動性の減少と精子数減少に現れたが、生殖機能とこれら精子指標の変化との関連性は見出せなかったとまとめている（参照 58)。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

この報告では、精子運動性及び精子数の有意な減少に基づき、LOAEL を 4.8 mg Mn/kg 体重/日、NOAEL を 2.4 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 17　マウス生殖毒性試験

試験物質	投与群	雄
酢酸マンガン(Ⅱ)四水和物	30 mg/kg 体重/日 (9.6 mg Mn/kg 体重/日）以上	精巣上体重量の用量依存的な増加
酢酸マンガン(Ⅱ)四水和物	15 mg/kg 体重/日 (4.8 mg Mn/kg 体重/日）以上	精子運動性・精巣精子数の用量依存的な減少

c. 発生毒性試験(ラット)

SPRD 系ラット（雌、各投与群 15～21 匹）における塩化マンガン(Ⅱ)（0、25、50、75 mg/kg 体重/日（0、11、22、33 mg Mn/kg 体重/日））の全妊娠期間にわたる飲水投与試験が行われ、胎児毒性、催奇形性について調べられた。母動物では、全投与群でシトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシダーゼ活性が増加したが、他に有意な影響は見られなかった。75 mg/kg 体重/日投与群で着床後損失が増加し、骨と内臓の発達に遅延が生じ、内反足等の外表奇形の発生頻度が有意に増加した(参照 59)。各投与群で認められた毒性所見を表 18 に示す。

この報告では、生殖への影響については着床後損失、発生への影響については骨と内臓の発達遅延に基づき、LOAEL をともに 33 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 18　ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物	児動物
塩化マンガン(Ⅱ)	75 mg/kg 体重/日 (33 mg Mn/kg 体重/日)	着床後損失増加	骨と内臓の発達遅延 外表奇形
塩化マンガン(Ⅱ)	25 mg/kg 体重/日 (11 mg Mn/kg 体重/日) 以上	シトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシダーゼ活性の増加	

d. 発生毒性試験(ラット)

系統不明のラット(雌、動物数不明)における塩化マンガン(Ⅱ)四水和物（10、20 mg/kg 体重/日（2.8、5.6 mg Mn/kg 体重/日　本報告換算））の妊娠前 15～20 日間から妊娠期間を経て授乳期間の出産後 1 ヶ月間にわたる飲水投与試験が行われた。それぞれの雌から産まれた児動物（性別不明、各投与群 12 匹）について、母乳で飼育され 40 日齢に達した時点で、種々の脳部位の神経細胞とグリア細胞の形態を観察し、各部位のマンガン濃度との関係を調べた。

10、20 mg/kg 体重/日投与群ともに、対照群と比べて大脳皮質でのみマンガン濃度の統計学的に有意な増加が見られた。全ての脳部位で、神経細胞のおおよそ 7～10%程度に明確で有意な変化が見られ、損傷を受けた神経細胞は濃縮型と膨張型に分かれた。どの部位でも、正常細胞と損傷細胞の神経細胞総数に、対照群と投与群で差は見られなかった。全ての脳部位で、グリア細胞数の有意な用量依存的増加が見られた。著者らは、グリオーシスが側坐核で特に顕著に見られたのが興味深いとしている（参照 60)。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

この報告では、LOAEL を 2.8 mg Mn/kg 体重/日と推定した。

表 19　ラット発生毒性試験

試験物質	投与群	児動物
塩化マンガン（Ⅱ）四水和物	10 mg/kg 体重/日（2.8 mg Mn/kg 体重/日）以上	大脳皮質マンガン濃度の統計的に有意な増加、全脳部位で、神経細胞 7～10%に明確で有意な変化・グリア細胞数有意で用量依存的増加、側坐核で顕著なグリオーシス

⑦　遺伝毒性試験

a.　*in vitro* 試験

細菌を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験は、陽性と陰性の結果が混交している。原核生物および哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験は陽性が優勢だった。*in vitro* 遺伝毒性試験についてまとめた結果を表 20 に示す。

表 20　マンガン *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性　有	代謝活性　無	
原核生物：					
$MnSO_4$	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	－	－	Mortelmans, 1986 (参照 61)
$MnSO_4$	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA97	No data	+	Pagano and Zeiger, 1992(参照 62)
$MnCl_2$	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA102	No data	+	DeMeo et al., 1991(参照 63)
$MnSO_4 \cdot H_2O$	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	－	－	NTP, 1993
$MnCl_2$	復帰突然変異試験	*Eschenchia coli* KMBL3865	No data	+	Zakour and Glickman, 1984 (参照 64)
哺乳類細胞：					
$MnCl_2$	復帰突然変異試験	マウスリンパ球	No data	+	Oberley et al., 1982(参照 65)
$MnCl_2$	DNA 損傷試験	ヒトリンパ球	－	+	DeMeo et al., 1991(参照 63)
$MnSO_4 \cdot H_2O$	染色体異常試験/姉妹染色分体交換試験（SCE）	CHO 細胞	+（SCE）	+	NTP, 1993
$MnCl_2$	染色体異常試験	ヒトリンパ球	No data	+	Lima et al., 2008 (参照 66)
	DNA 損傷試験	ヒトリンパ球	No data	+	

+：陽性　－：陰性

b. *in vivo* 試験

ラット（雄）における塩化マンガン（0.014 mg Mn/kg 体重/日）の 180 日間経口投与試験で、骨髄細胞にも精原細胞にも有意な染色体損傷は見られなかった（参照 67）。一方、Swiss 系マウス（雄）における硫酸マンガン（10.25～61 mg/100 g 体重）の 3 週間経口投与試験では、精子頭部異常と骨髄細胞の染色体異常の頻度及び小核に有意な増加が見られている（参照 68）。*in vivo* 遺伝毒性試験データを表 21 にまとめて示す。無機マンガン化合物の経口経路によるヒトの遺伝毒性に対する研究結果は報告されていない。

表 21　*in vivo* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果	著者名、発行年
$MnCl_2$	染色体異常試験	ラット骨髄細胞(経口)	－	Dikshith and Chandra, 1978(参照 67)
$MnSO_4$	染色体異常試験	マウス骨髄細胞、精原細胞(経口)	+	Joardar and Sharma, 1990(参照 68)

+：陽性　－：陰性

（３）ヒトへの影響

マンガンは、ヒトを始めとする多くの生物にとって必須元素であり、マンガンスーパーオキシドジスムターゼ（MnSOD）のようにマンガンが不可欠な酵素もあれば、キナーゼやデカルボシキラーゼのようにマンガンで活性化される酵素もある。マンガン摂取が不足しても過剰でも、有害な健康影響を生じる可能性がある。一般的なほとんどの食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足はまれにしか起こりえない。一方、試験的にマンガン欠乏飼料を摂餌させた動物で、新生児の成長障害、骨格異常、生殖機能欠陥、運動失調、脂質と炭水化物の代謝傷害が見られている（参照 4、69）。EPA は、心配せずに摂食可能なマンガン量を 10 mg Mn/日としている（参照 5）。

全米研究評議会（NRC）の食品栄養審議会は、成人のマンガン推定安全必須食事摂取量（ESADDI）を 2～5 mg Mn/日と決定した（参照 70）。下限値は、摂取量 2.5 mg Mn/日以上で均衡値または正のバランスが取れたという研究報告（参照 71）に基づいている。上限値は、NRC が偶発的な摂取にも安全とみなした 10 mg Mn/日という値からさらに安全性を高めて設定されている。

NRC が決定した ESADDI では低すぎるとみなす栄養学者もあり、

Freeland-Graves らはヒト研究の総説に基づき、成人の ESADDI を 3.5～7 mg Mn/日とした（参照 82)。食習慣は近年変化し、穀物は少なくなり肉や精製食品を大量に摂取していると記載されており、その結果、個々人のマンガン摂取量が減少しマンガン不足になるとみられる。

WHO は成人の摂食に関する研究をまとめて、1 日あたりの平均マンガン消費量を 2.0～8.8 mg Mn/日とした。マンガンバランスの研究から、WHO は成人の必須摂取量を 2～3 mg Mn/日、完全に安全な摂取量を 8～9 mg Mn/日と結論している（参照 83)。

米国、英国、オランダの標準的な献立で評価すると、1 日あたりの平均マンガン摂取量は 2.3～8.8 mg Mn/日だが、野菜中心の献立では通常の摂取量が 10 mg Mn/日を超える場合もあり得る。実際の摂取量は多いにも関わらず、菜食主義者の食事ではマンガンの生物学的利用率が減少し、実際に吸収される量は減少する（参照 4)。

以上をまとめて、EPA は適切なマンガン基準用量を 10 mg Mn/日とし、成人体重 70 kg より 0.14 mg Mn/kg 体重/日を算出している（参照 5)。

経口摂取では、マンガンは最も低毒性の元素の一つと見なされている。高用量のマンガンを経口摂取した例が数例あり、神経機能障害が報告されているが、定量的および定性的な摂取データが不足しているので、直接的な原因は立証できていない。ミネラルサプリメントを数年間大量に服用し、マンガン中毒の症状を呈した症例がある（参照 74)。また、1.8 mg Mn/kg 体重/日の過マンガン酸カリウムを 4 週間摂取し、9 か月後にパーキンソン病様の症状を呈した症例が報告されている（参照 75)。

飲料水を介してマンガンを慢性的に摂取していたボストンの子供の事例がある。EPA 基準値は 0.05 ppm であるが、この 10 歳児は、マンガン量が 1.21 ppm の井戸水を 5 年間摂取していた。血中マンガン濃度、血清マンガン濃度ともに参照正常値より高かったが、健康診断および脳の MRI 検査で異常は認められず、全体的な認識能力は高かった。一方、視覚的記憶及び言語記憶のスコアが極めて低く、優れた成績や行動の割に傾聴能力が低く指示に従うことが困難という教師の指摘があった（参照 76)。

ATSDR（draft）は、10 歳男児の飲水による一日平均摂取量を 0.06 mg Mn/kg 体重/日と算出しており（参照 7)、この報告では、この値を LOAEL と推定した。

日本では、高濃度のマンガン（約 28 mg Mn/L[9]）と高濃度の亜鉛を含有する飲料水を摂取していた人々の有害影響に関する疫学研究がある。混入したマンガンは、飲料水用の井戸近くに埋められていた 400 個の乾電池に

[9] 有害影響発覚 1 ヵ月後の測定値 14 mg Mn/L から当時の 28 mg Mn/L が外挿された。

由来している。検査した 25 人のうち 16 人に、嗜眠、筋緊張、振戦、精神障害等の中毒症状が見られている。最も深刻な影響は高齢者に現れ、3 人が死亡(1 人は自殺)したが、解剖した 1 人の肝臓のマンガン濃度は通常の 2～3 倍近く、同時に亜鉛濃度も増加していた。若者には深刻な影響はあまり見られず、1～6 歳の子どもには影響は生じなかった（参照 77)。しかし、汚染井戸水のマンガン濃度は推定値であった上、被験者は高濃度の亜鉛も同時に摂取している。症状の発現と進行が迅速で、マンガンで汚染された井戸水の浄化前に一部の患者が回復したことから、WHO は、症状発現の一因として他の化学物質の摂取も考えられるとしている（参照 4)。

ギリシャでは、10 年以上の長期にわたり、高齢者の飲料水を介したマンガン摂取と神経学的影響との相関を調べる疫学研究が行われている。地理的に異なる 3 か所が選定されたが、これら地域の天然井戸水のマンガン濃度は、対照地域が 3.6～14.6 μg Mn/L、試験地域が 81～253 μg Mn/L 及び 1,800～2,300 μg Mn/L であった。著者らは、飲料水中マンガン濃度の増加と、慢性マンガン中毒の神経症状を示す高齢者数の増加及び毛髪中マンガン濃度の増加は、関連があるとしている（参照 78)。

上記被験者について、食事を介したマンガン摂取量について、追加研究がされている。野菜の摂取が多いという理由で、独自に 10～15 mg Mn/日が推定されたが（参照 79)、その後、その値は 5～6 mg Mn/日に抑えられた（参照 80)。食事を介したマンガン摂取量や飲水量があいまいで、経口経路の全マンガン摂取量を決定できないので、これら一連の研究によりヒトのマンガン毒性を用量依存的に究明することは不可能であると、WHO は記載している（参照 4)。

ドイツ北部の田園地帯で長期間行われた飲料水摂取の研究では、0.3 mg Mn/L 以上のマンガン濃度でも神経学的影響は認められなかった。神経学的検査では、マンガン濃度が 0.3～2.16 mg Mn/L の井戸水を 10～40 年間摂取した 40 歳以上の中高年者（平均年齢 57.5 歳）41 人に、有意な影響は認められなかった。対照群 74 人（平均年齢 56.9 歳）が摂取した飲料水のマンガン濃度は、0.05 mg Mn/L 未満だった。両群の被験者は無作為に選ばれ、年齢、性別、食習慣および薬物摂取に関しマッチングされた（参照 81)。しかし、この研究も他の曝露経路や摂取源からのデータが欠如している上、井戸水のマンガン濃度にも大きな変動が見られた。

典型的な西洋型献立に従っている被験者と菜食主義被験者の調査により、平均的な成人のマンガン摂取量として 0.7～10.9 mg Mn/日が示されている（参照 82)。このデータを基に、米国医薬研究所（IOM）は成人の耐容上限量（UL）を 11 mg Mn/日としている。一方、サプリメントとして 15 mg Mn/日のマンガンを 124 日間服用した女性 47 人では、服用開始

後 25 日から血清中マンガン濃度が有意に増加した。しかし、89 日目にリンパ球のマンガンスーパーオキシドジスムターゼ（MnSOD）活性が有意に増加した以外は、有害影響は認められなかった（参照 36)。

耐容上限量の 11 mg Mn/日のマンガンを含む食事を摂食している人に、マンガン摂取による有害影響が認められないことから、IOM（参照 83）が 11 mg Mn/日を NOAEL としていると、WHO は記載している(参照 4)。

バングラデシュのAraihazarに居住し、平均マンガン濃度793 µg Mn/Lと平均ヒ素濃度3 µg As/Lの掘抜き井戸水を摂取していた142人の10歳児を対象に、知的機能を調べる横断研究が実施された。摂取井戸水のマンガン濃度を基準として、ほぼ同数の児童からなる4つのグループに分けた。マンガン濃度が200 µg Mn/L未満（平均103 µg Mn/L）の井戸水を摂取していた38人の児童をグループ1、マンガン濃度が200 µg Mn/L以上500 µg Mn/L未満（平均440 µg Mn/L）の井戸水を摂取していた45人の児童をグループ2、マンガン濃度が500 µg Mn/L以上1,000 µg Mn/L未満（平均801 µg Mn/L）の井戸水を摂取していた31人の児童をグループ3、マンガン濃度が1,000 µg Mn/L以上（平均1,923 µg Mn/L）の井戸水を摂取していた28人の児童をグループ4とした。10歳児の1日の全水分摂取量は、2004年にIOM（参照84）が報告している9～13歳児の摂取量（男児では2.4 L、女児では2.1 L）を使用し、各グループの平均マンガン濃度から、グループ1、2、3、4の一日のマンガン摂取量として、男児がそれぞれ0.25、1.06、1.92、4.37 mg Mn/日、女児がそれぞれ0.21、0.93、1.68、3.82 mg Mn/日と算出された。母親の教育程度や知性を含む社会人口学的要因で調整後、グループ1とグループ4では、フルスケールIQテスト、行動試験、言語試験のいずれの試験のスコアにも有意差が見られ、グループ4の方が能力は劣っていた。グループ2とグループ3は平均してグループ1より能力が劣っていたが、グループ2とグループ3の平均は、グループ1と統計学的な有意差を示さなかった。グループ4の井戸水を摂取した子供達は実施した知能能力試験全種類で有意な能力減少を示し、井戸水のマンガン濃度と知的スコアには負の相関が見られた（参照85)。

この報告では、グループ3（男児1.92 mg Mn/日、女児1.68 mg Mn/日）の摂取量をNOAELと推定した。

カナダの都市部に家族と一緒に居住する6歳児の症例が報告されている。一家は2000年から、夏季は6月の週末及び7月、8月の期間、近隣のコテージで過ごした。都市水道水からはマンガンは検出されなかったが、利用した井戸水のマンガン濃度は2000年～2003年が1.7～2.4 mg Mn/L、2004年が1.7～2.2 mg Mn/Lだった。2005年は都市水道水を飲料用に供し、井戸水は洗濯と料理にしか使用しなかった。一家は、カナダの平均的な家族に比べ、マンガン高含有食物を摂取する食習慣があり、姉は乳糖不耐症のた

め豆乳を摂取していた。

6歳児は2004年8月に、異食症、情緒不安定となり、その後月単位で行動上の症状や言語障害等の神経症状が進行した。MRI（magnetic resonance imaging）検査の結果、6歳児の大脳基底核にマンガンの蓄積が確認され、全血のマンガン濃度も39.7 μg Mn/Lと高濃度だったが、重度の鉄不足と多血症も観察された。肝臓のマンガン濃度も高かったが、肝機能は正常だった。2005年3月から6月の間に検査された他の家族の血中濃度は1.9～2.8 μg Mn/Lで、標準値より高値だった（参照86）。

ATSDR（draft）は、6歳女児の井戸水飲水による一日あたりの平均摂取量を0.103 mg Mn/kg体重/日と算出している（参照7）。この報告では、この値をLOAELとみなした。

カナダのケベックに居住する9～13歳の少年24人と少女22人を対象として、髪の毛の高マンガン濃度と特定の行動評価項目の関連性に関する予備研究が実施された。彼らが居住する地域では、2箇所の井戸から飲料水が供給されており、マンガン濃度が0.61 mg Mn /Lの井戸をW1とし、0.16 mg Mn /Lの井戸をW2とした。髪の毛のマンガン濃度はW1の水を摂取していた子供達で有意に高く（$p<0.05$）、年齢、性別、親の収入に関する調整後も反抗行動や多動性が有意に多く見られたとされている（$p<0.05$）（参照87）。

ATSDR（draft）は、W1とW2の水を飲水していた子供達のマンガン摂取量は、それぞれ0.02 mg Mn/kg体重/日と0.007 mg Mn/kg体重/日と推定している。この研究は、比較的高マンガン濃度の水を摂取すると子供の行動に影響を与えるとする所見の補強とはなりうるが、他の飲料水や食事の成分による影響、食物中のマンガンレベルの情報不足、サンプルサイズが小さいことを考慮すると、マンガン曝露と観察された影響との因果関係の確立に寄与できる研究ではないとしている（参照7）。

バングラデシュにおける幼児の高死亡率について、マンガンを高濃度含有する地域上水道との関連が報告されている。バングラデシュのAraihazarに居住する18～70歳の11,749人に対しヒ素についての縦断研究（HEALS）を実施したが、その母集団のうち6,707人の女性について出産歴の調査と研究地域の井戸水のマンガン濃度の測定も行った。1歳未満の幼児3,824人の84%が直接または母体を介して平均マンガン濃度0.4 mg Mn/L（0～8.61 mg Mn/L）の水を摂取しており、平均マンガン摂取量0.26 mg Mn/kg体重/日が算出されている。出産時に同じ井戸水を摂取していた女性から産まれた3,837人の子供のうち、335人が1歳になる前に死亡した。飲料水中のマンガン濃度が高くなると幼児の死亡率が高くなると見られるが、母体を介する曝露は母乳経路と子宮内曝露があり複雑になる。著者らはこの影響をマンガンだけの影響と推測することはできないと

している（参照 88）。
この報告では、1 歳未満の子供達の死亡率増加に基づき、LOAEL を 0.26 mg Mn/kg 体重と推定した。

2003 年 4 月から 2004 年 1 月にかけて、イランのテヘランに居住する 271 組の健常なカップルから産まれた生存児について、出産後 24 時間以内の母親の全血（MWB）中及び出産直後の臍帯血（UCB）中マンガン濃度と子宮内発育遅延（IUGR）との関係が調査された。新生児 271 例のうち 40 例が IUGR と診断され、残り 231 例は妊娠期間相当（AGA）と診断された。MWB 中マンガン平均濃度は、UGR ケースが 16.7 μg Mn/L で、AGA ケースの 19.1 μg Mn/L より有意に低かったが、MWB 中マンガン平均濃度と出生時児体重には有意な相関性は見られなかった。一方、UCB 中マンガン平均濃度は、UGR ケースが 44.7 μg Mn/L で、AGA ケースの 38.2 μg Mn/L より有意に高く、さらに[UCB 中マンガン平均濃度/ MWB 中マンガン平均濃度]も、UGR ケースが 2.7 で、AGA ケースの 2.1 より有意に高く、UCB 中マンガン平均濃度及び[UCB 中マンガン平均濃度/MWB 中マンガン平均濃度]は、それぞれ出生時児体重と有意な負の相関性が見られた。著者らは、調査集団では UCB 中のマンガン濃度が増加すると IUGR リスクが増加したとしている（参照 89）。

職場で高濃度のマンガン化合物（通常酸化マンガン）に慢性的に吸入曝露されたヒトは、マンガン中毒といわれる廃疾性神経症状に陥る可能性がある。マンガン中毒は進行性の疾患で初期症状は比較的穏やかだが、徐々に脱力、ぎこちない歩行、微小な振戦を伴い、場合によっては精神障害も生じる。パーキンソン病と似た症状なので、“パーキンソン病様症候群”とも呼ばれているが、病理組織学的には脳損傷の箇所が異なっていると、ATSDR（draft）にまとめられている（参照 7）。

吸入されたマンガンは、たとえ不溶性の二酸化マンガンであっても嗅上皮から脳線条体へ逆方向に輸送されることが、動物実験で明らかにされている（参照 90、91）。嗅神経末端を介してマンガンが取り込まれる際（参照 92、93、94、95）、星状膠細胞を損傷する可能性がある（参照 96）。経口摂取されたマンガンは、他のすべての金属と同様に脈絡叢で血液から濾過されている（参照 97、98）。吸入曝露では、中枢神経系や脳の特定領域に直接マンガンが輸送されることになるので、安全用量が経口摂取よりもかなり低い値となる理由の説明となる（参照 99）。

２． 国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

IARC はマンガンの発がん性分類は行っていない。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン　第 3 版（参照 3）および根拠文書（参照 4）

マンガンの生理的必要量は種差が大きいので、動物データ、とりわけげっ歯類のデータはヒトのリスク評価に適切ではない。

IOM の食品栄養委員会は、マンガンの適正摂取量（AI）を成人女性については 1.8 mg Mn/日、成人男性については 2.3 mg Mn/日と決定しているが、生後 6 ヶ月までの乳児は 0.003 mg Mn/日で、年齢が上がるにつれその値は増加している（参照 83）。

典型的な西洋型食生活と菜食主義者の食生活を調べた結果、平均成人のマンガン摂取量は 0.7～10.9 mg/日であることがわかった（参照 82）。IOM（2001）は、食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を NOAEL とみなした（参照 83）が、この量のマンガンが食事中に含まれていても過剰曝露に相当するわけではない。

[参考]

ガイドライン値の算出には、NOAEL としてマンガン摂取量上限値 11 mg/日を使用した。成人体重 60 kg[10]で除した換算値は 0.18 mg Mn/kg 体重/日で、マンガンは水からの生物学的利用率が高いことを見込んだ不確実係数（UF）3 で除した。

TDI = NOAEL（mg Mn/kg 体重/日）÷（UF）

= 0.18（mg Mn/kg 体重/日）÷ 3 = 0.06（mg Mn/kg 体重/日）（小数第 2 位に端数処理）

マンガンの場合は、飲料水への割り当て（P）を 20%とし、成人体重 60 kg、飲水量を 1 日 2 L として、以下の式に従い暫定的ガイドライン値 0.4 mg Mn/L を導出した。

（TDI）×（成人体重）×（P）／（1 日あたり飲水量）

=0.06（mg Mn /kg 体重/日）× 60（kg 体重）× 0.2／2 （L/日）

= 0.4 （mg Mn/L）

[10] Food and Nutrition Board/Institute of Medicine （FNB/IOM 2001）（参照 83）では、成人体重を 70 kg とし、換算 NOAEL0.16 mg Mn/kg 体重/日を算出している。ATSDR（draft）は、MRL（minimum risk level）の算出にこの値を推奨している。

このガイドライン値はヒト経口研究から導かれているので、動物データをヒトへ外挿する必要はない。また、データベース全体を眺めても、0.4 mg Mn/L という健康基準のガイドライン値は安全レベルにあるといえ、公衆衛生保全には十分である。

ただし、飲料水にマンガンが含まれていると、マンガンが給水本管に沈着し水の変色の原因となる場合があり、消費者にとって不快の種となることに注目しておきたい。この場合、0.05 mg Mn/L 以下だと通常消費者は許容できるが、地域ごとにその値は異なるとみられる。

（４）米国環境保護庁（US EPA）
Integrated Risk Information System (IRIS)

EPA/IRISでは、化学物質の評価にあたり、TDIに相当する経口リファレンスドース（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口曝露によるリスクについての情報を提供している(参照5)。

①　経口 RfD（参照 5）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	修正係数(MF)	参照用量（RfD）
中枢神経系への影響：ヒト慢性経口データ（参照 70、72、73）	NOAEL（食物）：0.14 mg Mn/kg 体重/日 LOAEL:　なし	1**	1***	1.4×10^{-1} mg Mn/kg 体重/日

*　食物中マンガンのヒト慢性摂取の NOAEL 10 mg Mn/日は、複数の研究の混合データに基づく。成人の体重 70 kg として、表中の NOAEL を導出。

**　長期間通常の食物を摂取し有害な健康影響は見られない多数の大規模母集団から得られた情報を基にして、マンガンの RfD は決定された。生理機能が損なわれない限り、食物中のマンガン量が変動しても体内負荷は一定に保たれるように、ヒトは効率的にマンガンの恒常性維持を行う。ヒト母集団の様々な断面で慢性 NOAEL を提供する情報にマンガンの必須性も加味して、不確実係数は 1 とした。

***　食物中マンガンへの曝露評価では修正係数は 1 だが、飲料水中または土壌中マンガンへの曝露評価では修正係数は 3 が推奨される。理由として 4 点挙げられる。

ⅰ）基本的に食物と水とでマンガン吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加する。

ⅱ）マンガンを 2 mg/L 含有する飲料水を生涯摂取した場合に、有害影響の可能性が提唱された（参照 78)。

ⅲ）母乳よりかなり高マンガン濃度に調整された調整乳を与えられた乳児に懸念が見られる。

ⅳ）新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門を非常に簡単に通過するという証拠がいくつかあるが、これらは調整乳中のマンガンはイオン型も物理的状態も母乳とは異なっていることに関係している。

②　発がん性（参照 5）

EPA は、既存の動物試験はマンガンの発がん性を評価するのに不十分であるとして、マンガンの発がん性を"Ｄ"（ヒトの発がん性について分類で

きない）に分類している。マンガンのヒトにおける発がんデータはない。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）[11]

米国医薬研究所（Institute of Medicine, IOM, 2001）は、必要量の最高推定値を考慮したマンガンの一日適切摂取量（AI）が、成人女性で1.8mg、成人男性で2.3mgと定めている。

異なる年齢群の米国におけるマンガン中間摂取量は、食事研究に基づいて決められた（Pennington et al., 1996）。それによると６ヶ月から２才：1.03～1.42 mg/day、14～16才：1.72～2.66 mg/day、25～30才：2.08～2.71 mg/day、60～65才：2.15～2.52 mg/dayであった。

典型的西欧人と菜食主義者の食事のレヴューによると平均的成人のマンガン摂取量は0.7～10.9 mg/dayである(Greger, 1999)。90日間マンガンのサプリメントを毎日15mg摂取した女性に有害影響はなかったが、唯一、リンパ球スーパーオキシドジムスターゼ活性の有意な増加がみられた(参照36)。範囲を上回ったマンガン摂取量11mg/dayがGreger (1999)によって食事調査を用いて確認され、IOM (2001)によってNOAELとしてリストされた。従って、AI値はNOAELよりずっと低い値であることが推定されるが、食事中のこのマンガン量（11 mg/day）がこの元素の過大曝露を表すとは考えられない。暫定的な指針値が、このNOAELを用いて計算可能である。

WHOの飲料水水質ガイドライン第２版（1996)では、NOAELに不確実係数：３（マンガンの生物利用性が増加する可能性を考慮）を適用してTDIを求め、飲料水の寄与率20%（必須元素であることや経口摂取による毒性が弱いことによる）を使って指針値を求めている。今回もこれに従うと上記NOAELよりTDIは0.073 mg/kgとなり、健康影響上の評価値は0.4 mg/Lと見積もることができる。

（６）ATSDR（参照 7）

ドラフト版であるが、ATSDRは、Food and Nutrition Board/Institute of Medicine（FNB/IOM 2001）が設定した中間ガイドライン値0.16 mg Mn/kg体重/日を、無機形態のマンガンに経口曝露する際の公衆健康アセスメントに推奨している。

３．　曝露状況

平成１９年度水道統計における水道水でのマンガン検出状況（表22）によると、原水では、最高検出値は水道法水質基準値（0.05 mg/L）の1,000%超過に44箇所もみられ、100%超過～1,000%以下の範囲が測定地点の1割強

[11] 原文の通りに記載した。

に相当する合計667箇所で検出された。10%以下しか検出されていないのは、6割強（3,456/5,339地点）に過ぎなかった。一方、浄水では、最高検出値は水質基準値の90%超過～100%以下に1箇所みられ、10%超過～90%以下の範囲で合計120箇所検出されたが、ほとんどの箇所（5,465/5,586地点）では10%以下しか検出されていない。

表 22　水道水（原水・浄水）での検出状況（参照 100）

浄水／原水の別	原水 水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表 10%以下 ～0.005 mg/L	10%超過20%以下 ～0.010 mg/L	20%超過40%以下 ～0.020 mg/L	40%超過60%以下 ～0.030 mg/L	60%超過80%以下 ～0.040 mg/L	80%超過100%以下 ～0.050 mg/L	100%超過200%以下 ～0100 mg/L	200%超過400%以下 ～0.200 mg/L	400%超過600%以下 ～0.300 mg/L	600%超過1000%以下 ～0.500 mg/L	1000%超過 0.501～ mg/L
原水	全体	5,339	3,456	261	373	211	200	127	304	208	72	83	44
	表流水	1,031	359	107	187	103	93	44	100	23	8	4	3
	ダム湖沼	306	54	20	33	31	37	34	55	33	3	6	0
	地下水	3,206	2,393	122	129	68	51	43	118	122	52	68	40
	その他	796	650	12	24	9	19	6	31	30	9	5	1

浄水／原水の別	浄水 水源種別	測定地点数	基準値に対する度数分布表 10%以下 ～0.005 mg/L	10% 超過 20% 以下 ～0.010 mg/L	20% 超過 30% 以下 ～0.015 mg/L	30% 超過 40% 以下 ～0.020 mg/L	40% 超過 50% 以下 ～0.025 mg/L	50% 超過 60% 以下 ～0.030 mg/L	60% 超過 70% 以下 ～0035 mg/L	70% 超過 80% 以下 ～0.040 mg/L	80% 超過 90% 以下 ～0.045 mg/L	90%超過100%以下 ～0.050 mg/L	100%超過 0.051～ mg/L
浄水	全体	5,586	5,465	76	31	8	2	0	2	0	1	1	0
	表流水	991	983	5	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	ダム湖沼	294	289	2	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	地下水	3,072	2,974	62	25	7	1	0	2	0	0	1	0
	その他	1,229	1,219	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0

（平成19年度調査結果）

Ⅲ. 調査結果のまとめ

マンガンが神経毒性をもつことは、職業環境でマンガン化合物に吸入曝露された労働者でよく知られている。井戸水の飲用を通じてマンガンに経口曝露された成人に関する研究では、神経系への影響を報告しているものといないものがある。しかし、最近の研究で、井戸水を通してマンガンに経口曝露された児童で、神経系の障害が報告されている。マンガンについてはヒトへの発がん性を示唆する証拠は得られていない。IARC はマンガンの発がん性を評価しておらず、EPA もマンガンについて、人への発がん性について分類できないとしている。

以上のことから、マンガンについては耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断される。

バングラデシュのマンガン濃度が高い井戸水を飲用している 10 歳の児童 142 人の調査では、母親の教育程度や知性を含む社会人口学的要因を調整後、飲用した井戸水のマンガン濃度と知的スコアが負の相関を示した。マンガン濃度が 1,000 μg/L 以上（平均 1,923 μg/L）の井戸水を飲用した児童グループでは 200 μg /L 未満（平均 103 μg/L）の井戸水を飲用した児童グループと知的スコアが有意に異なっていたが、マンガン濃度が 200～500 μg/L（平均 440 μg/L）、500～1,000 μg/L （平均 801 μg/L）の井戸水を飲用した児童グループでは異なっていなかったことから、801 μg/L が本研究における NOAEL とみなされた。しかし、本研究では水以外の曝露経路からのマンガン摂取量が報告されていないため、この研究をもとに信頼性を持って TDI を導くことはできない。

IOM は様々な文献レビューをもとに、食生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値 11 mg/日を成人の NOAEL とみなし、これを耐容上限量（UL）としている。この値をもとに成人の体重を 50 kg と仮定すると、体重あたりのマンガンの NOAEL は 0.22 mg/kg 体重/日となる。さらに、食事と飲料水からの生物学的利用率の違い、年齢層による感受性の違いに関する不確実係数 3 を適用し、マンガンの TDI を 0.073 mg/kg 体重/日と試算した。

表 23　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	LOAEL (mg Mn/kg 体重/日)	備考
亜①	マウス B6C3F$_1$ 系 雄雌各 10	13 週間混餌投与	雄：体重増加抑制(122-)、総白血球数の減少（975-）、最終体重 13 %減少、肝臓の絶対／相対重量が減少、前胃上皮の過形成と過角化（1,950）、雌雄：ヘマトクリット%とヘモグロビン濃度減少、赤血球量の減少（1,950）	975	1,950	硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物
②	ラット CD 系 雄 5、雌 1	24 日間強制経口投与　溶媒：5%ショ糖水溶液	視床下部のドーパミンレベル減少（10-）、視床下部のモノアミンオキシダーゼ活性の増加・チロシンヒドロキシラーゼ活性の減少（20）	1	10	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
③	ラット Fischer 系 雄	8 週間混餌投与	ヘマトクリット値とヘモグロビン値の減少（55）		55	炭酸マンガン
④	ラット E334/N 系 雄雌各 10	13 週間混餌投与	雄：好中球数有意な増加、肝臓の絶対／相対重量の減少（33-）、ヘマトクリット%と赤血球数わずかで増加、リンパ球数の減少（130-）、雌：肺の絶対／相対重量の減少（40-）、体重増加抑制、総白血球数の減少（155-）、肝臓の絶対／相対重量の減少（618）		33	硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物
慢⑤	マウス B6C3F$_1$ 系 雄雌各 70	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：甲状腺の濾胞上皮過形成と濾胞拡張の増加、前胃扁平上皮の限局性過形成発生頻度の統計的に増加（584）、雌：用量依存的な最終体重減少、甲状腺濾胞上皮過形成の発生頻度の増加(64-)、前胃扁平上皮の限局性過形成発生頻度の増加(731)		64	硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物

⑥	ラット F344/N 系 雌雄各 70	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：最終体重 10%減少、生存率の減少、慢性進行性腎症重症化（200）		200	硫酸マンガン(Ⅱ)一水和物
⑦	ラット SD 系 雄各 12	65 週間飲水投与	運動レベルの増加およびドーパミン作動性機能の一時的な向上（40）		40	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
神⑧	ラット SD 系 新生児 各 10～12	20 日間飲水投与	受動回避試験での電気ショック回数用量依存的増加・線条体ドーパミンレベル用量依存的な減少（出生後 32）（0.7-）、嗅覚弁別による帰巣時間の遅延（出生後 10）、線条体ドーパミンレベル 50 %減少（7.5）	3.8	7.5	塩化マンガン
⑨	ラット SD 系 雄新生児 各 8-9	21 日間飲水投与	新生児期に負の走地性に影響、成熟期（出生後 90）にコカインで誘導される運動反応と神経化学的に影響（13.1）	4.4	13.1	塩化マンガン
⑩	ラット Albino 新生児 投与前訓練：各 9-12、投与後訓練各 12	30 日間混餌投与	投与前訓練：習得技術半分喪失（5.6-）、攻撃性増加(13.9)、投与後訓練：行動障害（5.6-）		5.6[A]	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
⑪	ラット SD 系	44 日間飲水投与	運動失調、硬直した不安定な足取り（150）		150	塩化マンガン(Ⅱ)
⑫	ラット Wistar 系 雄各 16	10 週間飲水投与	空間記憶能と自発的オープンフィールド活性の減少、音響驚愕反応の回数減少、感覚誘発電位の潜時延長と持続時間短縮(6.5-)		6.5	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
⑬	ラット SD 系 雄各 15	21（2+19）週間飲水投与	体重・摂餌量の減少（76-）、拘束ストレスの有無に関わらず空間学習能力減少（153）	76	153	塩化マンガン
⑭	アカゲザル 雄乳児各 8	4 ヶ月間飲水投与	遊び活動の減少、睡眠中活動の減少（107.5-）		107.5	塩化マンガン(Ⅱ)

⑮	アカゲザル 雄各 4	18 ヶ月間飲水投与	筋力減少、下肢の硬直、黒質ニューロンの色素脱失、神経変性（6.9）		6.9	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
生⑯	マウス Swiss 系 雌各 15、雄各 14	交配前 12 週間飲水投与	雄：受精率の減少（309）、雌：子宮重量の増加(44-)、卵巣重量の増加(158-)、着床率、生存胎児数の減少（277）	雄：154	雄：309、雌：44	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
⑰	マウス CD-1 系 ①各 12、②16	43 日間飲水投与	精子運動性・精巣精子数の用量依存的な減少(4.8-)、精巣上体重量の用量依存的な増加（9.6）	2.4	4.8	酢酸マンガン
⑱	ラット SPRD 系 各 15-21	全妊娠期飲水投与	親動物：シトクロム P450 濃度とアニリン-p-ヒドロオキシダーゼ活性の増加(11-)、着床後損失増加(33)、児動物：骨と内臓の発達遅延、外表奇形		33	塩化マンガン(Ⅱ)
⑲	ラット 雌の児動物各 12	妊娠前 15～20 日間～授乳 1 ヶ月飲水投与	大脳皮質マンガン濃度の増加、全脳部位で、神経細胞 7～10%に変化・グリア細胞数の用量依存的増加、側坐核でグリオーシス(2.8-)		2.8	塩化マンガン(Ⅱ)四水和物
ヒ⑳	ヒト ボストン 10 歳男児 1 人	症例研究 汚染井戸水 5 年間摂取	神経心理学的所見（0.06）		0.06	マンガン
㉑	成人	マンガン摂取上限値 11mg/日、体重 60kg	マンガン摂取上限値（11 mg/日）	成人体重 60 kg として算出：0.18[W]		マンガン
㉒	3 つのヒトデータの総合	適切マンガン基準用量 11mg/日、体重 70kg	適切マンガン基準用量（0.14）	0.14[E]		マンガン
㉓	ヒト バングラデシュ 10 歳児 142 人	汚染井戸水摂取、知的機能横断的研究	有意差なし（グループ 3）、フルスケール IQ テスト、行動試験、言語試験スコアで能力減少（グループ 4）	グループ 3(男児 1.92 mg Mn/日、女児 1.68 mg Mn/日)		マンガン
㉔	ヒト カナダ 6 歳女児 症例 1 人	症例研究 汚染井戸水 6 年間摂取	行動障害、言語障害（0.103）		0.103	マンガン

㉙	ヒト バングラデシュ 1 歳未満幼児 3,824 人	縦断的研究	高死亡率（0.26）		0.26	マンガン

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験

[A]：著者、[E]：US EPA、[T]：ATSDR（draft）、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省．水質基準の見直しにおける検討概要　平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会　2003

2 WHO. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition. 2000

3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, Manganese in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/104. 2004

5 US EPA. (Environmental Protection Agency), Integrated Risk Information System (IRIS). Manganese (CASRN 7439-96-5), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 05/01/1996. Carcinogenicity assessment for lifetime exposure, Last revised - 12/01/1996.

6 US EPA. (Environmental Protection Agency), Drinking Water Health Advisory for Manganese. US EPA Office of Water(4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460. 2004

7 ATSDR, Toxicological Profile for manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2008.

8 Schwartz R, Apgar BJ, Wein EM. Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn, and Zn from a diet containing bran. American Journal of Clinical Nutrition. 1986; 43:444-455.

9 Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Eriksson R, Lönnerdal B. Manganese absorption and metabolism in man. Acta Pharmacology and Toxicology. 1986; 59(Suppl 7):60-62.

10 Johnson PE, Lykken GI, Korynta ED. Absorption and biological half-life in humans of intrinsic 54Mn tracers from foods of plant origin. Journal of Nutrition. 1991; 121:711-717.

11 Keen CL, Bell JG, Lönnerdal B. The effect of age on manganese uptake and retention from milk and infant formulas in rats. Journal of Nutrition. 1986; 116:395-402.

12 Gibson RS. Content and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. American Journal of Clinical Nutrition. 1994; 59(suppl):1223S-1232S.

13 Thomson AB, Olatunbosun D, Valverg LS. Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1971; 78:642-655.

14 Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70:37-43.

15 Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Essential trace metals in man: Manganese. A study in homeostasis. Journal of Chronic Diseases. 1966; 19:545-571.

16 McDermott SD, Kies C. Manganese usage in humans as affected by use of calcium supplements. In: Kies, C., ed., Nutritional Bioavailability of Manganese. American Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 146-151.

17 Lutz TA, Schroff A, Scharrer E. Effect of calcium and sugars on intestinal manganese absorption. Biological Trace Element Research. 1993; 39:221-227.

18 Freeland-Graves JH, Llanes C. Models to study manganese deficiency. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., Manganese in Health and Disease. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1994; 59-86.

19 Freeland-Graves J. Derivation of manganese estimated safe and adequate daily dietary intakes. In: Mertz, W., C.O. Abernathy and S.S. Olin, eds., Risk Assessment of Essential Elements. Washington, D.C.: ILSI Press. 1994; 237-252.

20 Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese absorption from human milk, cow's milk, and infant formulas in humans. American Journal of Diseases in Children. 1989a); 43(7):823-827.

21 Lönnerdal B. Manganese nutrition of infants. In: Klimis-Tavantzis, D.J., ed., Manganese in Health and Disease. CRC Press, Boca Raton, FL. 1994; 175-191.

22 Dörner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G. et al. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breastmilk and adapted cow's milk formulas. British Journal of Nutrition. 1989; 61:559-572.

23 Lönnerdal B, Keen CL, Bell JG, Sandström, B. Manganese uptake and retention: Experimental animal and human studies. In: Kies, C., ed., Nutritional Bioavailability of Manganese. American Chemical Society, Washington, D.C. 1987; 9-20.

24 Mena I. The role of manganese in human disease. Annals of Clinical and Laboratory Science. 1974; 4:487-491.

25 Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. Trace elements (copper, zinc, manganese, and selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1985; 4:87-92.

26 Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. Part II. Adult subjects from the United States. Health Physics. 1963; 9:103-145.

27 Sumino K, Hayakawa K, Shibata T, Kitamura S. Heavy metals in normal Japanese tissues. Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. Archives of Environmental Health. 1975; 30:487-494.

28 Kontur PJ, Fechter LD. Brain regional manganese levels and monoamine metabolism in manganese-treated neonatal rats. Neurotoxicology and Teratology. 1988; 10:295-303.

29 Reaney SH, Bench G, Smith DR. Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. Toxicol Sci. 2006; 93(1):114-124.

30 Leach RM, Lilburn MS. Manganese metabolism and its function. World Rev Nutr Diet. 1978; 32:123-134.(入手不可)

31 Utter MF. The biochemistry of manganese. Med Clin North Am. 1976; 60:713-727

32 Sakurai H, Nishida M, Yoshimura T, Takada J, Koyama M. Partition of divalent and total manganese in organs and subcellular organelles of MnCl2-treated rats studied by ESR and neutron activation analysis. Biochim Biophys Acta. 1985; 841:208-214.

33 Tichy M, Cikrt M. Manganese transfer into the bile in rats. Arch Toxikol. 1972; 29:51-58.

34 Gibbons RA, Dixon SN, Hallis K, Russel AM, Sansom BF, Symonds HW. Manganese metabolism in cows and goats. Biochim Biophys Acta. 1976; 444:1-10.

35 Komura J, Sakamoto M. Disposition, behavior, and toxicity of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in the mouse. Arch Environ Contam Toxicol. 1992a; 23:473-475.

36 Davis CD, Greger JL. Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. American Journal of Clinical Nutrition. 1992; 55:747-752.

37 Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B, Sandström B. Manganese retention in man: A method for estimating manganese absorption in man. American Journal of Clinical Nutrition. 1989b); 49:170-179.

38 Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. British Journal of Industrial Medicine. 1992; 49:25-34.

39 Kostial K, Blanusa M, Malijkovic T, Kello D, Rabar I, Stara JF. Effect of a

metal mixture in diet on the toxicokinetics and toxicity of cadmium, mercury, and manganese in rats. Toxicology and Industrial Health. 1989; 5:685-698.

40 Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegal JA, Nycum JS. Range-finding toxicity data: List VII. American Industrial Hygiene Association Journal. 1969; 30:470-476.

41 NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Manganese (II) Sulfate Monohydrate (CAS No. 10034-96-5) in F344/N Rats and B6C3F$_1$ Mice (Feed Studies). NTP Tech. Rep. Ser. 428. National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. 1993.

42 Deskin R, Bursian SJ, Edens FW. Neurochemical alterations induced by manganese chloride in neonatal rats. Neurotoxicology. 1980; 2:65-73.

43 Miller KB, Caton JS, Finley JW. Manganese depresses rat heart muscle respiration. Biofactors. 2006; 28:33-46.

44 Nachtman JP, Tubben RE, Commissaris RL. Behavioral effects of chronic manganese administration in rats: Locomotor activity studies. Neurobehavioral Toxicology and Teratology. 1986; 8:711-715.

45 Tran TT, Chowanadisai W, Crinella FM, Chicz-DeMet A, Lonnerdal B. Effect of high dietary manganese intake of neonatal rats on tissue mineral accumulation, striatal dopamine levels, and neurodevelopmental status. Neurotoxicology. 2002a; 23(4-5):635-43.

46 Tran TT, Chowanadisai W, Lonnerdal B, Le L, Parker M, Chicz-Demet A, Crinella FM. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. Neurotoxicology. 2002b; 23(4-5):645-51.

47 Reichel CM, Wacan JJ, Farley CM, Stanley BJ, Crawford CA, McDougall SA. Postnatal manganese exposure attenuates cocaine-induced locomotor activity and reduces dopamine transporters in adult male rats. Neurotoxicol Teratol. 2006 May-Jun; 28(3):323-32.

48 McDougall SA, Reichel CM, Farley CM, Flesher MM, Der-Ghazarian T, Cortez AM, Wacan JJ, Martinez CE, Varela FA, Butt AE, Crawford CA. Postnatal manganese exposure alters dopamine transporter function in adult rats: Potential impact on nonassociative and associative processes. Neuroscience. 2008 Jun 23; 154(2):848-60.

49 Shukakidze AA, Lazriev IL, Mitagvariya N. Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. Neurosci Behav Physiol. 2003; 33(3):263-267.

50 Kristensson K, Eriksson H, Lundh B, Plantin LO, Wachtmeister L, Azazi M. et al. Effects of manganese chloride on the rat developing nervous system. Acta Pharmacol Toxicol. 1986; 59:345-348.

51 Vezér T, Papp A, Hoyk Z, Varga C, Naray M, Nagymajtenyi L. Behavioral and neurotoxicological effects of subchronic manganese exposure in rats. Environ Toxicol Pharmacol. 2005; 19:797-810.

52 Vezér T, Kurunczi A, Naray M, Papp A, Nagymajtenyi L.. Behavioral effects of subchronic inorganic manganese exposure in rats. Am J Ind Med. 2007; 50:841-852.

53 Torrente M, Colomina MT, Domingo JL.. Behavioral effects of adult rats concurrently exposed to high doses of oral manganese and restraint stress. Toxicology. 2005; 211(1-2):59-69.

54 Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, soy formula, or soy formula with added manganese. Neurotoxicol Teratol. 2005; 27(4):615-627.

55 Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates. Toxicology Letters. 1980; 6:17-20.

56 Avila DS, Gubert P, Fachinetto R, Wagner C, Aschner M, Rocha JB. et al. Involvement of striatal lipid peroxidation and inhibition of calcium influx into brain slices in neurobehavioral alterations in a rat model of short-term oral exposure to manganese. Neurotoxicology. 2008 Nov; 29(6):1062-8.

57 Elbetieha A, Bataineh H, Darmani H, Al-Hamood MH. Effects of long-term exposure to manganese chloride on fertility of male and female mice. Toxicol Lett. 2001; 8; 119(3):193-201.

58 Ponnapakkam TP, Bailey KS, Graves KA, Iszard MB. Assessment of male reproductive system in the CD-1 mice following oral manganese exposure. Reprod Toxicol. 2003; 17(5):547-51.

59 Szakmáry E, Ungvary G, Hudak A, et al. Developmental effect of manganese in rat and rabbit. Cent Eur J Occup Environ Med. 1995; 1:149-159.

60 Lazrishvili IL, Shukakidze AA, Chkhartishvili NN, Bikashvili TZ. Morphological changes and manganese content in the brains of rat pups subjected to subchronic poisoning with manganese chloride. Neurosci Behav Physiol. 2009 Jan; 39(1):7-12.

61 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Taine B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: II. Results from testing of 270 chemicals. Environ Mutagen. 1986; 8:1-26.

62 Pagano DA, Zeiger E. Conditions for detecting the mutagenicity of divalent metals in Salmonella typhimurium. Environ Mol Mutagen. 1992; 19:139-146

63 De Méo M, Laget M, Castegnaro M, Duménil. Genotoxic activity of

potassium permanganate in acidic solutions. Mutat Res. 1991; 260:295-306

64 Zakour RA, Glickman BW. Metal-induced mutagenesis in the lacI gene of Escherichia coli. Mutat Res. 1984; 126:9-18

65 Oberley, T.J., C.E. Piper and D.S. McDonald. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y mouse lymphoma assay. J. Toxicol. Environ. Health. 1982; 9: 367-376

66 Lima PDL, Vasconcellos MC, Bahia MO, Montenegro RC, Pessoa CO, Costa-Lotufo LV. et al. Genotoxic and cytotoxic effects of manganese chloride in cultured human lymphocytes treated in different phases of cell cycle. Toxicol In Vitro. 2008; 22(4):1032-1037.

67 Dikshith TS, Chandra SV. Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride. Bull Environ Contam Toxicol. 1978; 19:741-746.

68 Joardar M, Sharma A. Comparison of clastogenicity of inorganic manganese administered in cationic and anionic forms in vivo. Mutat Res. 1990; 240:159-163.

69 Hurley LS, Keen CL. Manganese. In: Mertz W, ed. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Vol. 1. 5th ed. New York, NY, Academic Press. 1987; 185-223.

70 NRC (National Research Council). Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Food and Nutrition Board, National Research Council, National Academy Press, Washington, DC. 1989; 230-235.

71 McLeod, B.E. and M.F. Robinson. Metabolic balance of manganese in young women. Br. J. Nutr. 1972; 27(1): 221-227

72 Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F. Manganese requirements of humans. In: Nutritional Bioavailability of Manganese, C. Kies, ed. American Chemical Society, Washington, DC. 1987; 90-104.

73 WHO. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition: Manganese. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Service, 532, WHO, Geneva, Switzerland. 1973; 34-36.

74 Banta RG, Markesbery WR. Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs. Neurology. 1977; 27:213-216.

75 Holzgraefe M, Poser W, Kijewski H, Beuche W. Chronic enteral poisoning caused by potassium permanganate: A case report. Journal of Toxicology and Clinical Toxicology. 1986; 24:235-244

76 Woolf A, Wright R, Amarasiriwardena C, Bellinger D. A child with chronic manganese exposure from drinking water. Environ Health Perspect. 2002;

110(6):613-6.

77 Kawamura CL, Ikuta H, Fukuzimi S, Yamada R, Tsubaki S, Kodama T. et al. Intoxication by manganese in well water. Kitasato Archives of Experimental Medicine. 1941; 18:145-169.

78 Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. Archives of Environmental Health. 1989; 44:175-178.

79 Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA, Cincinnati, OH. 1990. August 23. (入手不可)

80 Kondakis, X.G. Professor, University of Patras, Greece. Letter to S. Velazquez, US EPA, Cincinnati, OH. 1993. June 7. (入手不可)

81 Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert H-M, Schleifenbaum P, Moseinger H-U. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. Canadian Journal of Neurological Science. 1995; 22:286-289.

82 Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: Evaluation of potential biomarkers. NeuroToxicology. 1999; 20:205-212.

83 IOM. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. A report of the Panel on Micronutrients, Subcomittees on Upper Reference levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press (prepublication version, downloaded on 01/25/2001 from the Internet at: http://www.nap.edu/openbook). 2001.

84 IOM Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington, DC:National Academy Press. 2004.（入手不可）

85 Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P. et al. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihazar, Bangladesh. Environ Health Perspect. 2006; 114(1):124-129.

86 Sahni V, Leger Y, Panaro L, Allen M, Giffin S, Fury D. et al. Case report: A metabolic disorder presenting as pediatric manganism. Environ Health Perspect. 2007; 115:1776-1779.

87 Bouchard M, Laforest F, Vandelac L, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: Pilot study of school-age children exposed through tap water. Environ Health Perspect. 2007c; 115:122-127.

88 Hafeman D, Factor-Litvak P, Cheng Z, et al. Association between

manganese exposure through drinking water and infant mortality in Bangladesh. Environ Health Perspect. 2007; 115:1107-1112.（入手不可）

89 Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri Z. et al. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. Reprod Toxicol. 2008 Feb; 25(2):219-23.

90 Gianutsos G, Morrow GR, Morris JB. Accumulation of manganese in rat brain following intranasal administration. Fundamental and Applied Toxicology. 1997; 37:102-105.

91 Roels HA, Meiers R, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP. et al. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl2, MnO2) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. Archives of Toxicology. 1997; 71:223-230.

92 Bench G, Carlsen TM, Grant PG, Wollett Jr. JS, Martinelli RE, Lewis JL. et al. Olfactory bulb uptake and determination of biotransfer factors in the California ground squirrel (Spermophilus beecheyi) exposed to manganese and cadmium in environmental habitats. Environmental Science and Technology. 2001; 35:270-7.

93 Brenneman KA, Wong BA, Buccellato MA, Costa ER, Gross EA, Dorman DC. Direct olfactory transport of inhaled manganese (54MnCl2) to the rat brain: Toxicokinetic investigations in a unilateral nasal occlusion model. Toxicology and Applied Pharmacology. 2000; 169:238-248.

94 Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. Pharmacology and Toxicology. 1996; 79:347-356.

95 Vitarella D, Wong BA, Moss OR, Dorman DC. Pharmacokinetics of inhaled manganese phosphate in male Sprague-Dawley rats following subacute (14-day) exposure. Toxicology and Applied Pharmacology. 2000; 3:279-285.

96 Henriksson J, Tjälve H. Manganese taken up into the CNS via the olfactory pathway in rats affects astrocytes. Toxicological Sciences. 2000; 55:392-8.

97 Zheng W, Perry DF, Nelson DL, Aposhian HV. Choroid plexus protects cerebrospinal fluid against toxic metals. FASEB Journal. 1991; 5:2188-2193.

98 Ingersoll RT, Montgomery Jr. EB, Aposhian HV. Central nervous system toxicity of manganese. I. Inhibition of spontaneous motor activity in rats after intrathecal administration of manganese chloride. Fundamental and Applied Toxicology. 1995; 27:106-113.

99 Wang JD, Chuang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. Manganese induced parkinsonism: An outbreak due to unrepaired ventilation control system in a ferromanganese smelter. British Journal of

Industrial Medicine. 1989; 46:856-859.

100 日本水道協会．水道統計　平成 19 年度版．2007

バリウム

目次

頁
○　検討会委員名簿 …… 2
○　要約 …… 3

Ⅰ．調査対象物質の概要 …… 4
1．用途 …… 4
2．一般名 …… 4
3．化学名 …… 4
4．元素名 …… 4
5．原子量 …… 4
6．物理化学的性状 …… 4
7．現行規制等 …… 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 …… 5
1．毒性に関する科学的知見 …… 5
(1) 体内動態 …… 5
(2) 実験動物等への影響 …… 6
(3) ヒトへの影響 …… 16
2．国際機関等の評価 …… 19
3．曝露状況 …… 21

Ⅲ．調査結果のまとめ …… 21

・　参照 …… 25

＜検討会委員名簿＞

太田敏博
渋谷淳
広瀬明彦

要　約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、バリウムの食品健康影響について調査を行った。調査に供した試験成績は、急性毒性試験（ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、遺伝毒性試験である。対象とするバリウム化合物は、塩化バリウム、酢酸バリウム等とする。

可溶性バリウム塩（塩化バリウム、酢酸バリウム等）は容易に吸収されるが、不溶性のバリウム塩（硫酸バリウム等）でもある程度は吸収される。血漿から迅速に骨に取り込まれ、体内バリウムの約91%が骨に集中している。ヒトおよび動物では、バリウムの主な排泄経路は糞便である

バリウムはヒトの必須元素ではないと考えられている。バリウムのヒトに対する健康影響として、WHOが収集した研究の中で最も感度の高い疫学研究で、平均Ba濃度が異なる飲料水を飲んでいる集団間の血圧や心血管疾患有病率に有意差は見られていない。動物試験では、マウスの2年間飲水投与試験でバリウム投与との関連が明確な影響として腎症が報告されている。また、遺伝毒性は細菌を用いた遺伝子突然変異試験の大部分が陰性である。発がん性についても有意な影響を示す報告はないので、非発がん毒性に関する耐容一日摂取量（TDI）を試算することが適切であると判断した。

イリノイ州の高バリウム濃度の水を飲用する地域住民を対象として実施された疫学調査において、平均収縮期圧、平均拡張期圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓発作、腎臓病の病歴に基づくバリウムのNOAELは0.21 mg/kg体重/日であった。また、11人の健常男性を対象にバリウムの血圧への影響を調べた臨床研究においても、バリウムとして0.21 mg/kg体重/日相当の飲水で心電図の変化や不整脈等が認められなかったことに基づき、バリウムのNOAELを0.21 mg/kg体重/日とみなした。不確実係数（個体差10）を適用し、バリウムのTDIを0.021 mg/kg体重/日と試算した。

Ⅰ．調査対象物質の概要

１．用途

塩化バリウム：有機顔料、製紙、金属熱処理剤、硫酸根の除去剤、医薬品（X 線造影剤の原料）、電子材料原料

硫酸バリウム：製紙（アート紙などの充填剤）、ペイント、X 線造影剤、ゴム・樹脂用充填剤、印刷インキ、蓄電池、体質顔料（染色レーキ体質、塩基性クロム酸鉛用）

炭酸バリウム：管球・光学ガラス、蓄電池、フェライト及びチタン酸バリウム製造原料、苛性ソーダ（硫酸根除去）、金属熱処理剤、染色、窯業、顔料、バリウム塩類（参照 1）

２．一般名

バリウム

３．化学名

IUPAC

和名：バリウム

英名：barium

CAS No.：7440-39-3

４．元素名

Ba

５．原子量

137.3

６.物理化学的性状

名称：	バリウム（Ba）	塩化バリウム（$BaCl_2$）	酢酸バリウム（$Ba(CH_3CO_2)_2$）	硫酸バリウム（$BaSO_4$）
物理的性状：	様々な形状の帯黄色～白色の光沢の固体	無色、無臭の結晶		無臭、無味、白色か帯黄色の結晶あるいは粉末
沸点（℃）：	1640	1560		
融点（℃）：	725	960		1600（分解）
比重/密度：	3.6	3.9		4.5
水への溶解性(g/100 ml)	反応する	36		溶けない
蒸気圧：	0.1 Pa（20℃）			266 Pa（15℃）

７．現行規制等

（１）法令の規制値等

水質基準値（mg/L）：なし
水質管理目標値（mg/L）：なし
環境基準値（mg/L）：なし
要監視項目指針値（mg/L）：なし
要検討項目と目標値（mg/L）：0.7
その他基準：給水装置の構造及び材質の基準 なし
労働安全衛生法；作業環境評価基準 なし
食品衛生法 MW（原水）（mg/L）；1

（２）諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

WHO（mg/L）：0.7（第 3 版）
EU（mg/L）：なし
US EPA（mg/L）：2（Maximum Contaminant Level）
欧州大気質ガイドライン（参照 2）：なし
その他基準：Codex Standard for Natural Mineral Waters（mg/L）；0.7

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

WHO 飲料水水質ガイドライン（参照 3、4）、EPA/IRIS のリスト及び毒性学的レビュー（参照 5、6）、ATSDR の毒性学的プロファイル（参照 7）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

なお、本報告書Ⅱ.１.及び２.においては、バリウム化合物の重量から換算したバリウム元素としての重量を mg Ba と表記した。

１．毒性に関する科学的知見

（１）体内動態

①　吸収

可溶性バリウム塩（塩化バリウム、亜硝酸バリウム、硫化バリウム、酢酸バリウム等）は容易に吸収されるが、不溶性のバリウム化合物（硫酸バリウム、炭酸バリウム等）でもある程度は吸収される（参照 8、9）。動物の消化管によるバリウム吸収の程度は 5%～85%と幅広く、動物種、消化管の内容物と年齢に依存している（参照 8、9、10）。硫酸バリウムがＸ線造影剤として一般的に投与されているにもかかわらず、ヒトの消化管吸収に関するデータは多くない。バリウムとして 179.2 mg に相当するブラジルナッツ 92 g を男性が単回経口摂取したマスバランス試験では、摂取量の少なくとも 91%が吸収されたと推定している（参照 11）。一方、1960 年の Bligh による未公表博士論文には、5 人の女性がん患者を被験者とした ^{140}Ba の平均経口吸収率として 9±6%が算出されている （参照 6）。

② 分布

バリウムは血漿から迅速に骨に取り込まれるので（参照 12)、体内バリウムの約 91%が骨に集中し、残りは大動脈、脳、心臓、腎臓、脾臓、膵臓、肺等の軟組織で検出されている（参照 13)。また、バリウムを 10 mg/L 含有する飲料水を摂取した子どもの歯では、バリウム／カルシウム比の上昇が観察されている（参照 14)。イヌに ^{140}Ba 標識塩化バリウムを経口投与した試験では、24 時間後の心臓の標識バリウム量は眼、骨、筋肉、腎臓に比べ 3 倍高かったと記載されている（参照 8)。バリウムはヒトの血液胎盤関門を通過するとの報告がある（参照 15)。

③ 代謝・排泄

ヒトおよび動物では、バリウムの主な排泄経路は糞便である(参照 16)。ヒトでは、24 時間以内に摂取バリウムの 20%が糞便を介し、7%が尿を介して排泄される（参照 12、13)。

（２）実験動物等への影響

① 急性毒性試験

ラットに対する塩化バリウムの経口 LD_{50} は、成熟動物で 132 mg Ba/kg 体重、離乳時 220 mg Ba/kg 体重（参照 17)、Sprague Dawley（SD）系ラットの雌で 269 mg Ba/kg 体重（参照 18）と記載されている（参照 7)。

② 亜急性毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験(マウス)

$B6C3F_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化バリウム二水和物（0、125、500、1,000、2,000、4,000 ppm：雄 0、15、55、100、205、450 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、15、60、110、200、495 mg Ba/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。4,000 ppm 投与群で有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少(>30%)、衰弱および物質由来の腎症の発生がみられ、1,000 ppm 以上の投与群では絶対および相対肝重量の減少が観察された（参照 19)。各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

しかし、いずれの用量においても肝臓での病理組織学的変化は観察されなかったので、肝臓への影響は有害ではないと判断できることから、WHO はこの試験の NOAEL は 2,000 ppm としている(参照 4)。EPA TR は、腎症の発生の増加より LOAEL を 450 mg Ba/kg 体重/日、NOAEL を 200 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 6)。

表 1　マウス 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム二水和物	4,000 ppm (雄；450 mg Ba/kg 体重/日、 雌；495 mg Ba/kg 体重/日)	有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少(>30%)、衰弱および腎症の発生
塩化バリウム二水和物	1,000 ppm (雄；100 mg Ba/kg 体重/日、 雌；110 mg Ba/kg 体重/日)	絶対及び相対の肝重量の減少

b.　4～13 週間亜急性毒性試験(ラット)

Charles River 系ラット（雌雄、各投与群 30 匹）に塩化バリウム（Ba 濃度 0、10、50、250 ppm：雄 0、1.7、8.1、38.1 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、2.1、9.7、45.7 mg Ba/kg 体重/日）を飲水投与し、4、8、13 週後にそれぞれ観察する試験が行われた。死亡例及び臨床兆候は観察されず、摂餌量及び体重も投与による影響は見られなかった。最高用量投与群では雌雄ともに飲水量の減少が見られた。雄では 8 週後に 50 ppm 以上の投与群で、雌では 13 週後に全投与群で副腎相対重量にわずかな減少が見られたが、これらの変化は Ba 投与に関連したものではなく、8 週後の雌では 250 ppm 投与群でわずかに増加していた。投与に関連した血液指標、各臓器の肉眼上の病変や病理組織学的変化も見られなかった。血圧及び糸球体傷害については観察の対象とされなかった（参照 17)。各投与群で認められた毒性所見を表 2 に示す。

EPA TR は、NOAEL を 250 ppm としている（参照 6)。

表 2　ラット 4～13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム	Ba 濃度 250 ppm (雄；38.1 mg Ba/kg 体重/日、 雌；45.7 mg Ba/kg 体重/日)	飲水量の減少

c.　13 週間亜急性毒性試験(ラット)

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化バリウム二水和物（0、125、500、1,000、2,000、4,000 ppm：雄 10、30、65、110、200 mg Ba/kg 体重/日、雌 10、35、65、115、180 mg Ba/kg 体重/日）の 13 週間飲水投与試験が行われた。4,000 ppm 投与群では雌雄のラットに尿細管の拡張が認められた。2,000 ppm 投与群では雌で、4,000 ppm 投与群では雌雄ともに、腎臓の絶対／相対重量は対照群に比べ有意に増加し、投与による腎傷害と関連があると見られた。また、2,000 ppm と 4,000 ppm 投与群では雌雄のラットで血清中のリンレベルの有意な上昇が認められた。4,000 ppm 投与群の雌では、自発運動が対照群に比べて 30%低下した（参照 19)。ATSDR は、この低下を生物学的に有意と考えられるとしている（参照 7)。各投与群で認められた毒性所見を表 3

に示す。

WHO は、この試験の NOAEL を 1,000 ppm（65 mg Ba/kg 体重/日）としている（参照 4)。

表 3　ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム二水和物	4,000 ppm (雄；200 mg Ba/kg 体重/日、雌；180 mg Ba/kg 体重/日)	尿細管の拡張、絶対／相対腎重量の有意な増加	尿細管の拡張、自発運動の低下
塩化バリウム二水和物	2,000 ppm (雄；110 mg Ba/kg 体重/日、雌；115 mg Ba/kg 体重/日)以上	血清中リンレベルの有意な上昇	血清中リンレベルの有意な上昇、絶対／相対腎重量の有意な増加

d.　16 週間亜急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット（性別不明、各投与群 6 匹）における塩化バリウム（Ba 濃度 0、3、10、30、100 ppm：0、0.45、1.5、4.5、15 mg Ba/kg 体重/日）の蒸留水溶液、または 0.9%生理食塩水溶液の 16 週間飲水投与試験が行われた。また、片方の腎摘出術を受けた SD 系ラット(性別不明、各投与群 6 匹）における塩化バリウム（Ba 濃度 0、1、10、100、1,000 ppm：0、0.15、1.5、15、150 mg Ba/kg 体重/日）の蒸留水溶液、または 0.9%生理食塩水溶液の 16 週間飲水投与試験も行われた。さらに、Dahl 塩感受性の SD 系ラット（性別不明、各投与群 6 匹）と Dahl 塩耐性の SD 系ラット(性別不明、各投与群 6 匹)における塩化バリウム(Ba 濃度 1、10、100、1,000 ppm：0.15、1.5、15、150 mg Ba/kg 体重/日）の蒸留水溶液の 16 週間飲水投与試験も行われた。

塩化バリウム水溶液投与群、0.9%生理食塩水溶液投与群に関わらず、通常の動物と片方の腎摘出術を受けた動物では、Ba 摂取に関連した血圧変化は見られなかった。Dahl 塩感受性の動物では、0.9%生理食塩水溶液 1 ppm 投与群に最初の 1 週間、0.9%生理食塩水溶液 10 ppm 投与群に最初の 2 週間、一過性の血圧上昇が見られたが、Dahl 塩耐性の動物には高血圧の兆候は見られなかった。著者らは食塩水が塩感受性動物に影響を及ぼしたとみなしている（参照 20）。各投与群で認められた毒性所見を表 4 に示す。

この報告では、NOAEL を 1,000 ppm と推定した。

表 4　ラット 16 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄
塩化バリウム	Ba 濃度 1 ppm (0.15 mg Ba/kg 体重/日)	0.9%生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇
塩化バリウム	Ba 濃度 1,000 ppm (150 mg Ba/kg 体重/日)	影響なし
塩化バリウム	Ba 濃度 10 ppm (1.5 mg Ba/kg 体重/日)	0.9%生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇

③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

a. 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

B6C3F$_1$系マウス（雌雄、各投与群60匹）における塩化バリウム二水和物（0、500、1,250、2,500 ppm：雄0、30、75、160 mg Ba/kg体重/日、雌0、40、90、200 mg Ba/kg体重/日）の2年間[1]飲水投与試験が行われた。試験終了時の2,500 ppm投与群の生存率は雄で65%、雌で26%と対照群に対し有意に低下し、これはBa投与に関連していると見なされた。2,500 ppm投与群では、最終平均体重が対照群に比べて雄では8%、雌では12%それぞれ低かった。飲水量及び臨床症状は投与による影響は見られなかった。2,500 ppm投与群では、雌雄ともに尿細管上皮皮質及び髄質の再生、尿細管拡張、多発性の間質線維化等を特徴とする腎症発症率が有意に上昇した。2,500 ppm投与群の雌雄では、脾臓、胸腺およびリンパ節でリンパ球の枯渇が観察されたが、腎症による衰弱の二次的影響とみなされた。投与群の腫瘍発生頻度は、対照群の動物に比べて有意に高くはなく、2,500 ppm投与群の雌では、発生頻度が対照群よりも有意に低い腫瘍も見られた(参照19)。著者らは、バリウムを投与された動物の生存率が著しく減少したことが原因であるとしている（参照4)。各投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

WHOは、非腫瘍影響に関するNOAELを1,250 ppm（雄では75 mg Ba/kg体重/日、雌では90 mg Ba/kg体重/日）としている（参照4)。EPA TRは腎傷害発生頻度の統計学的に有意な増加からLOAELを160 mg Ba/kg体重/日としているが、それ以下の投与群でも投与による腎症がわずかだが観察されるので、NOAELは30 mg Ba/kg体重/日としたほうが良いとしている（参照6)。

表 5. マウス 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雌雄
塩化バリウム二水和物	2,500 ppm (雄；160 mg Ba/kg 体重/日、雌；200 mg Ba/kg 体重/日)	生存率の有意な低下、最終平均体重の減少、腎症発症率の有意な上昇

b. 生涯慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

Swiss 系マウス（雌雄、各投与群 36～54 匹）における酢酸バリウム（Ba 濃度 0、5 ppm：雄 1.18 mg Ba/kg 体重/日、雌 1.20 mg Ba/kg 体重/日　EPA（1988）換算）の生涯飲水投与試験が行われた。餌の Ba 含量に関する記載はない。成長速度と体重は Ba 投与に影響されず、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の各組織はいずれも正常だった。リンパ腫／白血病及び肺腫瘍の発生頻度は、それぞれ雄の投与群で 7/37、4/37、雌の投与群で 5/21、3/21、雄の対照群で 3/38、5/38、雌の対照群で 3/47、

[1] 雄は 103 週間、雌は 104 週間

9/47となり、有意差はみられなかった（参照21)。各投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

表6.　ラット生涯慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
酢酸バリウム	Ba濃度5 ppm (雄；1.18 mg Ba/kg体重/日、雌；1.20 mg Ba/kg体重/日)	リンパ腫/白血病及び肺腫瘍の発生頻度7/37、4/37：対照群との有意差なし	リンパ腫/白血病及び肺腫瘍の発生頻度5/21、3/21：対照群との有意差なし
対照群		リンパ腫/白血病及び肺腫瘍の発生頻度3/38、5/38	リンパ腫/白血病及び肺腫瘍の発生頻度3/47、9/47

c.　2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

F344/N系ラット（雌雄、各投与群60匹）における塩化バリウム二水和物（0、500、1,250、2,500 ppm：雄0、15、30、60 mg Ba/kg体重/日、雌0、15、45、75 mg Ba/kg体重/日）の2年間[2]飲水投与試験が行われた。雄では、500、1,250、及び2,500 ppm投与群の生存率は対照群の生存確率44%よりわずかに高く、それぞれ62%、58%、67%であった。白血病発生頻度の低下が起因していると考えられるが、雌の生存率は有意な影響を受けなかった。最終平均体重は、2,500 ppm投与群の雄では対照群より5%低く、1,250 ppm及び2,500 ppm投与群の雌では、対照群よりそれぞれ6%と11%低かった。飲水量は用量依存的に減少し、2,500 ppm投与群では対照群より雄で22%、雌で25%減少した。2,500 ppm投与群の雌で腎相対重量の統計学的に有意な増加が見られたが、投与に伴う腎臓の病変は観察されなかった。腫瘍発生の増加は見られなかった（参照19)。各投与群で認められた毒性所見を表7に示す。

NTPによる13週間試験（参照19）では、腎相対重量の増加は腎臓に対する潜在的な影響とみなされている。WHOは、雌の腎相対重量の増加を腎臓に対する影響と判断し、LOAELを2,500 ppm（75 mg Ba/kg体重/日)、NOAELは1,250 ppm（45 mg Ba/kg体重/日）としている（参照4)。EPA TRは、雄の最終平均体重の減少に基づき、LOAELを60 mg Ba/kg体重/日、NOAELを30 mg Ba/kg体重/日としている（参照6)。

[2] 雄は104週間、雌は105週間

表 7.　ラット 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム二水和物	2,500 ppm (雄；60 mg Ba/kg 体重/日、雌；75 mg Ba/kg 体重/日)	最終平均体重の減少、飲水量 22%減少	飲水量 25%減少、腎相対重量の統計学的有意な増加
塩化バリウム二水和物	1,250 ppm (雄；30 mg Ba/kg 体重/日、雌；45 mg Ba/kg 体重/日) 以上		最終平均体重の減少
塩化バリウム二水和物	500 ppm (雌雄；15 mg Ba/kg 体重) 以上	用量依存的な飲水量減少	用量依存的な飲水量減少

d.　生涯慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Long-Evans（LE）系ラット（雌雄、各投与群 52 匹）における酢酸バリウム（Ba 濃度 0、5 ppm：雄 0.61 mg Ba/kg 体重/日、雌 0.67 mg Ba/kg 体重/日　EPA（1988）換算）の生涯飲水投与試験が行われた。餌の Ba 含量に関する記載はない。Ba 投与により、雄の成長には有意な影響は見られなかったが、雌では成長の促進が見られた。投与群の雄では、蛋白尿の発生頻度は対照群より有意に高かった。心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓の各組織はいずれも正常だった（参照 21)。各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

腫瘍の発生頻度は、雄の投与群で 8/30、雌の投与群で 15/33、雄の対照群で 4/26、雌の対照群で 17/24 であり、有意差は見られなかった（参照 21)。

EPA TR は、雄の蛋白尿を証拠とする腎糸球体傷害に基づき、LOAEL を 0.61 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 6)。

表 8.　ラット生涯慢性毒性/発がん性併合試験

試験物質	投与群	雄	雌
酢酸バリウム	Ba 濃度 5 ppm (雄；0.61 mg Ba/kg 体重/日、雌；0.67 mg Ba/kg 体重/日)	蛋白尿の発生頻度有意に上昇	(成長の促進)

e.　16 ヶ月間慢性毒性試験(ラット)

LE 系ラット（雌、各投与群 12～13 匹[3]）における塩化バリウム（Ba 濃度 0、1、10、100 ppm：0、0.051、0.51、5.1 mg Ba/kg 体重/日　EPA（1985）換算）の最大 16 か月間飲水投与試験が行われた。飲水量、摂餌量、体重及び心臓重量に投与に関連した変化は認められず、その他の毒性学的な影響も認められなかった。1 ppm 投与群では、16 か月後に平均収縮期圧に変化は見られなかったが、10 ppm 投与群では、8 か月後に血圧が平均で 4～7 mm Hg 上昇し、それ以後も持続した。100 ppm 投与群では、1 か月投与後にすでに平均収縮期圧は有意かつ持続的に 12 mm Hg 上昇し、16 ヵ月後まで平均 16 mm Hg の段階的上昇が見られた。

[3] 対照群 26 匹中 21 匹を試験した。

また、心収縮、電気興奮性及び高エネルギーの ATP レベル／リン酸化ポテンシャルの低下が見られた（参照 22)。各投与群で認められた毒性所見を表 9 に示す。

WHO は、収縮期圧の 4～7 mm Hg 上昇は有害影響とみなせる値ではないと考え、NOAEL を 0.51 mg Ba/kg 体重/日、LOAEL を 5.1 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 4)。

表 9.　ラット 16 ヶ月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
塩化バリウム	Ba 濃度 100 ppm (5.1 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期圧の有意な上昇（12 mm Hg)
塩化バリウム	Ba 濃度 10 ppm (0.51 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期圧の上昇（4～7 mm Hg)

f.　16 ヶ月間慢性毒性試験(ラット)

LE 系ラット（雌、各投与群 13 匹[4]）における塩化バリウム（Ba 濃度 0、1、10、100 ppm：0.1、0.17、0.82、7 mg Ba/kg 体重/日[5]　EPA TR（参照 6）換算）の最大 16 か月間飲水投与試験が行われた。飲料水には 5 種の必須金属が Mo 濃度 1 ppm、Co 濃度 1 ppm、Cu 濃度 5 ppm、Mn 濃度 10 ppm、Zn 濃度 50 ppm で添加された。摂餌させた餌中の Ba 濃度は 1.5 ppm、Ca 濃度は 3,800 ppm だった。16 か月間 1 ppm の Ba を投与された群では平均収縮期圧に変化は見られなかったが、10 ppm 投与群では平均収縮期圧が 16 ヵ月後まで有意に上昇し続け、4 mmHg の上昇となった。100 ppm 投与群では 1 か月投与後にすでに平均収縮期圧は 12 mmHg 上昇し、16 ヵ月間上昇し続け、16 mmHg 上昇した。また、心収縮、電気興奮性及び高エネルギーの ATP レベル、クレアチニンリン酸レベルの低下が見られた。臓器重量、成長速度への影響は見られなかった(参照 23)。各投与群で認められた毒性所見を表 10 に示す。

EPA/IRIS は、血圧への影響に基づき NOAEL を 1 ppm（0.17 mg Ba/kg 体重/日)、LOAEL を 10 ppm（0.82 mg Ba/kg 体重/日）としている（参照 5)。

表 10.　ラット 16 ヶ月間慢性毒性試験

試験物質	投与群	雌
塩化バリウム	Ba 濃度 100 ppm (7 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期圧の有意な上昇（16 mm Hg)
塩化バリウム	Ba 濃度 10 ppm (0.82 mg Ba/kg 体重/日)	平均収縮期圧の有意な上昇（4 mm Hg)

[4] 対照群は 21 匹

[5] ライ麦中心の餌による Ba 量も付加した換算値

④ 神経毒性試験

a. 13 週間亜急性毒性試験(ラット)[6]

②c. の項で記したラットの 13 週間亜急性毒性試験では、神経系への影響も報告されている。4,000 ppm 投与群の雌では、自発運動が対照群に比べて 30%低下した（参照 19)。ATSDR は、この低下を生物学的に有意と考えられるとしている（参照 7)。各投与群で認められた毒性所見を表 11 に示す。

ATSDR は、神経系への影響に対する NOAEL を 115 mg Ba/kg 体重/日、LOAEL を 180 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 7)。

表 11. ラット 13 週間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌
塩化バリウム	4,000 ppm (180 mg Ba/kg 体重/日)		自発運動が 30%低下

b. 5 ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)

SD 系ラット（性別不明、各投与群 10～11 匹）における塩化バリウム（Ba 濃度 0、250 ppm：1、38.5 mg Ba/kg 体重/日[7]）の 5 ヶ月間飲水投与試験が行われた。それらの動物に L-ノルエピネフリン（NE）[8]0.5 µg/kg を静脈注射後、それぞれ 0 分、4 分、60 分に心電図（EKG）測定を行った。対照群の心拍数は低下したままであったのに対し、250 ppm 投与群では､4 分後は NE で誘起された徐脈が有意に亢進されていたが、60 分後には正常に戻っていた（参照 20）。

⑤ 免疫毒性試験[9]

②のａ．の項で記したNTP（1994）の13週間試験（参照19）では、マウスの160 mg Ba/kg体重/日投与群に脾臓のリンパ球枯渇と重量減少が、450 mg Ba/kg体重/日投与群に胸腺と脾臓の萎縮が観察されているが、ATSDRは、これらの影響は重篤な腎症の二次的な影響とみなしている（参照7)。

⑥ 生殖・発生毒性試験

a. 生殖発生毒性試験(マウス)

B6C3F$_1$ 系マウス（雌雄、各投与群 20 匹）に塩化バリウム二水和物（Ba 濃度 0、500、1,000、2,000 ppm：雄 0、55、100、205 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、60、110、200 mg Ba/kg 体重/日　EPA TR（参照 6）換

[6] ②c. と同じ試験
[7] Purina rat chow を同時に摂餌したことを考慮して、Ba 摂取量を推算
[8] 米国では、神経伝達物質ノルアドレナリンはこの名称で知られている。
[9] ②a.と同じ試験

算）を雄には 60 日間、雌には 30 日間飲水投与し、投与量が同じ群の雌雄を交配させる試験が行われた。妊娠率は、対照群が 55%で投与群は 55%～70%だった。母動物の体重、平均妊娠期間、児動物の生存率及び体重に変化は見られなかった。1,000 ppm 投与群では出産 0 日と 5 日に一腹当たりの平均児数の統計学的に有意な減少が見られたが、2,000 ppm 投与群では影響は見られなかった。また、児動物に外表奇形は見られず、雌雄ともに生殖機能への影響は認められなかった（参照 24）。各投与群で認められた毒性所見を表 12 に示す。

ATSDR は、生殖毒性、発生毒性ともに NOAEL を 200 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 7）。

表 12.　マウス生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	親動物（雄）	親動物（雌）	児動物
塩化バリウム二水和物	Ba 濃度 2,000 ppm （雄；205 mg Ba/kg 体重/日、雌；200 mg Ba/kg 体重/日）	影響なし	影響なし	影響なし
塩化バリウム二水和物	Ba 濃度 1,000 ppm （雄；100 mg Ba/kg 体重/日、雌；110 mg Ba/kg 体重/日）	影響なし	出産 0 日と 5 日に、一腹当たりの平均児数の有意な減少	影響なし

b.　10 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD 系ラット（雌雄、各投与群 10 匹）における塩化バリウム（0、100、145、209、300 mg/kg 体重/日）の 10 日間飲水投与試験が行われた。全ての投与群で尿素窒素（BUN）が減少したが、用量依存的ではなかった。300 mg/kg 体重/日（198 mg Ba/kg 体重/日　ATSDR（参照 7）換算）投与群の雌は 10 匹中 3 匹が死亡して生存率が大幅に低下し、生存する 7 匹では卵巣重量の減少及び卵巣/脳重量比の低下が認められた[10]（参照 18）。各投与群で認められた毒性所見を表 13 に示す。

ATSDR は、生殖毒性の NOAEL を 138 mg Ba/kg 体重/日、LOAEL を 198 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 7）。

表 13.　ラット 10 日間亜急性毒性試験

試験物質	投与群	雌
塩化バリウム二水和物	300 mg/kg 体重/日 （雌；198 mg Ba/kg 体重/日）	生存率の大幅な低下、残存する 7 匹で卵巣重量の減少及び卵巣／脳重量比の低下

c.　生殖発生毒性試験（ラット）

F344/N 系ラット（雌雄、各投与群 20 匹）に塩化バリウム二水和物（Ba 濃度 0、1,000、2,000、4,000 ppm：雄 0、65、110、200 mg Ba/kg 体重/日、雌 0、65、115、180 mg Ba/kg 体重/日　EPA（1985）換算）を

10 統計学的な有意差については検討されておらずわずかな変化である。唯一の生殖影響として採用の可否は微妙とこの報告では考える。

雄には 60 日間、雌には 30 日間飲水投与し、投与量が同じ群の雌雄を交配させた。妊娠率は対照群が 40%、最高用量投与群は 65%と、経験的な正常値より低かったが、バリウムに起因するものとは見なされていない。妊娠期間、児動物の生存率、外表奇形の発生頻度には有意な変化は見られなかった。4,000 ppm 投与群では、一腹当たりの生存児数及び妊娠動物ごとの着床数が対照群に比べてわずかに減少したが、いずれも統計学的な有意差はなかった。4,000 ppm 投与群の生存児の体重は出産 0 日には統計学的に有意に減少していたが、5 日には差は有意でなくなった（参照 24)。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

ATSDR は、生殖毒性の NOAEL を 200 mg Ba/kg 体重/日、発生毒性の LOAEL を 185 mg Ba/kg 体重/日、NOAEL を 115 mg Ba/kg 体重/日としている（参照 7)。

EPA/IRIS は、このような限られたデータからは、バリウムと生殖毒性との関係を判断できないとしている（参照 5)。

表 14.　ラット生殖発生毒性試験

試験物質	投与群	雄	雌	児動物
塩化バリウム二水和物	Ba 濃度 4,000 ppm (雄；205 mg Ba/kg 体重/日、雌；200 mg Ba/kg 体重/日)	影響なし	一腹当たりの生存児数及び着床数わずかで統計的に有意でない減少	出産 0 日に生存児の体重統計学的に有意な減少→5 日に解消

⑦ 遺伝毒性試験

a. *in vitro* 試験

バリウム化合物の遺伝毒性に関しては情報が少ない。

*in vitro*試験について、塩化バリウムと硝酸バリウムは代謝活性化の有無にかかわらず、細菌を用いた遺伝子突然変異試験の大部分が陰性である（参照25)。ATSDRに、細菌とほ乳類細胞を用いた*in vitro*試験の結果がまとめられている（参照7）ので、表15に示す[11]。

WHOは、証拠の重みより、バリウムは有意な遺伝毒性を有さないという結論を支持できるとしている（参照4)。

[11] CICAD の記載内容（参照 25)、各原著も参照し、一部編集されている。

表 15.　バリウム *in vitro* 遺伝毒性試験結果

試験物質	試験の種類（名称）	対象	試験結果		著者名、発行年
			代謝活性有	代謝活性無	
原核生物：					
$BaCl_2 \cdot 2H_2O$	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537	–	–	NTP 1994
$BaCl_2$	復帰突然変異試験	*Escherichia coli* WP2s(λ)	–	No data	Rossman et al. 1991
$BaCl_2$	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* H17、H45	No data	–	Kanematsu et al. 1980 Nishioka 1975
$BaNO_3$	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* H17、H45	No data	–	Kanematsu et al. 1980
真核生物：					
$BaCl_2$	細胞遺伝学的試験	*Saccharomyces cerevisiae*	No data	–	Sora et al. 1986
$BaCl_2$	DNA 合成試験	ニワトリ骨髄芽球症ウィルス	No data	–	Sirover & Loeb 1976
$BaNO_3$	DNA 合成試験	ニワトリ骨髄芽球症ウィルス	No data	–	
哺乳類細胞：					
$BaCl_2 \cdot 2H_2O$	SCE 試験	CHO 細胞	–	–	NTP 1994
$BaCl_2 \cdot 2H_2O$	染色体異常試験	CHO 細胞	–	–	
$BaCl_2 \cdot 2H2O$	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	+	–	
$BaSO_4$	コメットアッセイ	ヒト末梢血リンパ球	No data	–	Braz et al. 2008 (参照 26)

+：陽性、－：陰性

b. *in vivo* 試験

in vivo 試験についての報告は入手できていない。

（３）ヒトへの影響

バリウムはヒトの必須元素ではないと考えられる（参照15)。

バリウムは、高濃度では動脈の筋肉の直接刺激により血管収縮を、平滑筋の強い刺激により蠕動を、中枢神経系の刺激により痙攣と麻痺を引き起こす（参照 27)。バリウム塩の溶解度と投与量によっては、数時間から数日で死に至る場合がある。成人の LD_{50} は 66 mg Ba/kg 体重である（参照 28)。2003 年 5 月には、ブラジルの Goias 州の放射線クリニックで、上部

または下部消化器管の放射線検査のためにバリウム含有溶液を摂取した患者 3 人のうち、入院 24 時間以内に 2 人の死亡が報告されている（参照 29）。

通常は陶器の釉薬として使用される炭酸バリウム 40 g を、一度に摂取し自殺を図った 39 歳の美術教師の症例が報告されている。直後に腹部の疝痛を訴え、下痢と嘔吐が見られた。病院に搬送後の検査では、筋力の低下が見られその程度はグレードⅢであった。血漿カリウム濃度は 1.5 mEq/L に減少していたが、筋力低下との相関性は見られなかった。バリウムは膜に対し脱分極作用があり、患者のバリウム濃度の経時変化と神経筋遮断の程度に密接な相関性が見られたことから、著者らはバリウムが筋力低下に直接寄与していると推測している。この患者には腎不全が生じたが、硫酸バリウムが腎尿細管に沈積したためとみなされている（参照 30）。

自殺目的で大量の硝酸バリウムを摂取し、下痢、嘔吐、不整脈、重篤な低カリウム血症と徐々に筋力低下を示して病院に搬送された 22 歳の化学科学生には、カリウム点滴では効果がなかったが、血液透析により回復が見られた（参照 31）。バリウム塩の大量摂取により自殺を図って低カリウム血症に陥った 52 歳の女性に対しても、血液透析が施されて筋力低下等の神経症状の回復が見られている（参照 32）。

11 人の健常な男性（白人 7 人、アフリカ系アメリカ人 4 人）に、最初の 2 週間は蒸留水、次の 4 週間は Ba 濃度 5 ppm（0.11 mg Ba/kg 体重/日[12]）の塩化バリウムを、残りの 4 週間は Ba 濃度 10 ppm（0.21 mg Ba/kg 体重/日[13]）の塩化バリウムを続けて飲水投与（1.5 L/日）した。食事と飲料水は提供されたものに限定された。収縮期圧と拡張期圧を朝夕測定したが、どの投与量、期間においても血圧は有意な影響は受けなかった。血清アルブミン濃度で校正した血清 Ca 濃度は、血清アルブミン濃度と負の相関が見られたが、血清アルブミン濃度の増加は臨床上有意ではないと、著者らは考察している。血漿総コレステロール、トリグリセリド（LDL または HDL コレステロール）、LDL/HDL 比、アポリポタンパク質等には、有意な変化は観察されなかった。心電図では、QT 間隔等の心周期に変化は見られず、さらに、不整脈、心室の過敏性等も見られなかった（参照 33）。

WHO は、この試験で有害影響が観察されなかったのは、被験者数が少なかったこと、または曝露期間が短かったことが起因しているとみなした。また、NOAEL を 0.21 mg Ba/kg 体重/日とした（参照 4）。

[12] 被験者体重 70 kg、飲水量 1.5 L/日より換算。原著には記載なし。
[13] 上記と同様

イリノイ州の 2 地域における 1971 年から 1975 年にかけての年齢及び性別調整後の心血管疾患死亡率に関する後ろ向き疫学研究を実施した。暫定一次飲料水規則（NIPDWR）では、飲料水中のバリウム許容濃度は 1 mg Ba/L と規定されている。高 Ba 濃度（2～10 mg Ba/L）の水道水を摂取していた地域住民（25,433 人）の死亡率と、低 Ba 濃度（<0.2 mg Ba/L）の水道水を摂取していた地域住民（46,905 人）の年齢調整死亡率を調査したところ、高 Ba 濃度の地域の方が低 Ba 濃度の地域に比べ、全ての心血管疾患及び動脈硬化症による死亡率が有意に高かった。ただし、この研究では、住民数は 1970 年の国勢調査人口が用いられているが、死亡数は 1971 年から 1975 年にかけての死亡データを使用しており、高 Ba 濃度地域では低 Ba 濃度地域に比べ住民の移動が多く、算出された死亡率が過大評価されている可能性がある。また各家庭での軟水器の使用については、調整されていない。これらのことから、著者は、本結果の解釈には注意が必要であるとしている（参照 34）。

イリノイ州で 1976 年から 1977 年にかけて、人口統計学的特性及び社会経済学的特性がほぼ同じだが、飲料水平均濃度が 0.1 mg Ba/L（0.0029 mg Ba/kg 体重/日[14] EPA TR（参照 6）推算）の McHenry 地域の成人 1,203 人（対照群[15]）と、飲料水平均濃度が 7.3 mg Ba/L（0.21 mg Ba/kg 体重/日[16] EPA TR（参照 6）推算）の West Dundee 地域の成人 1,175 人を対象に、心血管疾患罹患率に関する後ろ向き研究が行われた。これら 2 地域での他のミネラル濃度は、暫定一次飲料水規則（NIPDWR）の規制値を超えていなかった。両地域の男女では、平均収縮期圧、平均拡張期圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓発作、腎臓病の病歴に、有意差は認められなかった。

さらに、家庭用軟水器未使用で、高血圧症の投薬を受けず、調査地域に 10 年以上居住している被験者の亜集団に対する解析も実施したところ、低 Ba 濃度地域と高 Ba 濃度地域の亜集団の男女において、平均収縮期圧および平均拡張期圧に有意差は見られなかった（参照 35）。

著者らは、7 mg/L を超えるバリウムを含有する飲料水を長期間摂取しても、成人の血圧は影響を受けないようだと結論している。

EPA/IRIS には、ヒトに関する腎臓影響を調べた研究はないと記載されている（参照 5）。

[14] 被験者体重 70 kg、飲水量 2.0 L/日より換算。原著には記載なし。
[15] 原著に、McHenry の母集団を対照群とする旨、記載されている。
[16] 被験者体重 70 kg、飲水量 2.0 L/日より換算。原著には記載なし。

３． 国際機関等の評価

（１）International Agency for Research on Cancer（IARC）

バリウムおよびその可溶性化合物に対する発がん性は評価されていない。

（２）Joint Expert Committee on Food Additives（JECFA）

評価書なし

（３）WHO 飲料水水質ガイドライン第 3 版（参照 3）および根拠文書（参照 4）

バリウムは発がん性の証拠がないので（参照 13)、飲料水中バリウムのガイドライン値は TDI 法を用いて求められる。バリウムは実験動物で腎症の原因となることが示されているが、環境中では比較的低濃度で曝露する可能性が高いので、ヒトに最も懸念される毒性学的エンドポイントは、血圧に及ぼす潜在的影響であると考えられる。

WHO が収集した研究の中で最も感度の高い疫学的研究では、平均 Ba 濃度が 7.3 mg/L の飲料水を飲んでいる集団と、Ba 濃度が 0.1 mg/L の飲料水を飲んでいる集団の間で、血圧や心血管疾患有病率に有意差は見られなかった（参照 35)。この研究から NOAEL は 7.3 mg/L とした。

[参考]

ヒトでの NOAEL7.3 mg/L に個体差 10 を考慮すると、飲料水中バリウムに対するガイドライン値 0.7 mg/L（端数処理値）が導出される。

[飲料水の管理]

バリウムの分析方法は、ガイダンス値以下の濃度測定に十分な性能を有している。バリウムは天然の飲料水成分なので、水源の選択や水処理でしか制御できない。沈殿軟化及びイオン交換軟化が、飲料水からバリウムを 90%以上除去できる唯一の処理法といえる（参照 36)。

（４）米国環境保護庁（US EPA）

Integrated Risk Information System（IRIS）（参照5）

EPA/IRISでは化学物質の評価にあたり、TDIに相当する経口リファレンスドース（経口RfD）として慢性非発がん性の情報を提供している。また、もう一方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報を提供し、必要に応じて、経口投与によるリスクについての情報を提供している。

1998年には、2件のヒト研究（参照33、35）で血圧上昇影響に対するNOAELを0.21 mg Ba/kg体重/日として、経口RfD 0.07 mg Ba/kg体重/日を提供している。その際、NTP（参照19）とMcCauley（参照20）による

ラットの亜急性毒性試験と慢性毒性試験も、共に腎臓を重大な標的臓器とみなすデータとして提示されている。データベースが不十分として、不確実係数（UF）3が使用されていた。しかし、上記ヒト研究では、バリウムの慢性投与が血圧上昇に関係しているか否かを実証できる十分なデータは得られていない。

新規にバリウム及び可溶性化合物の経口RfDを導出するために、主研究としてNTPによるマウスの2年間飲水投与試験（参照19）を選択し、バリウム投与との関連が明確な腎症が母集団の5%に見られる用量（ベンチマークレスポンス（BMR_{05}））をベンチマークドース法を用いて算出し、これを出発点（point of departure；POD）として使用した。用いる文献、適用する不確実係数の両方を新たに評価したことで、経口RfDが変更された。

① 経口 RfD（可溶性塩）（参照 5）

臨界影響	用量*	不確実係数（UF）	参照用量（RfD）
腎症： マウス 2 年間飲水投与試験 （参照 19）	$BMDL_{05}$: 63 mg Ba /kg 体重/日 BMD_{05}: 84 mg Ba /kg 体重/日	300**	0.2 mg Ba/kg 体重/日

* 換算係数及び仮定：
$BMDL_{05}$：5%超過リスク相当用量の最尤推定値に対する 95%信頼限界下限値
BMD_{05}：5%超過リスク相当用量の最尤推定値
雄の BMD_{05} は 84 mg Ba/kg 体重/日で $BMDL_{05}$ は 63 mg Ba/kg 体重/日、雄の BMD_{05} は 93 mg Ba/kg 体重/日で $BMDL_{05}$ は 58 mg Ba/kg 体重/日となり、$BMDL_{05}$ は非常に似た値だった。しかし、雄の BMD_{05} と $BMDL_{05}$ の方が、差が小さくわずかながら不確実性が低いので、雄の $BMDL_{05}$ を RfD 算出に使用した。

** UF300 は、種差の UF_A：10、個体差の UF_H：10、データベースの不十分さの UF_D：3 の積が適用された。ヒトにおける投与関連の十分なデータがなく、動物実験（参照 10）から子供の方が成人より消化器官での吸収率は高いことが示唆されているので、個体差の UF_H は 10 のままとした。

② 発がん性（参照 37）

1986 年の EPA がんリスク評価ガイドラインに基づき、バリウムはグループ D（ヒト発がん性に分類できない not classifiable as to human carcinogenicity）に分類される。ラットとマウスを用いた適切な慢性経口投与試験より、発がん影響は立証されなかったが、適切な吸入曝露試験を欠いているので、バリウムの吸入曝露による発がん性については評価できない。

1996 年に提唱された EPA がんリスク評価ガイドラインに基づき、バリウムは経口投与では NL（ヒト発がん性の可能性が高くない not likely to be carcinogenic to humans）と考えられ、またバリウムの吸入曝露による発がん性については評価できない。

（５）我が国における水質基準の見直しの際の評価（参照 1）[17]

バリウムが発がん性を示すという報告はない（WHO1990）。

500、1250、2500ppmの塩化バリウムを２年間マウスおよびラットへ飲水投与した実験で、マウスの2500ppm群では生存率の減少と共に組織障害を伴う腎障害が認められ、ラットの2500ppmでは相対腎臓重量の増加のみが認められた。マウスおよびラット共に1250ppmがNOAELであると考えられた（NTP、1994）。

5ppm酢酸バリウムラットに一生涯飲水投与した実験で、雄における尿蛋白の有意な増加だけが認められた（Schroeder and Mitchener、1975a）。また、ラット1、10、100ppm（バリウムとして0.051、0.51、5.1mg/kgに相当）の塩化バリウムを雌ラットに1, 4, 16ヶ月間で飲水投与した結果、10ppm群で持続性の血圧の有意な上昇[18]が認められ、NOAELは1ppm（0.051mg/kg）であった（Perry, 1983）。

しかし、バリウム濃度として0.1ppmと7.3ppmの含んだ２つの水道事業体の供給を受けている地域での疫学調査では、血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関して有意な違いは認められてない（Brenniman and Levy, 1985）。

発がん性を示す根拠は認められないので、TDIを設定するのが妥当であると考えられる。ラットでは飲水中5～10ppmで腎臓や脈管系への影響が示唆されているが、ヒトでは飲料水中の平均バリウム濃度7.3ppmで血圧変化や心疾患、腎障害の発生に関する有害影響は引き起こさないと考えられる。したがって、ヒトでの疫学調査から得られるNOAEL：7.3mg/Lに不確実係数：10（個人差に対して:10）を適用して、評価値は0.7mg/Lと算定される。

３．曝露状況

データなし

Ⅲ．調査結果のまとめ

バリウムは実験動物に対して腎毒性を示す。またラットでは、腎臓に影響を及ぼす濃度より二桁程度低い濃度で血圧への影響が報告されている。ヒトではバリウムによる腎への影響に関する報告はなく、血圧への影響については、疫学研究、臨床研究が行われている。バリウムは変異原性を示さず、動物実験でも発がん性を示唆する証拠は得られていない。IARC はバリウムの発がん性を評価しておらず、EPA もバリウムについて、ヒトに対する発がん

[17] 原文のまま記載した。

[18] WHO は、10 ppm 投与群に見られた血圧(収縮期圧)の上昇値は有害影響とみなせないとして、NOAEL を 10 ppm（0.51 mg Ba/kg 体重/日）としている(③e.参照)。

性の可能性は高くないとしている。

以上のことから、バリウムについては耐容一日摂取量（TDI）を設定することが適切であると判断される。

バリウムのヒト健康影響については、イリノイ州の高バリウム濃度の水を飲用する地域住民を対象とした疫学調査が実施されている。人口統計学的特性及び社会経済学的特性がほぼ同じであるがバリウムの飲料水平均濃度が 0.1 mg/L（0.0029 mg/kg 体重/日[19]）の McHenry 地域の成人 1,203 人と、7.3 mg/L（0.21 mg/kg 体重/日[20]）の West Dundee 地域の成人 1,175 人について、平均収縮期圧、平均拡張期圧、問診による高血圧症、心臓病、心臓発作、腎臓病の病歴を調べたところ、両者に有意差は認められなかった。また、11 人の健常男性を対象にバリウムの血圧への影響を調べた臨床研究では、蒸留水を 2 週間、ついでバリウム濃度 5 ppm（0.11 mg/kg 体重/日[21]）の水を 4 週間、その後、バリウム濃度 10 ppm（0.21 mg/kg 体重/日[22]）の水を 4 週間、毎日飲用（1.5 L）させて血圧を調べた結果、いずれの投与期間でも変化が認められず、心電図の変化や不整脈等も認められなかった。これらの結果を総合すると、データは限られているが、バリウムのヒト健康に対する NOAEL を 0.21 mg/kg 体重/日とみなすことができると考えられる。この NOAEL に不確実係数（個人差 10）を適用し、バリウムの耐容一日摂取量（TDI）を 0.021 mg/kg/日と試算した。

19 ：体重 70 kg、飲水量 2.0 L/日として換算
20 ：体重 70 kg、飲水量 2.0 L/日として換算
21 ：被験者の体重 70 kg とし、飲水量 1.5 L/日より換算
22 ：被験者の体重 70 kg とし、飲水量 1.5 L/日より換算

表 16　各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性・動物数/群	試験種	エンドポイント	NOAEL（mg Ba/kg 体重/日）	LOAEL（mg Ba/kg体重/日）	備考
亜①	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	絶対及び相対の肝重量の減少（200）、有意な死亡の増加、最終平均体重の有意な減少(>30％)、衰弱および物質由来の腎症の発生（450）	200 [W] 200 [E]	450 [E]	塩化バリウム二水和物
②	ラット 雌雄　30/群	4～13 週間飲水投与	飲水量の減少（38.1）	38.1-45.7 [E]		塩化バリウム
③	ラット F344/N 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	雄：血清中リンレベルの有意な上昇(110-)、尿細管の拡張、絶対／相対腎重量の有意な増加（200）、雌：血清中リンレベルの有意な上昇、絶対／相対腎重量の有意な増加（115-）、尿細管の拡張、自発運動の低下（180）	65 [W]		塩化バリウム二水和物
④	ラット SD 系 6/群	16 週間　飲水投与	0.9％生理食塩水溶液の Dahl 塩感受性動物に一過性の血圧上昇（0.15-）、影響なし（150）	150		塩化バリウム
慢⑤	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄　60/群	2 年間　飲水投与	生存率の有意な低下、最終平均体重の減少、腎症発症率の有意な上昇（雄：160、雌：200）	75 [W] 30 [E]	160 [E]	塩化バリウム二水和物
⑥	マウス Swiss 系 雌雄　36～54/群	生涯　飲水投与	対照群とリンパ腫／白血病及び肺腫瘍の発生頻度有意差なし（1.18）			酢酸バリウム
⑦	ラット F344/N 系 雌雄　60/群	2 年間　飲水投与	用量依存的な飲水量減少（15-）、最終平均体重の減少（雄 60、雌 45）、相対腎重量の統計学的有意な増加（雌 75）	45 [W] 30 [E]	75 [W] 60 [E]	塩化バリウム二水和物

⑧	ラット LE 系 雌雄　52/群	生涯　飲水投与	雄：蛋白尿の発生頻度有意に上昇（0.61）		0.61 [E]	酢酸バリウム
⑨	ラット LE 系 雌　12 ～ 13/群	16 ヶ月間飲水投与	平均収縮期圧の上昇（4～7 mm Hg）(0.51)、平均収縮期圧の有意な上昇（12 mm Hg）(5.1)	0.51 [W]	5.1 [W]	塩化バリウム
⑩	ラット LE 系 雌　13/群	16 ヶ月間飲水投与	平均収縮期圧 4 mm Hg の有意な上昇（0.82）、平均収縮期圧 16 mm Hg の有意な上昇（7）	0.17 [E]	0.82 [E]	塩化バリウム
神 ⑪	ラット F344/N 系 雌雄　10/群	13 週間　飲水投与	自発運動が 30%低下（180）	115 [T]	180 [T]	塩化バリウム二水和物
生 ⑫	マウス $B6C3F_1$ 系 雌雄　各 20/群	交配前雄 60 日間、雌 30 日間　飲水投与	雄：影響なし、雌：出産 0 日と 5 日に、一腹当たりの平均児数の有意な減少（110）、影響なし（200）	200 [T]		塩化バリウム二水和物
⑬	ラット SD 系 雌雄　10/群	10 日間飲水投与	雌：卵巣重量の卵巣重量の減少及び卵巣／脳重量比の低下（198）	138 [T]	198 [T]	塩化バリウム二水和物
⑭	ラット F344/N 系 雌雄　20/群	交配前雄 60 日間、雌 30 日間　飲水投与	雄：影響なし、雌：一腹当たりの生存児数及び着床数わずかで統計的に有意でない減少、児動物：出産 0 日に生存児の体重統計学的に有意な減少→5 日に解消（200）	生殖：200、発生：115 [T]	発生：185 [T]	塩化バリウム二水和物
ヒ ⑮	ヒト 男性健常人 11 人（白人 7 人、アフリカ系アメリカ人 4 人）	臨床研究、2 週間蒸留水、次の 8 週間飲水投与	血圧に有意な影響なし（0.21）	0.21 [W]		バリウム
⑯	ヒト アメリカ人 投与群 1,175 対照群 1,203	後ろ向き研究	血圧に影響なし（0.21）	0.21 [A]		バリウム

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性及び発がん性試験、神：神経毒性試験、生：生殖・発生毒性試験、ヒ：ヒトへの影響
[A]：著者、[E]：US EPA、[T]：ATSDR、[W]：WHO、無印：本報告

＜参照＞

1 厚生労働省: 水質基準の見直しにおける検討概要 平成 15 年 4 月、厚生科学審議会、生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

2 WHO:World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe, Second edition.2000 US EPA

3 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Second addendum to Third Edition. 2008

4 WHO. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking Water Quality, Dichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/05.08/121. 2005 WHO. 2003. World Health Organization, Guidelines for Drinking Water Quality, Third edition, 2003. Draft documents on chemicals. Barium (chemical draft 2003/7)

5 US EPA.(Environmental Protection Agency):Integrated Risk Information System (IRIS).Barium and Compounds (CASRN 7440-39-3), Reference dose for chronic oral exposure (RfD), Last revised - 07/11/2005.Available online at http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0010.htm

6 US EPA Toxicological Review of Barium and Compounds(CAS NO. 7440-39-3); In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS); Reference dose revised June 2005; U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC

7 ATSDR. Toxicological profile for barium. Atalanta, GA, US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2007.

8 McCauley PT, Washington IS. Barium bioavailability as the chloride, sulfate, or carbonate salt in the rat. Drug and chemical toxicology 1983; 6:209-217.

9 Clavel JP, Lorillot ML, Buthiau D, Gerbet D, Heitz F, Galli. Intestinal absorption of barium during radiological studies. Therapie 1987; 42(2):239-243.

10 Taylor DM, Bligh PH, Duggan MH. The absorption of calcium, strontium, barium and radium from the gastrointestinal tract of the rat. Biochemical journal. 1962; 83:25-29.

11 Lisk DJ, Bache CA, Essick LA, Reid CM, Rutzke M, Crown K. Absorption and excretion of selenium and barium in humans from consumption of Brazil nuts. Nutr. Rep. Int 1988; 38: 183-191.

12 National Research Council. Drinking water and health, Vol. 1. Washington, DC, National Academy of Sciences. 1977.

13 WHO. World Health Organization. Environmental Health Criteria No. 107. Barium. Geneva 1990.

14 Miller RG, Featherstone JDB, Curzon MEJ, Mills TS, Shields CP. Barium in teeth as indicator of body burden. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 211-219 (Advances in modern toxicology, Vol. 9).

15 Schroeder HA, Tipton IH, Nason P. Trace metals in man: strontium and barium . Journal of chronic diseases. 1972; 25:491-517.

16 Ohanian EV, Lappenbusch WL. Problems associated with toxicological evaluations of barium and chromium in drinking water. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water. 1983.

17 Tardiff RG, Robinson M, Ulmer NS. Subchronic oral toxicity of BaCl2 in rats. J Environ Pathol Toxicol 1980; 4:267-275.(入手不可)

18 Borzelleca JF, Condie LW Jr, Egle JL Jr. Short-term toxicity (one- and ten-day gavage) of barium chloride in male and female rats. J Am Coll Toxicol 1988; 7:675-685.

19 NTP. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR 432. Research Triangle Park, NC. NIH Pub. No. 94-3163. NTIS PB94-214178. 1994.

20 McCauley PT, I. S. Washington Target Organ Toxicology Branch Toxicology and Microbiology Division Health Effects Research Laboratory U. S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268. Investigations into the effect of drinking water barium on rats. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in drinking water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 197- 210 (Advances in modern environmental toxicology, Vol. 9).

21 Schroeder H, Mitchener M. Life-term effects of mercury, methyl mercury and nine other trace metals on mice. J Nutr. 1975b; 105:452-458.

22 Perry HM, Kopp JSJ, Erlanger MW, Perry EF. Cardiovascular effects of chronic barium ingestion. Trace substances and environmental health. 1983; 16:155-164.

23 Perry HM, Kopp JSJ, Perry EF, Erlanger MW. Hypertension and associated cardiovascular abnormalities induced by chronic barium feeding. J Toxicol Environ Health. 1989; 28:373-388.

24 Dietz DD, Elwell MR, Davis WEJ, Meirhenry EF. Subchronic toxicity of barium chloride dihydrate administered to rats and mice in the drinking water. Fund Appl Toxicol. 1992; 19:527-537.

25 CICAD. Concise International Chemical Assessment Document. Barium

and Compounds. World Health Organization, Geneva. 2001.

26 Braz MG, Marcondes JP, Matsumoto MA, Duarte MA, Salvadori DM, Ribeiro DA. Genotoxicity in primary human peripheral lymphocytes after exposure to radiopacifiers in vitro. J Mater Sci Mater Med. 2008 Feb; 19(2):601-605

27 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. Patty's industrial hygiene and toxigology, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley. 1981; 1493- 2060.

28 Reeves AL. Barium. In:Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, eds. Handbook on the toxicology of metals. 2nd ed. Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press. 1986; 84-94.

29 Silva SA. Barium toxicity after exposure to contaminated contrast solution- Gois State, Brazil,2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003; 52(43):1047-1048.

30 Phelan DM, Hagley SR, Guerin MD. Is hypokalemia the cause of paralysis in barium poisoning? Br Med J. 1984; 289:882.

31 Bahlmann H, Lindwall R, Persson H. Acute barium nitrate intoxication treated by hemodialysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2005; Jan; 49(1):110-112.

32 Koch M, Appoloni O, Haufroid V, D. P, Vincent JL, Lheureux P. Acute barium intoxication and hemodiafiltration. J Toxicol Clin Toxicol. 2003; 41(4):363-367.

33 Wones RG, Stadler BL, Frohman LA. Lack of effect of drinking water barium on cardiovascular risk factors. Environmental health perspectives. 1990; 85:355-359.

34 Brenniman GR, Namekata T, Kojola WH, Carnow BW, Levy PS. Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. Environmental research. 1979; 20:318-324.

35 Brenniman GR, Levy PS. Epidemiological study of barium in Illinois drinking water supplies. In: Calabrese EJ, Tuthill RW, Condie L, eds. Inorganics in water and cardiovascular disease. Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. 1985; 231- 240.

36 Willey, B.R. Finding treatment options for inorganics. Water/Engineering and Management. 1987; 134(10): 28-31

37 US EPA U.S. Environmental Protection Agency, Integrated Risk Information System (IRIS). Barium and Compounds (CASRN 7440-39-3) 1999b; Available online at http://www.epa.gov/iris/subst/0010.htm

本報告書は、グリーン購入法（国等による環境物品等の調達の推進等に関する法律）に基づく基本方針の判断の基準を満たす紙を使用しています。