

清涼飲料水評価書（案）

フッ素

2011 年 1 月

食品安全委員会

化学物質・汚染物質専門調査会

目次

1		
2		
3	<審議の経緯>	2
4	<食品安全委員会委員名簿>	2
5	<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>	3
6	要 約	4
7	I. 評価対象物質の概要	5
8	1. 用途	5
9	2. 一般名	5
10	3. 化学名	5
11	4. 元素名	5
12	5. 原子量	5
13	6. 物理化学的性状	5
14	7. 現行規制等	6
15	(1) 法令の規制値等	6
16	(2) 諸外国等の水質基準値またはガイドライン値	6
17	II. 安全性に係る知見の概要	6
18	1. 毒性に関する科学的知見	6
19	(1) 体内動態	6
20	(2) 実験動物等への影響	8
21	(3) ヒトへの影響	29
22	2. 国際機関等の評価	32
23	(1) International Agency for Research on Cancer (IARC) (参照 4)	32
24	(2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)	32
25	(3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版 (参照 10)	32
26	(4) EPA/Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 10)	33
27	(5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価	34
28	3. 曝露状況	35
29	III. 食品健康影響評価	37
30	<参照>	44
31		

1 <審議の経緯>

2003年7月1日 厚生労働大臣より清涼飲料水中のふっ素の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

2003年7月18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年1月31日 第10回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで） （2006年12月20日まで） （2009年6月30日まで）

寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

（2009年7月1日から）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理***）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理****）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

*** : 2009年7月9日から

**** : 2011年1月13日から

4

5

6

1 <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>

2

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

3

青木康展*

白井智之

村田勝敬

安藤正典*

津金昌一郎

安井明美

圓藤吟史**

寺本敬子

山内 博

圓藤陽子*

遠山千春

山中健三

太田敏博**

中室克彦*

吉永 淳

川村 孝

長谷川隆一**

鰐淵英機

熊谷嘉人*

花岡研一

渋谷 淳**

広瀬明彦*

** : 幹事会

* : 清涼飲料水部会

4

5

6

要 約

1
2
3 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
4 いて評価を行った。

5 評価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
6 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
7 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、
8 ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

9 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
10 らず、一日最小必要量も設定されていない。飲料水中のフッ化物の発がん性
11 に関する疫学研究が行われているが、ヒトの発がん性を示す証拠は不十分で
12 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。遺伝毒性は、哺
13 乳類培養細胞を用いた *in vitro* 試験では弱い陽性結果が得られているが、*in*
14 *vivo* の DNA 損傷試験では総合的に判断して陰性であり、現時点で遺伝毒性
15 はないと考えられる。したがって、フッ素については非発がん毒性に関する
16 耐容一日摂取量（TDI）を算出することが適切であると判断された。

17 フッ素の非発がん性に関する TDI は、米国での 12～14 歳の子供 5,800 人
18 を対象とした疫学調査に基づいて、影響の出なかった濃度 1.0 ppm から、子
19 供の体重を 20 kg、1 日の飲水量を 1 L とすると、NOAEL は 0.05 mg/kg 体
20 重/日となる。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
21 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
22 考えられる。

23 以上を踏まえ、フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と算出した。
24
25

1 I. 評価対象物質の概要

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

フッ素化合物には様々な形態があるが、本評価書に引用したもののうち主なものの物理化学的性状を以下に示す。

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	無色液体又は刺激臭を伴う気体
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）：	—	液体で強酸、 水溶液で弱酸

7. 現行規制等

(1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.8 (フッ素の量に関して)

環境基準値 (mg/L) : 0.8

その他の基準 :

給水装置の構造及び材質の基準 (mg/L) : 0.08 (フッ素の量に関して)

労働安全衛生法 (作業環境評価基準) (ppm) : 0.5 (HF)

食品衛生法ミネラルウォーター類 (原水) (mg/L) : 2

食品衛生法ミネラルウォーター類、冷凍果実飲料及び原料用果汁以外の清涼飲料水 (mg/L) : 0.8

(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

米国環境保護庁 (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、米国国家毒性プログラム (NTP) のレポート、IPCS のクライテリア、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒性学的プロファイル、国際がん研究機関 (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、

1 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
2 も低い（参照 5、9、13）。

3 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、
4 その濃度は吸収されるフッ化ナトリウムの濃度に依存して高くなる。フッ
5 化物は主に HF の形態で吸収され、その pK_a （酸解離定数）値は 3.45 で
6 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
7 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
8 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）。

9 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
10 在するフッ化物の溶解度によって異なる（参照 6）。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 すると、更に 60%まで低下した（参照 6）。

17 Fisher 344 (F344) ラットに 200 μ L のフッ化ナトリウム ($Na^{18}F$) を
18 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
19 6）。

20 ②分布

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 織からの移行が、起こる（参照 5、913）。

27 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
28 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
29 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
30 よって異なる（参照 6）。

31 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
32 れている（参照 12）。

33 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
34 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
35 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
36 12）。

37 ③代謝・排泄

38 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）。

1 体内のフッ化物の主な排出経路は腎臓経由で、その排泄率は 30～50
2 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
3 <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るが、
4 尿細管内の pH、尿の流量、腎臓機能に影響を受けることが認められた（参
5 照 6）。

6 母乳中フッ化物濃度は 0.1～5 $\mu\text{mol F/L}$ で、初乳と成熟乳のフッ化物濃
7 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
8 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
9 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、
10 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
11 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
12 母乳のフッ化物の平均濃度は 0.23 $\mu\text{mol F/L}$ で、フッ化物濃度が 1 mg F/L
13 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
14 F/L であった（参照 6）。

15 雑種犬、Sprague Dawley (SD) ラット、ネコ、ウサギ、ハムスターに
16 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
17 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
18 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）。

20 (2) 実験動物等への影響

21 ①急性毒性試験

22 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のラ
23 ットに対する経口半数致死量 (LD₅₀) はそれぞれ、31～126.3 mg F/kg 体
24 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、
25 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
26 びフッ化スズのマウスに対する経口 LD₅₀ はそれぞれ、44.3 及び 58 mg
27 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
28 されている（参照 3、15）。

29 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
30 と関連することが示唆されている。この試験では 1、8、15、29 日齢の雌
31 雄 SD 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
32 単回投与したところ、29 日齢群に腎尿細管壊死が認められたほか、腎重
33 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
34 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）。

35 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実験動物は、消
36 化管に有害影響を生じることが報告されている。雌 Wistar ラットの胃に、
37 フッ化ナトリウムを溶解させた 0.1N 塩酸 (0、1、10、50 mmol/L : 0.19、
38 1.9、9.5 mg F/kg 体重) を 10 mL/kg 投与した試験では、投与後 30 分以
39 内に 10、50 mmol/L 投与群の腺胃粘膜に病理組織学的変化（表面粘膜上
40 皮の変性・剥離など）が認められた（参照 18）。また、Holtzman ラット

1 にフッ化ナトリウム 100 mmol/L を 1.5 mL (17.8 mg F/kg 体重) 経口投
 2 与したところ、胃粘膜に病理組織学的変化(腺構造の破壊を伴う粘液頸細
 3 胞と壁細胞の融解・剥離)が認められたが、投与 48 時間後には胃粘膜の
 4 状態に回復が認められた(参照 19)。

6 ② 亜急性毒性試験

7 a. 8 週間亜急性毒性試験(マウス)

8 Swiss 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
 9 mg F/kg 体重/日; 著者ら換算)の 8 週間飲水投与試験が行われた。各投
 10 与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。

11 投与群において血液中の δ -アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD)活性及
 12 びグルタチオン(GSH)レベルの有意な低下、活性酸素種(ROS)レベル
 13 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
 14 ムターゼ(SOD)活性の有意な低下、チオバルビツール酸反応物質
 15 (TBARS)レベルの有意な上昇も認められた(参照 20)。

18 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

21 b. 6 ヶ月間亜急性毒性試験(マウス)

22 B6C3F₁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、
 23 10、50、100、200、300、600 ppm : 0、0.7、3.4、6.8、13.5、20.3、40.5
 24 mg F/kg 体重/日)の 6 ヶ月間飲水投与試験が行われた。各投与群で認めら
 25 れた毒性所見を表 2 に示す。

26 600 ppm 投与群の雄 4 匹が 13 週目と 14 週目に、雌 9 匹が 8 週目から 18 週目
 27 に、300 ppm 投与群の雄 1 匹が 19 週目に死亡した。体重増加抑制が 200 ppm
 28 以上投与群の雌雄ともに認められ、尿と骨のフッ化物は用量依存的に増加
 29 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認められた。
 30 300 ppm 以上投与群の雄の腎臓、肝臓、精巣、心筋と 600 ppm 投与群の雌
 31 の腎臓、肝臓、心筋において病理組織学的変化が確認された。大腿骨と脛
 32 骨では、雄では、50 ppm 以上投与群から、雌では 100 ppm 以上投与群から
 33 類骨の増加が確認された(参照 7)。

1

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)	13 週と 14 週に死亡 (4/9)	8 週から 18 週に死亡 (9/11)、腎臓、 肝臓、心筋で病理組織学的変化
300 ppm (20.3 mg F/kg 体重/日) 以上	腎臓、肝臓、精巣、心 筋で病理組織学的変 化	—
300 ppm (20.3 mg F/kg 体重/日)	19 週に死亡 (1/8)	—
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	毒性所見なし
10 ppm (6.8 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3

4

c. 30日間亜急性毒性試験（ラット）

5 Wistar ラット（雌、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（100

6 ppm : 2.3 mg F/kg 体重/日）の 30 日間飲水投与試験が行われた。投与群

7 で認められた毒性所見を表 3 に示す。脂質の過酸化反応の誘導による、子

8 宮内膜のアポトーシスが認められた（参照 21）。

9

10

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

11

12

13

d. 6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）

14 F344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、

15 30、100、300 ppm : 0、0.2、0.7、2.3、6.8 mg F/kg体重/日）の6ヶ月間

16 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。

17 骨及び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

18 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増加、腺胃での炎症、浸潤、増殖、壊死などがみられた（参照7）。

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、ネクロシス	体重増加抑制、腺胃部位での炎症、浸潤、増殖、ネクロシス
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
10 ppm (0.23 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

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；著者ら換算）の6ヶ月間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表5に示す。

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）。

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；著者ら換算）の6ヶ月間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表6に示す。

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）。

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；著者ら換算）の 6 ヶ月間経口投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 7 に示す。

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）。

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）

B6C3F₁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。各投与群で認められた毒性所見を表8に示す。

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）。

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 （雄：4.9 mg F/kg 体重/日、 雌：5.7 mg F/kg 体重/日）以上	歯牙奇形	歯牙奇形
25 ppm （雄：1.7 mg F/kg 体重/日、 雌：1.9 mg F/kg 体重/日）	毒性所見なし	毒性所見なし

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）の250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9に示す。

1 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
2 が認められた（参照26）。

3
4 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

5
6
7 c.18 ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

8 SDラット（雄、各投与群64～66匹）におけるフッ化物（0、5、15、50
9 ppm：0、0.1、0.3、1.1 mg F/kg体重/日）の18ヶ月間飲水投与試験が行わ
10 れた。各投与群で認められた毒性所見を表10に示す。

11 全投与群で、大腿骨の強度の低下が認められた（参照27）。

12
13 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

14
15
16 d. 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

17 F344/Nラット（雌雄、各投与群70～100匹）におけるフッ化ナトリウム
18 （0、25、100、175 ppm：雄0、0.8、2.5、4.1 mg F/kg体重/日、雌0、0.8、
19 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
20 れた。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。

21 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認
22 められなかったが、雄の100 ppm投与群と175 ppm投与群で骨肉腫が見ら
23 れ、用量依存性を示した（参照6,7）。

24
25 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 (雄：2.5 mg F/kg 体重/日、 雌：2.7 mg F/kg 体重/日)以上	用量依存的な骨肉 腫の発生	毒性所見なし
25 ppm (雌雄：0.8 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし	毒性所見なし

26

1 e. 99 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

2 SD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、
3 4.5、11.3 mg F/kg体重/日；著者ら換算）の99週間混餌投与試験が行われ
4 た。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

5 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
6 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）
7 及び骨（骨膜下の過角化）への影響が認められたが、骨肉腫又はその他の
8 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）。
9

10 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

11
12
13 f. 12 ヶ月間慢性毒性試験（ウサギ）

14 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、
15 4.5 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 12 ヶ月間経口投与試験が行われた。
16 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、
17 ヘモグロビン値が対照群と比べ減少した（参照 29）。各投与群で認められ
18 た毒性所見を表 13 に示す。
19

20 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

21
22
23 g. 16～26 ヶ月間慢性毒性試験（ウサギ）

24 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
25 ウム（0、4.5 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 16～26 ヶ月間経口投与試
26 験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

27 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
28 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
29 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
30 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
31 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 32、33、34、35、36、37）。

1
2

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

4

③神経毒性試験

5

a. 30日間神経毒性試験（マウス）

6

Swiss 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）の 30 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 15 に示す。

9

全投与群で脳海馬 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 以上投与群で脳中海馬 CA2 亜区の神経細胞体に有意な退化が観察された（参照 38）。

10

11

12

13

14

15

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

16

17

b. 30日間神経毒性試験（ラット）

18

Wistar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）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。各投与群で認められた毒性所見を表16に示す。

20

21

22

23

50 ppm以上投与群で有意な馴化障害が観察された。さらに100 ppm投与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投与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）。

24

25

26

27

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 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) 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。各投与群で認められた毒性所見を表 17 に示す。

30 ppm 投与群の児動物では、わずかな脳組織の変化が見られたが、100 ppm 投与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)。

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)	わずかな脳組織の変化

d. 15 週間神経毒性試験 (ラット)

SD 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) を 15 週間飲水投与し、von Frey hair 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。

全投与群において肢を離す閾値が減少した (参照 41)。

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

1 e. 7ヶ月間神経毒性試験（ラット）

2 Wistar ラット（雌雄、各投与群 8 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、
3 30、100 ppm : 0、0.7、2.3 mg F/kg 体重/日）の 7 ヶ月間飲水投与試験が
4 行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 19 に示す。

5 脳中のニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）の変化を調べた結果、
6 30 ppm 以上投与群で雌雄共に脳の nAChR の $\alpha 7$ サブユニットの有意な減
7 少が認められ、100 ppm 投与群で雌雄共に脳の nAChR の $\alpha 4$ サブユニッ
8 トの有意な減少が認められた（参照 42）。

11 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 $\alpha 4$ サブユニッ トの減少	脳の nAChR の $\alpha 4$ 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 $\alpha 7$ サブユニッ トの減少	脳の nAChR の $\alpha 7$ サブユニ ットの減少

12
13
14 **[参考] *in vitro* 神経毒性試験**

15 SD 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
16 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、
17 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
18（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
19 細胞接着分子（NCAM）の mRNA 発現レベルの低下が認められた。また、
20 GSH、グルタチオンペルオキシターゼ（GSH-Px）活性の低下が全濃度群
21 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
22 以上の濃度で NCAM-180 のタンパク質発現が、80 ppm の濃度で
23 NCAM-120 のタンパク質発現が低下した（参照 43）。

24 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
25 経細胞の S 期細胞周期停止、NF κ B の上方制御、DNA 損傷の誘導が確認
26 された（参照 44）。

27 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
28 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
29 以上で TBARS レベルの有意な上昇が見られ、50 ppm で nAChR の $\alpha 3$ 、 $\alpha 7$
30 サブユニットの減少が認められた（参照 45）。

31
32
33 **⑤ 免疫毒性試験**

34 a. 10 週間免疫毒性試験（マウス）

35 C57BL/6N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；著者ら換算）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20に示す。

13.5 mg F/kg体重/日群でT細胞の有糸分裂の増加（84%）、B細胞活性（抗体産生）の低下（10%）が認められた（参照46）。

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
9.0 mg F/kg 体重/日	毒性所見なし

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）の2～3週間（2回/週）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。

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（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（MBP）に対する免疫グロブリンG（IgG）抗体活性の著しい上昇が認められた（参照47）。

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 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；著者ら換算）の28日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表22に示す。

リンパ球、単球、好中球、IgG、脾臓細胞数の減少が認められた（参照48）。

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。各投与群で認められた毒性所見を表23に示す。

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）。

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 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；著者ら換算）の 30 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 24 に示す。

4.5 mg F/kg 体重/日以上投与群で、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）。

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 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；著者ら換算）の 30 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 25 に示す。

精子数の減少と精子の運動能、精子生存能力、受精能の低下が認められた（参照 52）。

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 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）の 8 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 26 に示す。

100 ppm 以上投与群で、精子の運動性、生存率、血清及び精巣のテストステロンの低下、精子異常の増加が認められ、200 ppm 以上投与群で、精子数の減少、精巣細胞の G1/G0 期の延長、S 期の短縮が認められた（参照 53）。

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
50 ppm (3.4 mg F/kg 体重/日)	毒性所見なし

d. 三世代生殖発生毒性試験（マウス）

Webster 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）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）。

e. 29 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 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

1 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。投
2 与群で認められた毒性所見を表 27 に示す。

3 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
4 重量は増加し、前立腺及び貯精嚢の相対重量は減少した。また、血清中の
5 テストステロンレベル及び精巣中の $\Delta 5,3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒド
6 ロゲナーゼ（HSD）及び 17β -HSD レベルは有意に低下した。また、精巣
7 上体中の精子濃度の減少、精子ペレット中のカタラーゼ（CAT）及びペル
8 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
9 の過酸化（共役ジエンの生成）の上昇が認められた。さらに精細管中の成
10 熟精子数が減少し、精細管の拡張が認められた。

11 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
12 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）。

13
14
15 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 $\Delta 5,3\beta$ -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

16
17 f. 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

18 Charles foster ラット（雄、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウ
19 ム（0、4.5 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 30 日間経口投与試験が行わ
20 れた。投与群で認められた毒性所見を表 28 に示す。

21 投与群においてラット精子の運動能、生存率及びミトコンドリア活性指
22 数が低下した（参照 56）。

23
24 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

25
26
27 g. 8 週間亜急性毒性試験（ラット）

28 Wistar 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
29 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の 8 週間飲水投与試験が行われた。投与群
30 で認められた毒性所見を表 29 に示す。

31 投与群において精子の 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）。

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 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）の 6 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 30 に示す。

全投与群で精巣、精巣上体、腹側前立腺の重量の減少、精子の運動性、密度の低下及び一次精母細胞、二次精母細胞、精子細胞数の減少が認められた（参照 58）。

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 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）の三世代にわたる飲水投与試験が行われた。F₀ 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。F₁ 世代については、21 日の授乳期間後、F₀ 世代と同様に 10 週間投与後、交配させた。F₁ 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。各投与群で認められた毒性所見を表 31 に示す。

F₀ 及び F₁ の雄及び雌に対しては、フッ化ナトリウムによる有意な影響は認められなかった。175 及び 250 ppm 投与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。F₀、F₁ 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

1 で生殖に影響を与えないと判断している（参照 59）。

2 また、F₁ 及び F₂ について、フッ化ナトリウムによる発生毒性の有無が
3 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
4 れなかった。F₂ 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
5 が、250 ppm 投与群で舌骨の骨化が減少した（参照 60）。

8 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

9
10
11 j. 三世代生殖発生毒性試験（ラット）

12 Wistar ラット（各投与群 16 匹）にフッ化ナトリウム（0、30 ppm : 0、
13 0.7 mg F/kg 体重/日）を妊娠初日から離乳期まで飲水投与し、出生児動物
14 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 F₁ 世
15 代の雌雄を交配させて F₂ 世代を獲得し、F₁ 世代と同じ用量のフッ化ナト
16 リウムを 4 ヶ月間投与した。投与群で認められた毒性所見を表 32 に示す。

17 F₁、F₂ 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
18 ウムの影響を調べたところ、F₁、F₂ 世代共に脂質過酸化反応（TBARS レ
19 ベルの上昇）による精子、肺及び腎臓の障害が認められた（参照 61、62、
20 63）。

21
22
23 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)	F ₁ 、F ₂ 世代に脂質過酸化反応による精子、肺及び腎臓の 障害

24
25
26 k. 三世代生殖発生毒性試験（ラット）

27 Wistar ラット（F₁ 世代各投与群雄 1 匹、雌 4 匹）におけるフッ化ナト
28 リウム（0、10、50、100 ppm : 0、0.2、1.1、2.3 mg F/kg 体重/日）の多
29 世代（F₀（21 日間曝露）、F₁（3 ヶ月間曝露）、F₂（6 ヶ月間曝露））にわ
30 たる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 33 に
31 示す。

32 F₂ 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
33 上の投与群で肺組織中の SOD、GSH-Px、CAT の低下及び体重の減少、
34 TBARS の上昇が認められた。また、10 ppm 以上投与群で肺相対重量の減

1 少が認められた。病理組織学的検査では 50 ppm 以上投与群で肺組織の損
2 傷と肺胞細胞の細胞死、炎症及び肺気腫の増加が認められた（参照 64）。

3 上記試験と同じ試験設計で F₂ 世代雄（各投与群 7 匹）の心筋に対する
4 毒性を調べた試験において、50 ppm 以上投与群で心筋組織の病理組織学
5 的変化（心筋細胞の壊死など）が認められた（参照 65）。

6
7 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

8
9
10 l. 発生毒性試験（ラット）

11 CD ラット（雌、各投与群 33～35 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、
12 11.3 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の妊娠 0～20 日の飲水投与試験が行
13 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）。

14
15 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

16
17
18 m. 発生毒性試験（ラット）

19 Wistar ラット（雌、各投与群 6 匹）にフッ化ナトリウム（0、4.5、9.0
20 ppm：0、0.1、0.2 mg F/kg 体重/日）を妊娠初日から離乳期（21 日間）ま
21 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
22 に飼育する試験が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 35 に示
23 す。

24 全投与群で精子形成及びステロイド合成の減少による生殖障害が認めら
25 れた（参照 67）。

26
27
28 表 35 ラット 発生毒性試験

投与群	児動物
4.5 ppm	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 mg F/kg 体重/日) 以上	
--------------------------	--

1
2
3 **n. 発生毒性試験（ラット）**

4 Wistar ラット（雌、各投与群 10 匹）におけるフッ化ナトリウム（0、
5 1.1、2.3 mg F/kg 体重/日；著者ら換算）の妊娠初日から出産後 9 日まで
6 の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 36 に示
7 す。

8 出生児動物（雌雄、各群 4 匹）に対する影響を調べた結果、2.3 mg/kg
9 体重/日の投与群で学習、記憶、協調行動、血圧に影響が現れた。また、全
10 投与群の児動物の雄に交尾行動の減少が認められた（参照 68）。

11
12
13 **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

14
15
16 **o. 発生毒性試験（ラット）**

17 SD 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 :
18 0、3.4 mg F/kg 体重/日）の妊娠前（10 週間）、妊娠期間中及び授乳中の
19 飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 37 に示す。

20 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
21 認められなかった（参照 69,70）。

22
23
24 **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

25
26
27 **p. 発生毒性試験（ラット）**

28 Wistar ラット（雌、各投与群 10 匹）にフッ化ナトリウム（0、150 ppm :
29 0、3.4 mg F/kg 体重/日）を授乳中の 21 日間飲水投与した後、離乳後の雄
30 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。各投
31 与群で認められた毒性所見を表 38 に示す。

雄児動物に LDH 活性の上昇及び SDH 活性、ATPase 活性の低下が認められた。その他、精子密度と精子生存率の低下及び異常精子数の増加も認められた（参照 71）。

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 ラット（雌、各投与群 26 匹）及び New Zealand White 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。各投与群で認められた毒性所見を表 39、40 に示す。

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）。

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、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、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；著者ら換算）の 30 日間飲水投与試験が行われた。投与群で認められた毒性所見を表 41 に示す。

両投与群で精子数の減少、精子の運動性、受精能の低下が認められた（参

照 73)。

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

フッ化物は、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) を用いた復帰突然変異試験で陰性であった。

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で DNA 損傷性 (姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、コメットアッセイ)、染色体異常誘発性及び遺伝子突然変異誘発性を示したが、いずれも弱い活性であった (参照 16、74~77)。その機序はフッ化物との DNA の直接的な相互作用ではなく、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ると考えられている (参照 6)。

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				
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	—	—	Janssens 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 (SCE) 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞	±	±	NTP 1990 (参照 7)
染色体異常試験	CHO 細胞	—	+	NTP 1990 (参照 7)
染色体異常試験	シリアンハムスター胚細胞	No data	+	Tsutsui et al. 1984 (参照 74)
SCE 試験	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 合成試験	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)
SCE 試験	マウス骨髄細胞	+		Velazquez-Guadarrama N et al 2005(参照 16)

1
2 +: 陽性、-: 陰性、±: 弱陽性
3

4 b. *in vivo* 試験

5 DNA 損傷を指標とした試験が報告されている。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は陰性であった (参照 78)。

6 Wistar 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
7 (20 ヶ月) 飲水投与試験では、甲状腺細胞 DNA の有意な損傷が認められた (参照 79)。

8 雄の Wistar 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、血液細胞、肝臓細胞、腎臓細胞、
9 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)。

10 雌の Wistar 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も、末梢リンパ球細胞、口腔粘膜細胞、脳細胞の DNA 損傷は
11 認められなかった (参照 81)。

12 染色体異常及び遺伝子突然変異を指標にした *in vivo* 試験の報告はない。
13 *in vivo* 遺伝子毒性試験についてまとめた結果を表 43 に示す。

14
15
16
17
18
19 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 (コメントアッセイ)	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)
-------------------------	----------------------------	---	---------------------------------

1 +: 陽性、 -: 陰性

4 (3) ヒトへの影響

5 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
6 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
7 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
8 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
9 照 13)。

11 ① 歯への影響

12 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。
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 きりと立証している。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 された。これらの研究では、食物からのフッ化物の摂取量は明らかではなか
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 現する可能性が示唆されている（参照 84）。

34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 を生じると推定している（参照 85）。
2

3 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
4 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
5 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
6 照 10）では、1.0 ppm では影響が認められず、2.0 ppm から影響が認められ
7 たとしている。子供の体重 20 kg、1 日の飲水量 1 L とし、食物からのフッ
8 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
9 体重/日になる。

10 ②骨への影響

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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）。

16
17 IPCS/EHC（Environmental Health Criteria）（参照 6）は、曝露と骨へ
18 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
19 又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
20 -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、
21 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
22 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
23 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
24 ている、(b) 摂取源として飲料水だけが考慮されている、という二つの問題
25 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
26 与が飲水の寄与を大幅に上回る可能性があるかと推測している研究（参照 88、
27 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
28 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
29 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
30 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
31 ～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
32 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
33 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
34 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)
35 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
36 量が推定されていない、という三つの理由のために、解釈が困難である。た
37 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
38 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
39 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
40 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

1 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、
2 $p=0.01$)。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
3 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
4 スクは 2.13 であった (どちらも有意差なし)。まとめると、主に中国での研
5 究に基づく推定値 (参照 91) は次の二つのことを示している。すなわち、(a)
6 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、
7 (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
8 まることを示唆する証拠がある。

9 ③ そのほかの影響

11 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
12 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
13 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)。

14 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
15 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
16 る関連性は認められなかったと報告している (参照 85)。

17 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
18 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、
19 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
20 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
21 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。

22
23 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
24 あり、それらの結果からダウン症候群又は先天性奇形の発生頻度とフッ化物
25 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、
26 6、9、13)。また、英国厚生省の委託で実施されたダウン症候群と飲料水中
27 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
28 いる (参照 92)。

29
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 ~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
36 曝露群に比較して血清中の卵胞刺激ホルモン (FSH) が有意に高く、インヒ
37 ビン B、遊離テストステロン、プロラクチンは低かった。また、インヒビン
38 に対する FSH の作用が低曝露群と比較して低かった。一方、精子の指標 (精
39 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つ
40 た。著者らは、3~27 mg F/日でのフッ素曝露は生殖系の細胞に影響を与え

1 るとしている（参照 93）。

2
3 腎炎の患者等は、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
4 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
5 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
6 定量的に評価することはできない（参照 9、13）。

7
8 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～
9 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
10 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
11 （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
12 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
13 されており、飲料水が唯一のフッ化物曝露源であった。Wamiao 地域の子
14 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
15 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 ±
16 13.00）は Xinhuai 地域（低曝露地域）の子供の IQ（100.41 ± 13.21）と比
17 べて低く、カットオフ値を IQ80 未満、ベンチマークレスポンスを 10%とし
18 た時の BMC₁₀ は 2.32 ppm、BMCL₁₀ は 1.85 ppm であった（参照 95）。

2. 国際機関等の評価

(1) IARC（参照 4）

23 1987 年の評価では、IARC は飲料水添加用無機フッ化物を、人に対する
24 発がん性の証拠については、フッ素の曝露と発がん率等との相関について
25 一貫性のある結果が得られておらず、実験動物に対する影響のデータは十
26 分ではないとして、グループ 3（ヒトに対する発がん性について分類でき
27 ない）に分類している。

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

30 評価書なし。

(3) WHO 飲料水水質ガイドライン 第 3 版（参照 10、11）

33 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¹、1993
34 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
35 訂する必要があることを示唆する証拠は存在しないとしている。この値を
36 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

¹ 第 1 版第 2 巻では『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。

1 フッ素症を引き起こすとしている。この値は、水道水へのフッ素添加の推
2 奨値（通常は 0.5～1.0 mg/L）（参照 96）よりも高い。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 mg/L よりも低い濃度に設定するのが適切であるとしている。飲料水中に
9 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
10 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
11 ないとしている。

13 (4) EPA/Integrated Risk Information System (IRIS) (参照 10)

14 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
15 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、
16 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
17 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。

20 ① 経口 RfD (US EPA/IRIS)

21 臨界影響	22 用量 ^a	23 不確実 24 係数 (UF)	25 修正係 26 数(MF)	27 参照用量 (RfD)
28 歯牙フッ素症（斑状歯）、 29 美容上の影響 30 子供の疫学研究による 31 （参照 94:参照 97 に引 32 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

^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。

28 [追加研究及び EPA のコメント]

29 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
30 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
31 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
32 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

1 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
2 のような歯牙フッ素症は毒性又は有害健康影響ではなく、美容上の影響で
3 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
4 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、美容
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 の安全濃度の決定は可能である。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 摂取量となる。したがって、フッ化物 0.12 mg/kg 体重/日の量は、大人よ
19 り厳しいエンドポイントにおける安全曝露濃度である。

21 ② 発がん性

22 評価なし

24 (5) 我が国における水質基準の見直しの際の評価

25 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
26 ていなく、最小栄養学的必須摂取量も設定されていない。経口摂取による
27 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（参照
28 13）。

29 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
30 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
31 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
32 の範囲の飲料水中フッ素濃度は、軽度の斑状歯を 12～46% のヒトに発生さ
33 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
34 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。
35 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
36 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
37 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
38 っているとされている。総合的には 14 mg/日以上での総フッ素摂取量では明ら
39 かな骨への有害影響があり、約 6 mg/日以上での総フッ素摂取量では有害影
40 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（参照6）。

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（参照6）、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（参照4）。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（参照6）。

表 44 WHO 等によるフッ素の TDI 法によるリスク評価

根拠	NOAEL (mg/kg 体重/日)	不確実係数	評価値 (mg/kg 体重/日)
WHO/DWGL 第3版（一次及び二次追補包括版） (2008)	疫学研究等の総合的な判断 —	—	ガイドライン値 1.5 mg/L
EPA/IRIS (1989)	疫学研究における斑状菌 1 ppm (0.06 mg/kg 体重/日)	1	0.06 mg/kg 体重/日
水道水	疫学研究等の総合的な判断 —	—	0.8 mg/L

3. 曝露状況

平成20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20箇所、検出値が基準値の20%超過～100%以下の地点が合計492箇所に見られ、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3,501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90%超過～100%以下の地点が2箇所、検出値が基準値の20%超過～90%以下の地点が合計472箇所に見られ、それ以外に、10%超過～20%以下の地点が1,550箇所、10%以下の地点が3,367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	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	

の別			～	～	～	～	～	～	～	～	～	～	0.81
			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	～ mg/L
原水	全体	5,166	3,498	1,158	270	107	49	29	19	7	4	5	20
	表流水	1,014	671	262	38	16	7	4	5	1	2	2	6
	ダム湖沼	290	158	86	21	9	7	4	1	1	0	1	2
	地下水	3,047	2,070	643	183	73	28	18	13	5	2	2	10
	その他	815	599	167	28	9	7	3	0	0	0	0	2
浄水	全体	5,383	3,364	1,548	242	126	51	24	13	7	6	2	0
	表流水	970	648	263	28	13	8	4	3	2	1	0	0
	ダム湖沼	280	162	89	16	5	4	3	0	1	0	0	0
	地下水	2,874	1,763	795	158	89	33	16	10	3	5	2	0
	その他	1,259	791	401	40	19	6	1	0	1	0	0	0

(平成20年度調査)

1
2
3

1 III. 食品健康影響評価

2 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
3 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
4 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
5 与え、斑状歯を引き起こすことがある。また、骨フッ素症や骨折への影響も
6 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
7 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。

8 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、ヒト
9 の発がん性を示す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
10 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、
11 分類できない（グループ3）としている。遺伝毒性については、フッ素は哺乳
12 乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では弱陽性の結果が得られているが、
13 *in vivo*のDNA損傷試験は陰性と判断され、現時点で遺伝毒性はないと考え
14 られる。

15 以上のことから、フッ素については非発がん毒性に関する耐容一日摂取量
16 (TDI)を算出することが適切であると判断された。

17 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
18 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。

19 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
20 ことが示唆されている。生殖系への影響については、メキシコにおける疫学
21 研究が報告されている。フッ素(3.0 ppm)を含む飲料水を飲用している160
22 人の男性を比較するために、フッ素の職業曝露を受ける高曝露群(3.4~27.4
23 mg/日、体重を50 kgとみなすと0.06~0.54 mg/kg体重/日)とそれ以外の
24 曝露を受けない低曝露群(2~13 mg/日)に分けたが、高曝露群と低曝露群
25 の曝露量に重複する部分があった。精子に関する毒性指標に違いは認められ
26 なかったが、高曝露群においてホルモンへの影響が認められた。

27 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
28 た中国の研究で、飲料水中のフッ化物平均濃度が2.47 ppmの高濃度地域の
29 子供はフッ化物平均濃度が0.36 ppmの低濃度地域の子供に比較してIQが
30 有意に低く、カットオフ値をIQ80未満、ベンチマークレスポンスを10%と
31 した時のBMC₁₀は2.32 ppm、BMCL₁₀は1.85 ppmであったと報告されて
32 いる。

33 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
34 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、
35 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
36 (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
37 スクが高まることが示唆されるとされている。

38 歯への影響については多くの研究が行われている。このうち中国で行われ
39 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
40 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

1 のフッ化物の摂取量は明らかではなかった。米国での 12～14 歳の子供 5,800
 2 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
 3 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
 4 調査に基づいて、影響の出なかった濃度 1.0 ppm から、子供の体重 20 kg、
 5 1 日の飲水量 1 L とすると飲料水からのフッ素摂取量は、0.05 mg/kg 体重/
 6 日となり、この値を NOAEL と判断した。この値は感受性の高い集団を対象
 7 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
 8 量とみなすことができると考えられる。

9 以上より、フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

TDI 0.05 mg/kg 体重/日 (フッ素として)

(TDI 設定根拠)	米国の 12～14 歳を対象とした疫学研究
(動物種)	ヒト
(主な曝露経路)	飲水による摂取
(NOAEL 設定根拠所見)	斑状歯出現
(NOAEL)	0.05 mg/kg 体重/日

1

表 45 各試験における NOAEL 等

番号	動物種・系統・性別・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 a.	マウス Swiss 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
亜 b.	マウス B6C3F1 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
亜 c.	ラット Wistar 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
亜 d.	ラット F344 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、ネクロシス (6.8)	0.2	0.7
亜 e.	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
亜 f.	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
亜 g.	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 a.	マウス B6C3F1 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
慢 b.	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)
慢 c.	ラット SD 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
慢 d.	ラット F344/N 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
慢 e.	ラット SD 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
慢 f.	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
慢 g.	ウサギ アルビノ 雌 3～5 匹/群	16～26ヶ月間 経口投与	海綿骨中デルマトン硫酸濃 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 a.	マウス Swiss 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
神 b.	ラット Wistar 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 組織病理的变化 (1.1-)		0.2
神 c.	ラット Wistar 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
神 d.	ラット Wistar 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)
神 e.	ラット SD 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
神 f.	ラット Wistar 雌雄 16 匹/群	7 ヶ月間 飲水投与	脳の nAChR の $\alpha 7$ サブユニットの減少 (0.7) 脳の nAChR の $\alpha 4$ サブユニットの減少 (2.3)		0.7
免 a.	マウス C57BL/6N 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
免 b.	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
免 c.	ラット Wistar 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
免 d.	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 a.	マウス Swiss 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
生 b.	マウス Swiss 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
生 c.	マウス Kunming 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
生 d.	マウス Webster 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)
生 e.	ラット Wistar 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 $\Delta 5,3\text{-}\beta\text{-HSD}$ 、 $17\beta\text{-HSD}$ 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
生 f.	ラット Charles foster 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
生 g.	ラット Wistar 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
生 h.	ラット Wistar 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
生 i.	ラット CD 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
生 j.	ラット Wistar 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
生 k.	ラット CD 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	
生 l.	ラット Wistar 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)
生 m.	ラット Wistar 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
生 n.	ラット SD 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	
生 o.	ラット Wistar 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
生 p.	ラット CD 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
生 q.	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
生 r.	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
ヒト	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]

1 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、
2 生: 生殖・発生毒性試験、ヒ: ヒトへの影響
3 [E]: US EPA、無印: 本報告

4
5
6
7

1	本評価書で使用した略号については次にならった	
2		
3		
4	ALA-D	δ-アミノレブリン酸デヒドラターゼ
5	ATSDR	米国有害物質・疾病登録局
6	CAT	カタラーゼ
7	CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
8	EPA	米国環境保護庁
9	FSH	卵巣刺激ホルモン
10	F344	Fischer 344
11	GSH	グルタチオン
12	GSH-Px	グルタチオンペルオキシダーゼ
13	HSD	ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ
14	IARC	国際がん研究機関
15	IgG	免疫グロブリン G
16	IRIS	統合リスク情報システム
17	LDH	乳酸脱水素酵素
18	LD ₅₀	半数致死量
19	LOAEL	最小毒性量
20	MBP	ミエリン塩基性タンパク
21	nAChR	ニコチン性アセチルコリン受容体
22	NCAM	細胞接着分子
23	NOAEL	無毒性量
24	NTP	米国国家毒性プログラム
25	OVA	オボアルブミン
26	RfD	参照用量
27	ROS	活性酸素種
28	SCE	姉妹染色分体交換
29	SD	Sprague Dawley
30	SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
31	TBARS	チオバルビツール酸反応物質
32	TDI	耐容一日摂取量
33		
34		

1 <参照>

2

- 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 B6C3F₁ 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. *Chemosphere* 1987; 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, Cicek E, Akdogan M, Gokalp 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 demage 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 20 年度版 2010

1

2