

## 化学物質・汚染物質専門調査会における審議状況について

### 1. 審議状況

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価（平成15年7月1日付け厚生労働省発食安第0701015号）については、水銀に関して第5回（平成21年8月17日）、第8回（平成22年10月25日）、第10回（平成23年1月31日）化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（座長：第5回千葉百子、第8回、第10回長谷川隆一）及び第6回（平成22年7月16日）、第7回（平成24年1月27日）化学物質・汚染物質専門調査会幹事会（座長：佐藤洋）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価（水銀）についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成24年3月15日（木）開催の食品安全委員会（第423回会合）終了後、平成24年4月13日（金）までの30日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、化学物質・汚染物質専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

清涼飲料水評価書

水銀

2012年3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  |                                     |    |
| 4  |                                     |    |
| 5  |                                     | 頁  |
| 6  | <審議の経緯> .....                       | 2  |
| 7  |                                     |    |
| 8  | <食品安全委員会委員名簿> .....                 | 2  |
| 9  |                                     |    |
| 10 | <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  |
| 11 |                                     |    |
| 12 | 要 約 .....                           | 4  |
| 13 |                                     |    |
| 14 | I. 評価対象物質の概要 .....                  | 5  |
| 15 | 1. 起源 .....                         | 5  |
| 16 | 2. 用途 .....                         | 5  |
| 17 | 3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状 .....        | 5  |
| 18 | 4. 現行規制等 .....                      | 5  |
| 19 |                                     |    |
| 20 | II. 安全性に係る知見の概要 .....               | 6  |
| 21 | 1. 毒性に関する科学的知見 .....                | 6  |
| 22 | （1）体内動態 .....                       | 6  |
| 23 | （2）実験動物等への影響 .....                  | 6  |
| 24 | （3）ヒトへの影響 .....                     | 21 |
| 25 | 2. 国際機関等の評価 .....                   | 22 |
| 26 | 3. 曝露状況 .....                       | 25 |
| 27 |                                     |    |
| 28 | III. 食品健康影響評価 .....                 | 26 |
| 29 |                                     |    |
| 30 | 略号 .....                            | 32 |
| 31 |                                     |    |
| 32 | <参照> .....                          | 33 |
| 33 |                                     |    |

1 <審議の経緯>

2003年 7月 1日 厚生大臣より清涼飲料水中の水銀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）

2009年 8月 17日 第5回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

2010年 7月 16日 第6回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会

2010年 10月 25日 第8回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会

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

2012年 1月 27日 第7回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会

2012年 3月 15日 第423回食品安全委員会報告

2

3

4

5 <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           |

6

| (2009年7月1日から)  | (2011年1月7日から)   |
|----------------|-----------------|
| 小泉直子（委員長）      | 小泉直子（委員長）       |
| 見上 彪（委員長代理***） | 熊谷 進（委員長代理****） |
| 長尾 拓           | 長尾 拓            |
| 野村一正           | 野村一正            |
| 畑江敬子           | 畑江敬子            |
| 廣瀬雅雄           | 廣瀬雅雄            |
| 村田容常           | 村田容常            |

7

\*：2007年2月1日から

8

\*\*：2007年4月1日から

9

\*\*\*：2009年7月9日から

10

\*\*\*\*：2011年1月13日から

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

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>

(2009年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

立松正衛 (座長代理)

2

青木康展\*

安藤正典\*

圓藤吟史\*\*

圓藤陽子\*

太田敏博\*\*

川村 孝

熊谷嘉人\*

渋谷 淳\*\*

白井智之

津金昌一郎

寺本敬子

遠山千春

中室克彦\*

長谷川隆一\*\*

花岡研一

広瀬明彦\*

村田勝敬

安井明美

山内 博

山中健三

吉永 淳

鰐淵英機

3

4

(2011年10月1日から)

佐藤 洋 (座長)

長谷川隆一\* (座長代理)

5

青木康展\*\*

圓藤吟史\*\*

圓藤陽子\*

香山不二雄

熊谷嘉人\*

渋谷 淳\*\*

白井智之

祖父江友孝

田中亮太\*

寺本敬子

遠山千春

中室克彦\*

広瀬明彦\*

増村健一\*

村田勝敬

安井明美

吉永 淳

鰐淵英機\*\*

\*\* : 幹事会

\* : 清涼飲料水部会

6

7

## 要 約

清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、水銀の食品健康影響評価を行った。

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀、無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀、アリル水銀等）に分けられる。このうち、有機水銀（食品を経由して摂取するメチル水銀）については、食品安全委員会において、魚介類等に含まれるメチル水銀について、食品健康影響評価を行い、ハイリスクグループを胎児として、妊婦している方もしくは妊娠している可能性のある方の耐容週間摂取量（TWI）を  $2 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週（Hg として）とする評価結果を平成 17 年に通知している。一方、一般的に飲料水中に存在する水銀については、ほぼ全て  $\text{Hg}^{2+}$  の形と考えられていることから、本評価の対象を無機水銀とした。

無機水銀の評価に用いた試験成績は、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（ハムスター、マウス、ラット）、遺伝毒性試験等の成績である。

ヒトに対する健康影響として、無機水銀の経口摂取による心血管系、消化管、腎臓及び肝臓に対する急性影響、金属水銀の吸入や塩化水銀（Ⅰ）の経口摂取による中毒並びに中枢神経系に対する慢性影響が報告されている。

実験動物に対する非発がん毒性としては、塩化水銀（Ⅱ）の経口投与による腎毒性が特徴的であるが、発生毒性、生殖毒性も報告されている。

発がん性については、ヒトでは十分な証拠は得られていない。しかし、塩化水銀（Ⅱ）の強制経口投与によってラットの前胃と甲状腺に弱い発がん性を示したとする限定的な証拠があることから、発がん性の可能性も含めた評価を行うこととした。

遺伝毒性については、現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、耐容一日摂取量（TDI）の算出が適切であると判断した。

発がん性に関する TDI については、ラットを用いた 2 年間慢性毒性発がん性試験における雄での前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌に基づき、無毒性量（NOAEL）は  $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日であり、これに不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性の可能性 10）を適用して、 $1.9 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

非発がん毒性に関する TDI については、ラットの 6 か月間強制経口投与試験における腎重量の増加に基づく、最小毒性量（LOAEL）は  $0.23 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日であり、これに不確実係数 300（種差 10、個体差 10、より慢性に近い 6 か月間の亜急性試験の LOAEL を使用していること及び臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性を考慮した 3）を適用して、 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出した。

以上のことから、無機水銀の TDI については、安全側に立った観点から、より低い値となった非発がん毒性に関する TDI を採用し、 $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日（水銀として）と設定した。

## 1 I. 評価対象物質の概要

水銀は、一般に無機水銀（金属水銀及び無機水銀化合物）と有機水銀（アルキル水銀、アシル水銀等）に分けられる。このうち、食品を経由して摂取する主な有機水銀であるメチル水銀については、食品安全委員会において、「魚介類等に含まれるメチル水銀について」（平成17年8月4日付け府食第762号をもって評価結果を通知）として食品健康影響評価が取りまとめられ、ハイリスクグループを胎児として、妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性のTWIを2 µg/kg 体重/週（Hgとして）としている。

一方、一般的に飲料水中に存在する水銀については、ほぼ全て Hg<sup>2+</sup>の形と考えられていることから、本評価の対象を無機水銀とした。

### 1. 起源

自然水中ではまれに水銀鉱床等の地帯を流れる河川に由来するほか、工場排水、下水などから混入することがある。

### 2. 用途

乾電池、蛍光灯、体温計、計量器、電気機器、アマルガム（歯科用、合金用）合成化学用（触媒）等。（参照1）

### 3. 化学名、分子式、分子量、物理化学的性状

水銀には様々な化学形態があるが、本評価書に記載したものの分子式、分子量を以下に示す。

|                | 金属水銀           | 塩化水銀(I)                         | 塩化水銀(II)              | 酢酸水銀(II)   |
|----------------|----------------|---------------------------------|-----------------------|--|
| CAS No.        | 7439-97-6      | 10112-91-1                      | 7487-94-7             | 1600-27-7  |
| 分子式            | Hg             | Cl <sub>2</sub> Hg <sub>2</sub> | HgCl <sub>2</sub>     | (C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> Hg/<br>Hg(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |
| 分子量            | 200.59         | 472.09                          | 271.52                | 318.70   |
| 物理的性状          | 無臭、銀色の流動性液状重金属 | 白色の結晶性粉末                        | 白色の結晶又は粉末             | 白色の結晶又は白色の結晶性粉末  |
| 融点(°C)         | -39            | 400~500                         | 276                   | 178  |
| 沸点(°C)         | 357            | (昇華点)                           | 302                   | 融点以上で分解  |
| 比重(水=1)        | 13.5           | 7.15 g/cm <sup>3</sup>          | 6.5 g/cm <sup>3</sup> | 3.28 g/cm <sup>3</sup>   |
| 水溶解度(g/100 mL) | 溶けない           | 溶けない                            | 7.4 (20°C)            | 40 (20°C)  |

### 4. 現行規制等

#### (1) 法令の規制値等

水質基準値 (mg/L) : 0.0005 (水銀の量に関して)

その他基準 : 給水装置の構造及び材質の基準 0.00005 mg/L

(水銀の量に関して)

1 (2) 諸外国等の水質基準値又はガイドライン値

2 WHO (mg/L) : 無機水銀 0.006 (第4版)

3 米国環境保護庁 (EPA) (mg/L ; Maximum Contaminant Level) : 無機  
4 水銀 0.002

5 EU (mg/L) : 0.001

6  
7  
8 II. 安全性に係る知見の概要

9 WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/統合リスク情報システム (IRIS) の  
10 リスト、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、WHO 環境保健基準、国際化学物  
11 質簡潔評価文書 (CICAD) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した  
12 (参照2~8)。

13  
14 1. 毒性に関する科学的知見

15 (1) 体内動態

16 金属水銀は常温で液体であり、蒸気圧も高い。そのため、主要な体内進入経  
17 路は吸入であり、約80%が肺により吸収される。金属水銀の経口摂取による  
18 消化管からの吸収は0.01%と少ない。一方、無機水銀化合物の主要な体内進入  
19 経路は経口であり、消化管で吸収される。無機水銀化合物の吸入による肺での  
20 吸収は少ない。無機水銀の腸管からの吸収量は、溶解度、分解性、腸管のpH、  
21 年齢、食餌、栄養状態等によって異なる。溶解度の低い一価水銀化合物は二価  
22 水銀化合物より吸収されにくい。げっ歯類において、塩化水銀 (II) の経口投  
23 与による吸収率は幼若個体の方が高い (参照3)。食物から摂取された無機水銀  
24 は、約7~8%が吸収される。化合物の種類にもよるが、水からの吸収は15%  
25 又はそれ以下であると考えられている (参照8)。

26 金属水銀は脂溶性であるため体内にくまなく分布し、容易に血液-脳及び胎  
27 盤関門を通過する。一方、二価の無機水銀は脂溶性が低いため、血液-脳及び  
28 胎盤関門を通過する量は、メチル水銀や金属水銀と比べてはるかに少ない。無  
29 機水銀は肝臓と腎臓に容易に蓄積し、腎臓は主要な標的器官である。また、無  
30 機水銀は乳汁に移行する (参照3)。

31 無機水銀の代謝はヒトでも実験動物でもすべての形態において同様である。  
32 金属水銀及び無機水銀化合物は、吸収されると酸化・還元を繰り返す。金属水  
33 銀は赤血球、肺、肝臓等で酸化され、二価の陽イオンとなる (参照3)。

34 無機水銀の主要な排泄経路は尿と便であり、呼気、汗、及び唾液への排泄は  
35 非常に少ない。ヒトにおける生物学的半減期は約1~2か月とされている (参  
36 照2、3)。

37  
38 (2) 実験動物等への影響

39 ① 急性毒性試験

40 塩化水銀 (II) のラットの経口半数致死量 (LD<sub>50</sub>) 値は年齢によって異な  
41 り、35~105 mg/kg 体重/日と報告されている (参照9)。これは水銀に換算す  
42 ると 25.9~77.7 mg/kg 体重/日である。ラット及びマウスに、致死量以下の塩  
43 化水銀 (II) を単回経口投与した場合、血液生化学的変化並びに肝臓及び腎  
44 臓への影響がみられている (参照10、11)。



## ② 亜急性毒性試験

### a. 16日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各投与群5匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、5、10、20、40、80 mg/kg 体重/日；水銀として0、3.7、7.4、14.8、29.6、59.1 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の16日間強制経口投与試験（16日間で12日投与）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。

80 mg/kg 体重/日投与群では、ほとんどすべての動物が投与開始後4日以内に死亡した（雄5/5；雌4/5）。40 mg/kg 体重/日投与群の雄で1匹のみが4日目に死亡した。投与による体重増加の抑制はなかったが、臓器重量への影響がみられている。雄の全投与群で腎の絶対及び相対重量の増加、雌の全投与群で腎相対重量の増加、雌の40 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で腎絶対重量の増加がみられた。さらに、雌では40 mg/kg 体重/日以上で肝臓の絶対及び相対重量の減少、20 mg/kg 体重/日以上で胸腺絶対重量の減少がみられた。

対照群と40 mg/kg 体重/日投与群の腎臓、肝臓、脳組織について、水銀濃度の測定が行われた。対照群では、いずれの組織においても0.5 ppm以下であった。40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓（雄171 ppm、雌116 ppm）、肝臓（雄35 ppm、雌29 ppm）での水銀濃度が高く、脳組織（雌雄1 ppm以下）では低かった。

病理組織検査において、腎臓の急性尿細管壊死が、雌雄の80 mg/kg 体重/日の投与群（雄5/5、雌5/5）及び雄の40 mg/kg 体重/日投与群（2/5）で認められた（参照12）。

表1 マウス16日間亜急性毒性試験

| 投与群                                       | 雄                     | 雌                       |
|---|-----------------------|-------------------------|
| 80 mg/kg 体重/日<br>(水銀として59.1 mg/kg 体重/日)   | 死亡 (5/5 匹)            | 死亡 (4/5 匹)<br>急性尿細管壊死   |
| 40 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として29.6 mg/kg 体重/日) | 死亡 (1/5 匹)<br>急性尿細管壊死 | 腎絶対重量の増加<br>肝絶対/相対重量の減少 |
| 20mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として14.8mg/kg 体重/日)   | —                     | 胸腺絶対重量の減少               |
| 5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として3.7 mg/kg 体重/日)   | 腎絶対/相対重量の増加           | 腎相対重量増加                 |

### b. 6か月間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各投与群10匹）における塩化水銀（Ⅱ）（0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日；水銀として0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の6か月強制経口投与試験（26-27週間、週5日投与）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。

塩化水銀（Ⅱ）の影響による死亡はなかったが、強制経口投与時の事故により2匹が死亡している。雄の20 mg/kg 体重/日投与群において、最終体重の低下がみられた。雄の5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の絶対重量が増加し、10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、腎の相対重量が増加した。

脳、心臓、肝臓の絶対重量も有意に減少したが、NTP (National Toxicology Program) はこれらの変化は体重減少の二次的影響であるとしている。また、血液生化学検査が行われたが、生物学的に有意な変化はみられなかった。

1 水銀濃度の測定が肝臓、腎臓、脳組織について行われた。高用量になるにつ  
 2 れて水銀濃度が高くなる傾向があり、また、腎臓で最も高く、脳組織で最も低  
 3 かった。

4 病理組織検査において、雄のみに腎臓への影響が認められている。雄の 5  
 5 mg/kg 体重/日以上での投与群で尿細管上皮の細胞質空胞化の発生頻度と重篤度  
 6 が上昇した。(参照 12)。

7 表 2 マウス 6 か月間亜急性毒性試験

| 投与群                                       | 雄                                | 雌          |
|---|----------------------------------|------------|
| 20 mg/kg 体重/日<br>(水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)  | 最終体重低下                           | 毒性所見<br>なし |
| 10 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 7.4 mg/kg 体重/日) | 腎相対重量の増加                         |            |
| 5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)  | 腎絶対重量の増加、<br>腎尿細管上皮細胞質空胞化の<br>増悪 |            |
| 2.5 mg/kg 体重/日<br>(水銀として 1.9 mg/kg 体重/日)  | 毒性所見なし                           |            |

8  
 9 c. 2 週間亜急性毒性試験 (ラット)

10 Fischer344 (F344) ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II)  
 11 (0、1.25、2.5、5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、  
 12 7.4、14.8 mg/kg 体重/日) の 2 週間強制経口投与試験 (14 日間で 12 日間投  
 13 与) 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。

14 2.5 mg/kg 体重/日以上で雄の腎相対重量の増加、5 mg/kg 体重/日以上での投  
 15 与群で雌の腎相対重量の増加、雄の尿中のアルカリフォスファターゼ (ALP)  
 16 とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇、雌の尿中の乳  
 17 酸脱水素酵素 (LDH) の上昇、雌雄の腎の尿細管壊死が認められた。10 mg/kg  
 18 体重/日以上で、雌雄の尿中の  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ GTP)、雄  
 19 の LDH の上昇が認められた (参照 13)。

20 表 3 ラット 2 週間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雄                            | 雌                                  |
|--|------------------------------|------------------------------------|
| 10 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)  | 尿中 $\gamma$ GTP 及び LDH の上昇   | 尿中 $\gamma$ GTP の上昇                |
| 5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)   | 尿中 ALP 及び AST の上昇、<br>腎尿細管壊死 | 腎相対重量の増加、<br>尿中 LDH の上昇、<br>腎尿細管壊死 |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 腎相対重量の増加                     | 毒性所見なし                             |
| 1.25mg/kg 体重/日<br>(水銀として 0.92 mg/kg 体重/日)  | 毒性所見なし                       | 毒性所見なし                             |

21  
 22 d. 16 日間亜急性毒性試験 (ラット)

23 F344 ラット (雌雄、各投与群 5 匹) における塩化水銀 (II) (0、1.25、2.5、  
 24 5、10、20 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.92、1.9、3.7、7.4、14.8 mg/kg  
 25 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 16 日間強制経口投与試験 (16 日間で 12 日投  
 26 与) 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。

1 雄の 20 mg/kg 体重/日投与群で 2 例が死亡した。塩化水銀（Ⅱ）の投与に  
 2 よって、雌雄で体重増加の抑制、臓器重量の増加（腎臓）がみられている。  
 3 雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で試験終了時の最終体重が低下した。雄の 2.5  
 4 mg/kg 体重/日以上以上の投与群及び雌の 5 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において、  
 5 腎の絶対及び相対重量が増加した。

6 水銀濃度の測定が腎臓、肝臓、脳組織について行われ、腎臓中の水銀濃度が  
 7 最も高いことが示されている。最高用量（20 mg/kg 体重/日）の投与群におけ  
 8 る水銀濃度の平均値は、腎臓では雄 45.5、雌 43.4 ppm、肝臓では雄 5.7、雌  
 9 4.4 ppm、脳組織では 0.5 ppm 以下であった（対照群では全組織で 1 ppm 以  
 10 下）。

11 腎臓の病理組織検査が行われ、塩化水銀（Ⅱ）の投与による尿細管壊死を伴  
 12 う腎症が認められている。急性尿細管壊死が雄の 10 mg/kg 体重/日以上以上の投  
 13 与群及び雌の 20 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加し、雄の方が雌より重篤  
 14 であった（参照 12）。

15 表 4 ラット 16 日間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雄           | 雌                 |
|--|-------------|-------------------|
| 20 mg/kg 体重/日<br>(水銀として 14.8 mg/kg 体重/日)   | 死亡 (2/5)    | 急性尿細管壊死<br>最終体重低下 |
| 10 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 7.4 mg/kg 体重/日)  | 急性尿細管壊死     | —                 |
| 5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 3.7 mg/kg 体重/日)   | —           | 腎絶対/相対重量の増加       |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として 1.9 mg/kg 体重/日) | 腎絶対/相対重量の増加 | 毒性所見なし            |
| 1.25 mg/kg 体重/日<br>(水銀として 0.92 mg/kg 体重/日) | 毒性所見なし      | 毒性所見なし            |

16 e. 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

17 4 週齢の Wistar ラット（雌雄、各投与群 5 匹、対照群 10 匹）における塩  
 18 化水銀（Ⅱ）（75、150、300 ppm）の 4 週間混餌投与試験が行われた。CICAD  
 19 の換算によれば、体重 1kg 当たりの 1 日投与量は、雄 5、10、20 mg/kg 体重  
 20 /日、雌 5.5、11.1、22.2 mg/kg 体重/日（水銀として、雄 3.7、7.4、14.8、雌  
 21 4.1、8.2、16.4mg/kg 体重/日）となる。各投与群で認められた毒性所見を表 5  
 22 に示す。

23 全投与群で塩化水銀（Ⅱ）による影響がみられている。飲水量の低下が全投  
 24 与群でみられた（P 値不明）。摂食量の低下及び成長遅延が雌雄の 300ppm 投  
 25 与群でみられた（P 値不明）。

26 尿検査において、雄のみに有意な変化がみられている。尿比重の低下が雄の  
 27 300ppm 投与群のみでみられ（ $P<0.02$ ）、尿中ケトンの上昇が雄の全投与群で  
 28 みられた（ $P<0.02$ ）。用量反応関係はみられないが、尿中上皮細胞の増加が雄  
 29 の 75ppm 投与群のみで認められた。

30 血液生化学検査において、血漿中 AST 及び ALP 活性の上昇が、雌雄の  
 31 300pm 投与群でみられた（ $P<0.05$ ）。これに加えて、雌の 300ppm 投与群で  
 32 は血漿中ナトリウム及び無機リン酸濃度が上昇した（ $P<0.05$ ）。

33 臓器重量への影響が、腎臓、副腎、及び肝臓において認められた。腎絶対重  
 34

1 量の減少が雄の 300ppm 投与群のみでみられたが (P<0.02)、腎相対重量の増  
 2 加が雌雄の全投与群でみられた (P<0.05)。副腎絶対重量の減少が雌の 300ppm  
 3 投与群のみでみられ (P<0.03)、副腎相対重量の増加が雄の 300ppm 投与群の  
 4 みでみられた (P<0.03)。肝絶対重量の減少が雄の 150ppm 以上の投与群と雌  
 5 の 300ppm 投与群でみられた (P<0.03)。

6 300ppm においてみられたこれらの影響のほとんどが、150ppm においても  
 7 みられたが、その程度は 300ppm より軽微であった。

8 病理組織検査においては、全投与群でネフローゼと尿蛋白円柱が認められ、  
 9 これらは 75 ppm で最も顕著であった (参照 14)。

10 表 5 ラット 4 週間亜急性毒性試験

| 投与群   | 雄  | 雌   |
|---|--|---|
| 300 ppm<br>(水銀として<br>雄 14.8 mg/kg 体重/日<br>雌 16.4 mg/kg 体重/日)  | 尿比重の低下、<br>血漿中 AST 及び ALP の上昇、<br>腎絶対重量の減少、<br>副腎相対重量の増加       | 血漿中 AST、ALP、Na<br>及び無機リン酸の上昇、<br>副腎絶対重量の減少、<br>肝絶対重量の減少 |
| 150 ppm 以上<br>(水銀として<br>雄 7.4 mg/kg 体重/日<br>雌 8.2 mg/kg 体重/日) | 腎の相対重量増加、<br>肝絶対重量の減少  | 腎の相対重量増加  |
| 75 ppm 以上<br>(水銀として<br>雄 3.7 mg/kg 体重/日<br>雌 4.1 mg/kg 体重/日)  | 尿中ケトン上昇、<br>尿中上皮細胞の増加 (75 ppm のみ)、<br>腎相対重量の増加、<br>ネフローゼ、尿蛋白円柱 | 腎相対重量の増加、<br>ネフローゼ、尿蛋白円柱                                |

11  
12 f. 2 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

13 Brown-Norway ラット (体重 200 g、性別不明、投与群 5 匹、対照群 1 匹)  
 14 における塩化水銀 (II) (3 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 2.2 mg/kg 体重/日、対  
 15 照群 ; 水) の 2 か月間 (週 2 日) 強制経口投与試験が行われた。投与群で認  
 16 められた毒性所見を表 6 に示す。

17 投与開始 2~3 週間後、投与群では体重減少と脱毛がみられた。30~40 日  
 18 後、投与群では 5 匹中 2 匹が死亡した。尿及び血液検査において、蛋白尿症  
 19 はみられず、クレアチニン及び尿窒素レベルも正常であった。病理組織検査  
 20 では、投与群の回腸と結腸において、腸腺基底膜の異常な IgA 沈着、基底膜  
 21 及び固有層での異常な IgG 沈着を伴う病変が認められた。また、投与群の腎  
 22 臓においても、糸球体の IgG 沈着が認められている (参照 15)。

23 表 6 ラット 2 か月間亜急性毒性

| 投与群                                    | 性別不明  |
|--|---|
| 3 mg/kg 体重/日<br>(水銀として 2.2 mg/kg 体重/日) | 死亡 (2/5 匹)、体重減少、脱毛、<br>回腸及び結腸における IgA 及び IgG 沈着、<br>腎糸球体における IgG 沈着 |

24  
25  
26 g. 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

27 F344 ラット (雌雄、各投与群 10 匹) における塩化水銀 (II) (0、0.312、  
 28 0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日 ; 水銀として 0、0.23、0.46、0.92、1.9、  
 29 3.7 mg/kg 体重/日 ; 脱イオン水に溶解) の 6 か月間強制経口投与試験 (26-27

1 週間、週 5 日投与) が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表 7 に示  
2 す。

3 全投与群において、すべての動物が試験終了時まで生存していた。投与によ  
4 る体重低下と腎臓重量の増加がみられている。雌の全投与群と、雄の最高用量  
5 の投与群 (5 mg/kg 体重/日) では試験終了時の最終体重が有意に低下してい  
6 たが、雌の 0.625 mg/kg 体重/日以下では、用量相関性が認められなかった。  
7 雄では全投与群で腎の絶対及び相対重量が有意に増加していた。雌では最低用  
8 量 (0.312 mg/kg 体重/日) の投与群で腎の相対重量が有意に増加し、次に低  
9 い用量である 0.625 mg/kg 体重/日以上投与群では腎の絶対及び相対重量が  
10 有意に増加していた<sup>1</sup>。

11 腎臓、肝臓、脳組織における水銀濃度が測定され、用量が高くなるにつれ  
12 て組織中の水銀濃度が高くなる傾向があった。腎臓中の水銀濃度が最も高く、  
13 脳組織中が最も低いことが示されている。

14 試験終了後に剖検が行われた。本試験を実施した NTP は雄の投与群に顆粒  
15 腎、副甲状腺及び甲状腺の腫大を伴う肉眼的変化が認められたとしている。こ  
16 れらは慢性腎症に伴う変化だと考えられるが、用量、発生頻度等の詳細は不明  
17 である。病理組織検査において、雄の投与群では生物学的に有意な腎症の重症  
18 化<sup>2</sup>が認められた。腎症を特徴付ける病理所見は、尿細管再生巣、基底膜肥厚、  
19 及び硝子円柱を有する散発性拡張型尿細管であった。雄の対照群においても非  
20 常に軽度 (minimal) な慢性腎症がみられたが、雄の 1.25 mg/kg 体重/日以上  
21 の投与群において、軽度 (mild) の腎症が増加した<sup>3</sup>。一方、雌では最高用量  
22 (5 mg/kg 体重/日) の投与群のみに、非常に軽度 (minimal) な腎症が統計  
23 学的に有意に増加しているが、NTP は雌には生物学的に有意な変化は認めら  
24 れなかったとしている (参照 12)。

25 CICAD では、0.625 mg/kg 体重/日以上投与群において、雌雄で腎の絶対  
26 及び相対重量の増加がみられることから、NOAEL を 0.312 mg/kg 体重/日 (水  
27 銀として 0.23 mg/kg 体重/日) としている (参照 3)。  
28  
29

---

<sup>1</sup> 腎相対重量は、雄で 10~19%、雌で 7.6~22%増加していた。

<sup>2</sup> すべての動物に対して腎臓の病理組織検査を行い、腎症の重篤度を 4 段階 (minimal、mild、moderate、marked) で評価している。影響を受けている尿細管が 25%より少ない場合は最も重篤度の低い minimal、75%より多い場合は最も重篤度の高い marked に分類している。

<sup>3</sup> 雄における軽度 (mild) の腎症は、対照群及び 0.3125 mg/kg 体重/日投与群では 0/10 であったが、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ 1/10、4/10、3/10、4/10 であった。NTP は Fisher's 検定を行っているが、0.625 及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群では統計学的な有意差はない。

1

表7 ラット6か月間亜急性毒性試験

| 投与群  | 雄             | 雌                           |
|--|---------------|-----------------------------|
| 5 mg/kg 体重/日<br>(水銀として<br>3.7 mg/kg 体重/日)        | 最終体重低下        | 腎症の増加                       |
| 1.25 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として<br>0.92 mg/kg 体重/日)  | 腎症の重症化        | 最終体重低下(用量相関性あり)             |
| 0.625 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として<br>0.46 mg/kg 体重/日) | —             | 腎絶対重量の増加                    |
| 0.312 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として<br>0.23 mg/kg 体重/日) | 腎の絶対及び相対重量の増加 | 最終体重低下(用量相関性なし)<br>腎相対重量の増加 |

2

3

4

## ③ 慢性毒性試験及び発がん性試験

5

## a. 2年間慢性毒性試験(マウス)

6

7

8

9

B6C3F<sub>1</sub> マウス(雌雄、各投与群 60 匹)における塩化水銀(Ⅱ)(0、5、10 mg/kg 体重/日;水銀として0、3.7、7.4 mg/kg 体重/日)の2年間(週5日)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8に示す。

10

11

12

13

14

15

16

17

18

投与開始後15か月の中間評価において、体重への影響はみられなかったが、腎重量への影響がみられた。雄では、両投与群で腎の絶対重量が増加し、高用量群(10 mg/kg 体重/日)で腎の相対重量が有意に増加した。雌では両投与群で腎の相対重量が有意に増加した。また、腎尿細管への影響が認められた。対照群の腎臓において、特に雄で、主に近位曲尿細管の細胞質に脂質を含んでいたと考えられる空胞がみられたが、両投与群の雄では尿細管上皮における細胞質空胞化の重篤度が上昇した。さらに、鼻腔嗅上皮への影響が認められ、雌雄の高用量投与群の鼻腔において、嗅上皮の炎症及び化生の発生頻度が上昇した。

19

20

21

雄の生存率に対する影響はみられなかったが、雌の高用量投与群では生存率が有意に低下した。全試験期間を通して、投与群の平均体重の対照群との差は10%以内であり、体重への影響はみられなかった。

22

23

24

25

26

27

28

29

30

2年間の試験終了後、腎臓、鼻腔、前胃における腫瘍性又は非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、統計解析が行われた。腫瘍性病変の背景頻度は、蒸留水の強制経口投与による雄の尿細管腫瘍が0%(0/205)であった。塩化水銀(Ⅱ)による影響として、非腫瘍性の増殖性病変である腎症の重症化、鼻腔嗅上皮化生の発生頻度上昇がみられたが、腫瘍性病変の発生頻度に統計学的に有意な変化はみられなかった。このうちの腎症について、雄では対照群でも発生しており(80%)、雄の両投与群における腎症の発生頻度に有意な上昇はみられなかったが(両投与群90%)、腎症の重篤度を示すスコア<sup>4</sup>の平均値が有意に上昇した(対照群1.08、低用量群1.74、高用量群2.51; P<0.001)。一方、雌では、両

<sup>4</sup>腎症の重篤度は、切片で観察された局所性病変の数と範囲に基づいて4段階に分類し

(minimal: 3病変以下、mild: 4~8病変、moderate: 8~12病変、marked: 12病変以上)、点数化を行っている(minimal=1, mild=2, moderate=3, marked=4)。

1 投与群で腎症の発生頻度（対照群 43%、低用量群 86%、高用量群 84%）及び  
 2 重篤度を示すスコアの平均値（対照群 0.47、低用量群 1.02、高用量群 1.24；  
 3  $P < 0.001$ ）が有意に上昇した。腎症の病理組織学的特徴は、基底膜の肥厚及び  
 4 細胞質の乏しい小型好塩基性細胞を伴う近位尿細管がみられることであり、  
 5 影響を受けた尿細管が硝子円柱を含むこともあった。また、尿細管及び毛細血  
 6 管を取り巻く間質において、リンパ球の局所的な集合がみられた。糸球体の基  
 7 底膜肥厚やボーマン嚢拡張がみられることもあった。一方、15 か月の中間評  
 8 価でみられた尿細管上皮細胞質の空胞化は確認できなかった。

9 腎臓における腫瘍性病変として、雄で尿細管腺腫（対照群 0/50、高用量群  
 10 2/49）と尿細管腺癌（対照群 0/50、高用量群 1/49）が発生したが統計学的な  
 11 有意差はなく、NTP は不明確な所見（uncertain findings）としている（参照  
 12 12）。

13 この試験を実施した NTP は、塩化水銀（II）の Maus における発がん作用は  
 14 ないと結論付けている（参照 12）。

15 表 8 マウス 2 年間慢性毒性試験

| 投与群   | 雄  | 雌                               |
|---|--|---------------------------------|
| 10 mg/kg 体重/日<br>（水銀として<br>7.4 mg/kg 体重/日）  | 腎相対重量の増加、<br>嗅上皮の炎症及び化生の<br>発生頻度上昇、<br>尿細管腺腫及び尿細管腺癌（有意<br>差なし） | 生存率低下、<br>嗅上皮の炎症及び化生の<br>発生頻度上昇 |
| 5 mg/kg 体重/日以上<br>（水銀として<br>3.7 mg/kg 体重/日） | 腎絶対重量の増加、<br>尿細管上皮空胞化の増悪*、<br>腎症の重症化                           | 腎相対重量の増加、<br>腎症の発生頻度上昇及び<br>重症化 |

16 \*：投与開始後 15 か月の中間評価の際に認められたが、試験終了時には確認できなかった。

17  
18 **b. 350 日間慢性毒性試験（ラット）**

19 Sprague-Dawley ラット（週齢、性別、個体数不明）における塩化水銀（II）  
 20 （水銀として 7 mg/kg 体重/日）の 350 日間飲水投与試験が行われた。投与群  
 21 で認められた毒性所見を表 9 に示す。

22 尿細管細胞において、水腫様変性や剥離が認められた。近位尿細管のリソソ  
 23 ームの変性、糸球体基底膜の肥厚が認められた（参照 16；参照 3、8 より引  
 24 用）。

25 表 9 ラット 350 日間慢性毒性試験

| 投与群                | 性別不明   |
|--------------------|--|
| 水銀として 7 mg/kg 体重/日 | 尿細管の水腫様変性及び剥離、<br>近位尿細管のリソソームの変性、<br>糸球体基底膜の肥厚 |

26  
27 **c. 2 年間慢性毒性試験（ラット）**

28 F344 ラット（雌雄、各投与群 60 匹）における塩化水銀（II）（0、2.5、5 mg/kg  
 29 体重/日；水銀として 0、1.9、3.7 mg/kg 体重/日；脱イオン水に溶解）の 2 年  
 30 間（週 5 日）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  
 31 を表 10 に示す。

32 雄の全投与群の生存率は対照群よりも有意に低く、低用量群（2.5 mg/kg 体

1 重/日)でも死亡率が上昇している。雄の高用量群(5 mg/kg 体重/日)のうち、  
2 試験終了前に死亡した個体の84%(38/45)に中程度(moderate)～重度  
3 (marked)の病理組織学的変化を伴う腎症が認められ、このことが生存率の  
4 低下に寄与すると推測されている。一方、雌の全投与群の生存率は対照群と  
5 の間に有意差がなく、高用量群でも死亡率の上昇がみられていない。

6 塩化水銀(II)の投与による体重増加の抑制がみられている。低用量の投与  
7 群では、雄の91週以降の体重が対照群と比べて11～16%少なかったが、雌  
8 の体重は全試験期間を通して対照群と同程度であった。高用量群では、試験2  
9 年目の体重が、対照群と比べて雄では11～22%、雌では11～16%少なかった。  
10 ただし、統計学的な検討は行われていない。

11 投与開始後15か月の中間評価において、両投与群で雌雄の腎相対重量と、  
12 雌の脳相対重量の有意な増加が認められた。病理組織検査において、両投与  
13 群の雄では慢性腎症の重症化がみられ、高用量群では重篤度の上昇がみられ  
14 た。さらに、雌雄の高用量投与群において、前胃上皮の肥厚(アカントーシ  
15 ス;棘細胞増生)が認められた。

16 2年間の試験終了後、腎臓、前胃、甲状腺、乳腺、鼻腔における腫瘍性又は  
17 非腫瘍性病変の発生頻度が調べられ、ロジスティック回帰分析が行われた。  
18 その結果、投与による有意な腎症の重症化、尿細管過形成の発生頻度上昇、  
19 前胃扁平上皮細胞の乳頭状過形成及び乳頭腫の発生頻度上昇、鼻粘膜炎の発  
20 生頻度上昇が認められた。

21 まず、腎臓における非腫瘍性病変としては、腎症が雄では対照群を含むほぼ  
22 すべての個体でみられたが、投与による重症化が認められている。腎症の重  
23 篤度を示すスコア<sup>5</sup>が算出され、その平均値は、雄では両投与群で有意に上昇  
24 したが、雌では有意な上昇はみられなかった。さらに、雄では、高用量群で  
25 病的な尿細管過形成の発生頻度が有意に上昇した(高用量24%、12/50;対照  
26 群6%、3/50)。雌では、尿細管過形成の発生頻度に有意な上昇はみられな  
27 かった。

28 また、腎臓における腫瘍性病変として、尿細管腺腫が投与群においてみられ  
29 た(雄の高用量投与群5/50、10%、P=0.160;雌の高用量投与群2/50、4%、  
30 P=0.211)、対照群(雄4/50、8%;雌0/50、0%)と比べて発生頻度に有意差  
31 はなかった。なお、尿細管腺腫の背景頻度(historical incidence)は雄0.8%  
32 (2/263)、雌0%(0/265)であった。

33 次に、前胃における非腫瘍性の増殖性病変として、前胃を裏打ちする重層扁  
34 平上皮の乳頭状過形成がみられ、両投与群の雄(低用量32%、16/50;高用  
35 量70%、35/50)と高用量投与群の雌(40%、20/50)において、対照群(雄  
36 6%、3/49;雌10%、5/50)と比べて発生頻度が有意に上昇していた。さらに、  
37 前胃における腫瘍性病変として扁平上皮細胞乳頭腫が認められ、高用量群の  
38 雄(24%、12/50)では、対照群(0%、0/50)と比べて有意な発生頻度の上  
39 昇が認められた。前胃扁平上皮細胞乳頭腫の背景頻度は0.4%(1/264)であ

---

<sup>5</sup> 腎症の重篤度は、腎症に特徴的な病理組織学的変化(糸球体及び尿細管基底膜の肥厚、糸球体硬化、尿細管拡張と円柱形成を伴う尿細管上皮の変性及び萎縮、間質繊維化、慢性的炎症)に基づき、minimal(影響を受けている尿細管が25%より少ない)からmarked(影響を受けている尿細管が75%より多い)の4段階に分類し、点数化を行っている(minimal=1、mild=2、moderate=3、marked=4)。



1 った。しかし、この2年間試験において、扁平上皮細胞癌は発生していない。

2 一方、甲状腺における腫瘍性病変として、濾胞上皮細胞癌がみられ、雄の高  
3 用量群において発生頻度がわずかに上昇したが(対照群:1/50、2%、P=0.017、  
4 低用量群:2/50、4%、P=0.368、高用量群:6/50、12%、P=0.044)、濾胞細  
5 胞腺腫又は過形成の発生頻度上昇を伴っておらず、癌と腺腫を併せた腫瘍性  
6 病変の有意な発生頻度上昇はみられていない(対照群:2/50、4%、P=0.062、  
7 低用量群:6/50、12%、P=0.061、高用量群:6/50、12%、P=0.091)。NTP  
8 はこれらを不明確な所見(uncertain findings)としている。

9 また、鼻腔における非腫瘍性病変として、鼻粘膜の炎症が雄の高用量群及び  
10 雌の両投与群で有意に増加した(参照12)。

11 本試験を実施したNTPは、塩化水銀(II)のラットにおける発がん作用につ  
12 いて、2年間強制経口投与による前胃扁平上皮細胞乳頭腫の発生率上昇に基づ  
13 き、雄のF344ラットではいくらかの発がんの証拠がある(some evidence)  
14 と結論付けている(参照12)。また、CICADでは、本試験でみられた甲状腺  
15 の濾胞細胞腺腫及びがん発生率のわずかな上昇も、塩化水銀(II)への曝露と関  
16 係がある、としている(参照3)。

17 WHOは、腎への影響に基づき、本試験のLOAELを1.9 mg/kg 体重/日と  
18 している(参照8)。

表10 ラット2年間慢性毒性試験

| 投与群   | 雄   | 雌                                     |
|---|---|---------------------------------------|
| 5 mg/kg 体重/日<br>(水銀として<br>3.7 mg/kg 体重/日)     | 腎尿管過形成の発生頻度上昇、<br>前胃上皮の肥厚、<br>前胃扁平上皮乳頭腫の発生頻度上昇、<br>甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生頻度上昇、<br>鼻粘膜の炎症増加 | 前胃上皮の肥厚、<br>前胃重層扁平上皮乳頭状<br>過形成の発生頻度上昇 |
| 2.5 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として<br>1.9 mg/kg 体重/日) | 生存率低下、腎の相対重量増加、<br>慢性腎症の重症化、<br>前胃重層扁平上皮乳頭状過形成の<br>発生頻度上昇                         | 腎及び脳の相対重量増加、<br>鼻粘膜の炎症増加              |

#### ④ 生殖・発生毒性試験

##### a. 生殖・発生毒性試験(マウス)

20 C57BL/6 マウス(雌雄、各投与群25匹)における塩化水銀(II)(0、0.25、  
21 0.50、1.00 mg/kg 体重/日、水銀として0、0.185、0.37、0.74 mg/kg 体重/日)  
22 の強制経口投与が行われた。F<sub>0</sub>雄動物に対しては、雌との交配前(40日間又  
23 は精子形成1周期分に相当する期間)及び交配期間(21日間)を通じて投与  
24 を行い、F<sub>0</sub>雌動物に対しては、雄と交配前(16日間もしくは卵形成1周期分  
25 に相当する期間)、交配期間(21日間)、妊娠期間(21日間)及び哺育期間(21  
26 日間)を通じて投与を行った。各投与群で認められた毒性所見を表11に示す。  
27 受胎率は対照群で44%であり、すべての投与群では16%に低下したが、用量  
28 相関性はみられなかった。一腹当たりの平均出生児数に影響がみられなかつた  
29 が、出生率は高用量群のみで有意に低下した(対照群96.00%、高用量群  
30 15.00%)。哺育児の生存率には影響がみられなかった。臨床検査や病理組織検  
31 査のいずれにおいても、塩化水銀(II)の影響は認められなかった(参照17)。

表 11 マウス生殖・発生毒性試験

| 投与群                                      | 雌               |
|--|-----------------|
| 1.00 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.74 mg/kg 体重/日)  | 受胎率：16%、出生率：15% |
| 0.50 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.37 mg/kg 体重/日)  | 受胎率：16%、出生率：93% |
| 0.25 mg/kg 体重/日 (水銀として 0.185 mg/kg 体重/日) | 受胎率：16%、出生率：93% |
| 0 mg/kg 体重/日                             | 受胎率：44%、出生率：96% |

1  
2 **b. 生殖・発生毒性試験 (ラット)**

3 30日齢のSprague-Dawleyラット (雌、各投与群10匹)における塩化水銀 (II)  
4 0、1、2 mg/kg体重/日 (水銀として0.0、0.74、1.48 mg/kg体重/日) の60日間  
5 強制経口投与が行われた。各投与群で認められた毒性所見を表12に示す。

6 母動物への影響としては、投与開始30日以降に両投与群で体重減少がみられ  
7 たが (<10%)、水銀中毒を示す身体的徴候は観察されなかった。高用量群で  
8 は、有意な一腹当たりの総着床胚数の減少と死亡着床胚 (胚吸収や発育停止を  
9 示す) の増加が認められたが、黄体数に変化はなく、排卵への影響はみられな  
10 かった。母動物においては、有意な血漿中プロゲステロン濃度の低下と下垂体  
11 に含まれるLHの減少が認められているが、受胎率は示されていない (参照18)。  
12

13 表12 ラット生殖・発生毒性試験

| 投与群                                 | 母動物                    | 児動物               |
|-------------------------------------|------------------------|-------------------|
| 2 mg/kg体重/日 (水銀として 1.48 mg/kg体重/日)  | 血漿中プロゲステロン濃度低下、下垂体LH減少 | 総着床胚数の減少、死亡着床胚の増加 |
| 1 mg/kg体重/日以上 (水銀として0.74 mg/kg体重/日) | 体重減少                   | 毒性所見なし            |

14  
15 **c. 生殖・発生毒性試験 (ラット)**

16 Wistarのアルビノラット (性成熟後の雄、各投与群44匹)における塩化水銀  
17 (II) 0、50、100 ppm (0、4、8 mg/kg体重/日 (水銀として0.0、2.96、5.92  
18 mg/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  
19 性所見を表13に示す。

20 両投与群において精巣の絶対及び相対重量が有意に増加し、副生殖腺の絶対  
21 及び相対重量が減少した。血清中テストステロン濃度の変動も観察された。吻  
22 側精巣上体の精子数及び運動精子の割合が有意に減少した。精巣組織において  
23 は、高用量群で精上皮の崩壊、両投与群で円形精子減少及び成熟精子減少が観  
24 察され、精子形成の障害が認められた。各投与群6匹の雄を非投与雌と交配さ  
25 せたところ、高用量群で交尾率が有意に低下し、両投与群で妊娠10日の一腹  
26 当たりの生存胚数が有意に減少し、受胎能の低下が認められた (参照19)。  
27  
28

1

表13 ラット生殖・発生毒性試験

| 投与群  | 親動物（雄）   |
|--|--|
| 100 ppm（8 mg/kg体重/日）<br>（水銀として5.92 mg/kg体重/日）      | 精上皮の崩壊、交尾率低下（50%）  |
| 50 ppm（4 mg/kg体重/日）<br>（水銀として2.96 mg/kg体重/日）<br>以上 | 精巣の絶対・相対重量増加、副生殖腺の絶対・相対重量減少、血清中テストステロン濃度の変動、吻側精巣上体の精子数減少・精子運動性低下、精細管上皮の成熟精子減少、一腹当たりの生存胚数減少 |

2

3

## d. 2世代生殖・発生毒性試験（ラット）

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

Sprague-Dawley ラット（雌雄、各投与群 20 匹、購入時 30～35 日齢）に塩化水銀（Ⅱ）（雄 0.0、0.50、1.00、2.00 mg/kg 体重/日（水銀として 0.0、0.37、0.74、1.48 mg/kg 体重/日）、雌 0.0、0.75、1.50、3.00 mg/kg 体重/日（水銀として 0.0、0.55、1.11、2.22 mg/kg 体重/日））が強制経口投与され、雌雄の生殖能に対する影響を調べるための 2 世代生殖・発生毒性試験が行われた。F<sub>0</sub> では、高用量群の雌雄で毒性影響を示す臨床症状が観察されたため、雄は 44 日目から 2.00 mg/kg 体重/日を 1.50 mg/kg 体重/日（水銀として 1.11 mg/kg 体重/日）に、雌は 28 日目から 3.00 mg/kg 体重/日を 2.50 mg/kg 体重/日（水銀として 1.85 mg/kg 体重/日）に、それぞれ投与量が減らされた。F<sub>0</sub> 雄動物に対しては、雌との交配前（60 日間又は精子形成 1 周期分に相当する期間）及び交配期間（21 日間）を通して投与が行われ、F<sub>0</sub> 雌動物に対しては、雄との交配前（16 日間又は卵形成 1 周期分に相当する期間）、交配期間（21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通して投与が行われた。すべての F<sub>0</sub> 動物が交配に用いられ、高用量群を除いて十分な数の F<sub>1</sub> が得られたため、低用量群と中用量群における離乳後の F<sub>1</sub> 児動物には、親動物と同様な塩化水銀（Ⅱ）の強制経口投与が行われ、F<sub>2</sub> の出生まで観察された。各投与群で認められた毒性所見を表 14 に示す。

21

22

23

24

25

26

27

28

29

一般状態については、F<sub>0</sub> 世代のみに影響が認められ、口唇の発疹（紅斑及び苔癬化）、脱毛、四肢の関節の腫れが観察された（例数、用量不明）。低用量群の 5 匹（雄 4 匹、雌 1 匹）、中用量群の 5 匹（雄 1 匹、雌 4 匹）、及び高用量群の 13 匹（雄 3 匹、雌 10 匹）が死亡した（対照群 0 匹）。著者らは、投与群の F<sub>0</sub> 動物（雌雄）にみられた死亡は、対照群に死亡例がないことから、おそらく塩化水銀の影響によるものであると述べている。しかし、雄の死亡率に用量依存性はなく、また、雌雄の F<sub>1</sub> 親動物では死亡を含め、いずれの臨床症状も観察されなかった。なお、全試験期間を通して、摂餌量に対する影響はなかった。

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

F<sub>0</sub> 世代の全投与群において、有意な妊娠動物数の減少及び用量依存的な受胎率の低下が認められた（対照群 95%、低用量群 63.15%、中用量群 36.84%、高用量群 11.76%）。着床に対する有意な影響も F<sub>0</sub> 世代の全投与群でみられた。しかし、F<sub>1</sub> 動物では受胎率の低下は認められず、着床への有意な影響は中用量群のみであった。F<sub>1</sub> 児動物では、出生率は全投与群で有意に低下した（対照群 97.4%、低用量群 85.44%、中用量群 87.50%、高用量群 75.00%）。出生児（F<sub>1</sub> 児動物）の 4 日生存率は高用量群のみで有意に低下したが（対照群 98.65%、高用量群 40.00%）、7 日以上生存率には影響がみられなかった。一腹当たりの平均出生児数（F<sub>1</sub> 児動物）は全投与群で有意に減少していた（対照群 11.70±0.57、低用量群 7.30±1.22、中用量群 6.00±1.22、高用量群 5.10

±2.10 ; 平均値±SE)。0～21 日における F<sub>1</sub> 児動物の体重は、全投与群において対照群より低値であり（有意差は 0 日高用量群のみ）、体重への影響は成体になっても認められた。F<sub>2</sub> 児動物の出生率は中用量群のみで有意に低下し（対照群 98.95%、中用量群 93.33%）、4 日生存率も中用量群のみで有意に低下した（対照群 98.94%、中用量群 79.87%）。F<sub>2</sub> 児動物の 0～21 日における体重には有意差がみられなかった。F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 児動物いずれにおいても性比への影響は認められなかった。著者らは、F<sub>1</sub> の生殖能に対する影響が F<sub>0</sub> よりも小さかったのは、F<sub>1</sub> の耐性獲得によるのではないかと考察しているが、これは哺乳動物では例がなく、Flagfish でのみ報告があるとされている。

親動物の体重増加については、F<sub>0</sub> 雄動物では高用量群のみに投与開始 7 週後から体重増加の抑制がみられ、最終体重は高用量群で有意に低下していた。F<sub>1</sub> 雄動物では、最終体重が低・中用量群で有意に低下していた。F<sub>0</sub> 雌動物では、低用量群では 7～10 週の間、中・高用量 5～9 週の間、体重が低下しているが、統計学有意差の有無は不明である。高用量群では最終体重が有意に低下していた。さらに、体重増加パターンについては、対照群と低・中用量群では受胎時期に当たる 6 週で最高値を示したが、高用量群ではこれより 1 週間遅れて最高値を示しており、著者らは塩化水銀（Ⅱ）の投与によって受胎が遅れることを示唆していると述べている。F<sub>1</sub> 雌動物では低・中用量群で最終体重が有意に低下していた。

臓器重量については、全投与群における雌雄の F<sub>0</sub> 動物と中用量群の F<sub>1</sub> 雌動物で腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。中用量以上の F<sub>0</sub> 雄動物で精嚢の絶対及び相対重量の減少が認められたが、その他の副生殖腺重量への明らかな影響は認められなかった（参照 20）。

表 14 ラット 2 世代生殖発生毒性試験

| 投与群  | F <sub>0</sub> 世代  | F <sub>1</sub> 世代  | F <sub>2</sub> 世代       |
|--|--|--|-------------------------|
| 雄 1.50 mg/kg 体重/日*<br>雌 2.50 mg/kg 体重/日<br>(水銀として<br>雄 1.11 mg/kg 体重/日<br>雌 1.85 mg/kg 体重/日) | 【親動物】(雌雄 20 組)<br>死亡 (13/40)、体重増加抑制 (雄のみ)、最終体重低下、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精嚢の絶対・相対重量減少等 | 【児動物】<br>一腹当たりの出生児数減少、出生率低下、4 日生存率低下、体重低値<br>(産児数が少なかつたため、親動物は選抜せず)                |                         |
| 雄 1.00 mg/kg 体重/日<br>雌 1.50 mg/kg 体重/日<br>(水銀として<br>雄 0.74 mg/kg 体重/日<br>雌 1.11 mg/kg 体重/日)  | 【親動物】(雌雄 20 組)<br>死亡 (5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加、精嚢の絶対・相対重量減少等                      | 【児動物】<br>一腹当たりの出生児数減少、出生率低下、<br>【親動物】(雌雄 15 組)<br>最終体重低下、腎臓の絶対・相対重量増加(雌のみ)、着床効率低下等 | 【児動物】<br>出生率低下、4 日生存率低下 |
| 雄 0.50 mg/kg 体重/日<br>雌 0.75 mg/kg 体重/日<br>(水銀として<br>雄 0.37 mg/kg 体重/日<br>雌 0.55 mg/kg 体重/日)  | 【親動物】(雌雄 20 組)<br>死亡 (5/40)、妊娠動物数減少、受胎率低下、着床効率低下、腎臓の絶対・相対重量増加等                                   | 【児動物】<br>一腹当たりの出生児数減少、出生率低下<br>【親動物】(雌雄 25 組)<br>最終体重低下等                           | 【児動物】<br>毒性所見なし         |

\*高用量群は雄 2.00 mg/kg 体重/日、雌 3.00 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、影響が強かったため試験期間途中で投与量を減らしている。高用量群からは十分な産児が得られなかったため、F<sub>1</sub> 世代は低用量群及び中用量群のみ。

1 e. 発生毒性試験（ハムスター）

2 妊娠8日目のハムスター（雌）における酢酸水銀（Ⅱ）（0、22、32、47、  
3 63 mg/kg 体重/日；水銀として0、13.8、20.1、29.6、39.7 mg/kg 体重/日）；  
4 個体数不明）の単回強制経口投与試験が行われた。各投与群で認められた毒  
5 性所見を表15に示す。

6 母動物に対する影響として、病理組織学的検査において、肝及び腎の損傷が  
7 認められた。児動物に対する影響としては、投与による胚の吸収、縮小、及び  
8 浮腫がみられた。胚吸収は、22 mg/kg 体重/日投与群で35%、32 mg/kg 体重  
9 /日投与群で53%、47 mg/kg 体重/日群で68%、63 mg/kg 体重/日投与群で99%  
10 であった（P値不明）（参照21；参照3より引用）。

11 表15 ハムスター発生毒性試験

| 投与群   | 母動物     | 児動物         |
|---|---------|-------------|
| 22 mg/kg 体重/日以上<br>(水銀として<br>13.8 mg/kg 体重/日以上) | 肝及び腎の損傷 | 胚の吸収、縮小及び浮腫 |

12  
13 ⑤ 遺伝毒性試験

14 無機水銀の遺伝毒性試験結果を表16、17に示す。

15  
16 a. *in vitro* 試験

17 遺伝毒性試験で利用できるデータは、ほとんどが塩化水銀(Ⅱ)に関するもの  
18 である(参照3)。無機水銀化合物の細菌を用いた変異原性試験の報告は少ない。  
19 細菌を用いたDNA修復試験において、塩化水銀(Ⅱ)は枯草菌 (*Bacillus*  
20 *subtilis*) を用いたrec-assayでは陽性を示した(参照22；参照3、51より引用)  
21 が、大腸菌 (*Escherichia coli*) のDNA 修復欠損株を用いたDNA修復試験は陰  
22 性であった(参照23；参照3、51より引用)。塩化水銀(Ⅰ)もrec-assayで陽性を  
23 示した(参照22；参照3、51より引用)。細菌を用いた塩化水銀(Ⅱ)の復帰突然  
24 変異試験は陰性であった(参照24)。培養細胞を用いたDNA鎖切断試験にお  
25 いて、複数の陽性結果が得られている。塩化水銀(Ⅱ)はラットとマウスの胚性  
26 線維芽細胞のDNA に損傷を与える可能性があり、DNA鎖切断が観察された  
27 (参照25)。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株 (CHO) 細胞を使っ  
28 いくつかの試験では、DNA 1本鎖切断を誘発した(参照26～31；参照3、51より  
29 引用)。

30 染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においても、陽性の結果が得ら  
31 れている。1991年にHowardらは、塩化水銀(Ⅱ)で処置したCHO細胞で、染  
32 色体異常と姉妹染色分体交換の増加を観察したが、明確な変異原性を示すもの  
33 ではないと考察している(参照32)。

34 マウスのリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験では、代謝活  
35 性化系存在下で弱い変異原性の誘発が報告されている(参照33)。

36 さらに、*in vitro*でシリアンハムスターの細胞形質転換(参照34、35；参照  
37 3、51より引用)を誘発した。ヒトリンパ球の姉妹染色分体交換と染色体異常  
38 (参照36、37；参照3、51より引用)を誘発した。

39 また、濃度35 mg/Lの酢酸水銀(Ⅱ)は*in vitro*でマウスの卵母細胞に染色体  
40 異常を誘発した(参照38；参照3、51より引用)。

1

表 16 無機水銀の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

| 試験の種類<br>(名称)           | 対象   | 試験結果      |           | 文献   | 化合物          |
|-------------------------|--|-----------|-----------|--|--------------|
|                         |  | 代謝活性<br>有 | 代謝活性<br>無 |  |              |
| 原核生物                    |  |           |           |  |              |
| DNA 修復試験<br>(rec-assay) | <i>Bacillus subtilis</i>   | No data   | +         | Kanematsu<br>etal., 1980<br>(参照 22)  | 塩化水銀<br>(II) |
|                         |  | No data   | +         | Kanematsu<br>etal., 1980<br>(参照 22)  | 塩化水銀<br>(I)  |
|                         | <i>Escherichia coli</i>  | No data   | -         | Brandi et<br>al., 1990<br>(参照 23)  | 塩化水銀<br>(II) |
| 復帰突然変異試験                | <i>Salmonella typhimurium</i> TA100,<br>TA98<br><i>E. coli</i><br>WP2uvrA/pKM101 | -         | -         | Codina et al.<br>1995 (参照<br>24)   | 塩化水銀<br>(II) |
| 真核生物                    |  |           |           |  |              |
| DNA 鎖切断試験               | マウス胚線維芽細胞  | No data   | +         | Zasukhina<br>et al., 1983<br>(参照 25)   | 塩化水銀<br>(II) |
|                         | ラット胚線維芽細胞  | No data   | +         |  |              |
|                         | CHO 細胞   | No data   | +         | Cantoni et<br>al., 1982,<br>1984a, b<br>Cantoni and<br>Costa, 1983,<br>Christie et<br>al., 1984,<br>1986 (参照<br>26~31) | 塩化水銀<br>(II) |
| 染色体異常試験                 | マウス卵母細胞  | No data   | +         | Jagiello and<br>Lin, 1973 (参<br>照 38)  | 酢酸水銀<br>(II) |
|                         | CHO 細胞   | No data   | +         | Howard et<br>al. 1991 (参<br>照 32)  | 塩化水銀<br>(II) |
|                         | ヒトリンパ球   | No data   | +         | Verschaeve<br>et al., 1980<br>(参照 35)  | 塩化水銀<br>(II) |
| 姉妹染色分体交<br>換試験          | CHO 細胞   | No data   | +         | Howard et<br>al. 1991 (参<br>照 32)  | 塩化水銀<br>(II) |
|                         | ヒトリンパ球   | No data   | +         | Morimoto et<br>al., 1982 (参<br>照 36)   | 塩化水銀<br>(II) |
| 遺伝子突然変異<br>試験           | マウスリンパ腫<br>L5178Y 細胞   | ±         | -         | Oberly et al.<br>1982 (参照<br>33)   | 塩化水銀<br>(II) |
| 形質転換試験                  | シリアンハムスター<br>胚細胞   | No data   | +         | Casto et al.,<br>1979 (参照<br>34)   | 塩化水銀<br>(II) |

2  
3

+: 陽性、 -: 陰性、 ±: 弱陽性

1  
2 **b. *in vivo* 試験**

3 *in vivo*の染色体異常試験においては、マウスに3~12 mg/kgの塩化水銀(II)  
4 (水銀として2.2~8.9 mg/kg)を単回経口投与した群の骨髄で染色体異常が有  
5 意に増加した(参照39)。このインドの論文は塩化水銀毒性に対するクロロフィ  
6 リンの抑制効果を調べたものであり、対照群として実施した塩化水銀単独投与  
7 群のデータでは誘発された染色体異常の頻度が低く、また用量依存性も明確で  
8 はなく、塩化水銀(II)の遺伝毒性の評価には不十分であると判断された。

9 一方、塩化水銀(II)を腹腔内投与したマウス精原細胞や皮下投与したシリア  
10 ンハムスター卵母細胞に染色体異常の増加はみられなかった(参照40、41;  
11 参照3より引用)。また、酢酸水銀(II)を*in vivo*で皮下又は静脈内投与したと  
12 ころ、マウス卵母細胞に染色体異常を誘発しなかった(参照38;参照3より引  
13 用)。

14 ソビエト連邦で1983年に実施された優性致死試験において、ラットに塩化  
15 水銀(II)を0.025~2.5 µg/kg (水銀として0.018~1.8 µg/kg)を12 か月間経口  
16 投与したところ、優性致死突然変異数がわずかに増加したが用量依存性は認め  
17 られなかった(参照25)。マウスに単回腹腔内投与した優性致死試験(2 mg/kg  
18 の1用量のみの試験)でも、弱い増加が認められているが、著者らは明確な変  
19 異原性を示すものではないと考察している(参照42)。  
20

21 **表 17 無機水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果**

| 試験の種類<br>(名称) | 対象               | 試験結果                     | 文献                                | 化合物       |
|---------------|------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------|
| 染色体異常<br>試験   | マウス(骨髄)          | ± (単回経口投与)<br>用量依存性が不明確  | Ghosh et al.,<br>1991 (参照 39)     | 塩化水銀 (II) |
|               | マウス (精原細胞)       | — (単回腹腔内投与)              | Poma et al., 1981<br>(参照 40)      | 塩化水銀 (II) |
|               | マウス (卵母細胞)       | — (皮下、静脈内投与)             | Jagiello and Lin,<br>1973 (参照 38) | 酢酸水銀 (II) |
|               | シリアンハムスター (卵母細胞) | — (単回皮下投与)               | Watanabe et al.,<br>1982 (参照 41)  | 塩化水銀 (II) |
| 優性致死試験        | マウス              | ± (単回腹腔内投与)<br>1 用量での試験  | Suter, 1975 (参照<br>42)            | 塩化水銀 (II) |
|               | ラット              | ± (12 か月経口投与)<br>用量依存性なし | Zasukhina et al.,<br>1983 (参照 25) | 塩化水銀 (II) |

22 —: 陰性、±: 弱陽性

23  
24 **(3) ヒトへの影響**

25 **① 急性影響**

26 水銀は、十分な濃度で曝露した場合、いくつかの臓器に重度の損傷を引き起  
27 こすと考えられるが、主な二つの毒性として、神経と腎の障害が挙げられる。  
28 神経障害は水銀蒸気曝露、メチル水銀及びエチル水銀の毒性として特徴的  
29 である。肝臓や腎臓障害は無機水銀で特徴的であり、有機水銀で生じる肝臓や  
30 腎臓障害は軽微である(参照8)。

31 一般的に、無機水銀を急性経口投与した場合、どのような形態の水銀でも、  
32 ショックや、心血管虚脱、急性腎不全、重度の消化管損傷などの重篤な症状  
33 を引き起こす。まず出血性胃炎及び大腸炎を起こし、最終的に腎臓が障害さ

1 れる。臨床症状としては、咽頭炎、嚥下障害、腹痛、吐き気、嘔吐、血性下  
2 痢、ショックなどの急性中毒がみられ、後に、唾液腺の腫脹、歯のゆらぎ、  
3 腎炎、無尿、肝炎を起こす（参照 43；参照 8 より引用）。

4 500 mg の塩化水銀（Ⅱ）を経口摂取したヒトでは、重度の毒性がみられ、  
5 死亡するケースもある（参照 44；参照 8 より引用）。吸入による急性影響は、  
6 0.05～0.35 mg/m<sup>3</sup> で認められる（参照 45、46；参照 8 より引用）。1～3 mg/m<sup>3</sup>  
7 の数時間曝露では、肺を刺激・破壊し、更に中枢神経系障害を起こすと考え  
8 られる（参照 47；参照 8 より引用）。

## 9 ② 慢性影響

10 水銀蒸気曝露の影響を最も受けやすいのは、中枢神経系と考えられる。水  
11 銀蒸気への長期曝露の結果、不安定歩行、注意力散漫、音声振戦、眼のかすみ、  
12 精神運動スキル（例：指たたき検査、手眼協調運動検査）における動作  
13 の減退、神経伝導の遅延、その他の神経毒性の徴候などが出現する場合もあ  
14 る。知覚検査を用いて精神運動スキル、振戦及び末梢神経機能を調べた最近  
15 の研究では、非常に低濃度の曝露でも有害影響が生じることが示唆される。  
16 過去に被曝した75名の作業員を、包括的神経心理学的検査バッテリーを用い  
17 て調べた最近の研究では、運動機能、注意力及びおそらくは視覚系の欠損が  
18 職業性曝露の終了後も数年間存続する可能性が判明したが、作業員の全般的  
19 な知的レベルや論理的判断力への影響はみられなかった（参照3）。

20 ヒトの神経毒性に関する報告には、塩化水銀（Ⅰ）含有治療薬（歯茎用痛み  
21 止めパウダー、軟膏類、緩下剤）の摂取に関するものがいくつかある。塩化水  
22 銀（Ⅰ）含有の錠剤や粉末による治療を受けた数人の小児が、易刺激性、い  
23 らだち、不眠、衰弱、羞明、筋攣縮、腱反射の亢進や低下、錯乱などを示し  
24 た（参照48）。塩化水銀（Ⅰ）含有の漢方薬を3か月間投与された4歳の男児に、  
25 流涎、嚥下障害、不規則な腕の運動、歩行障害などが生じた（参照49）。

26 別の症例研究では、塩化水銀（Ⅰ）120 mg 含有の緩下剤錠剤の長期にわた  
27 る摂取により、女性2名に痴呆と易刺激性が報告されている。女性1名は毎  
28 日2錠ずつ25年間、別の1名は同じく6年間摂取していた。どちらの患者も  
29 無機水銀中毒で死亡した（参照50；参照2より引用）。

## 30 2. 国際機関等の評価（表 18）

### 31 (1) International Agency Research on Cancer (IARC)

#### 32 金属水銀、無機水銀

33 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物質（参照 51）。

34 発がん性は動物実験では限定的な証拠があるがヒトへの発がん性は十  
35 分な証拠はないと結論付けている。

#### 36 [参考]

#### 37 メチル水銀

38 グループ 2B: ヒトに対して発がん性の可能性がある物質（参照 51）。

39 ヒトに対する発がん性の証拠は不十分であるが、実験動物に対する十分な発  
40 がん性の証拠がある。



1 (2) Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) : (参照 53)

2 1972年4月、第16回JECFAにおいて、総水銀とメチル水銀の暫定耐受週  
3 間摂取量 (PTWI) が設定された。PTWIを総水銀として0.3 mg/人/週とし、  
4 そのうちメチル水銀は0.2 mg/人/週以下 (水銀の量として) であるべきとさ  
5 された。報告書には記載はないが、体重60 kgとして換算すると、それらは、  
6 それぞれ5、3.3 µg/kg体重/週となる。

7 また、2010年2月、第72回JECFAにおいて、初めて無機水銀として  
8 の基準値が示された。NTP (1993) による塩化水銀 (II) のラット6か月  
9 経口投与試験における雄の腎重量の増加に基づき、BMDL<sub>10</sub> 0.06 mg/kg 体  
10 重/日 (水銀として) とし、不確実係数 100 を適用して、無機水銀の PTWI  
11 を 4 µg/kg 体重/週と設定し、総水銀としての PTWI 5 µg/kg 体重/週は取下  
12 げられた (参照 53)。この PTWI は TDI に換算すると 0.57µg/kg 体重/日  
13 に相当する。

14  
15 [参考]

16 2003年6月、第61回JECFAにおいて、メチル水銀の曝露の結果として、神  
17 経発達が最も感受性の高い健康影響であり、子宮での発達段階が神経発達毒性に  
18 おける最も影響の大きい時期であると判断し、メチル水銀の PTWI を 1.6 µg/kg  
19 体重/週に引き下げている。

20  
21 (3) WHO 飲料水水質ガイドライン第3版 一次及び二次追補包括版(参照 54)、  
22 第4版及び根拠文書 (参照 7、8)

23 IPCS(参照 3)は、1993年にNTPが実施したラットを用いた塩化水銀(II)  
24 の6か月間経口投与試験における腎の重量増加に基づき、NOAEL を 0.23  
25 mg/kg 体重/日 (水銀として) とし、不確実係数 100 (種差及び個体差) を適  
26 用して、TDI を 2 µg/kg 体重/日と算出した。同じく1993年にNTPが実施し  
27 たラットを用いた2年間試験における腎症の発生頻度及び重症度の増加に基  
28 づく LOAEL 1.9 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000 (種差:10、個体差:10、  
29 LOAEL から NOAEL への修正:10) を適用した場合も、同じような TDI が  
30 求められる。

31  
32 [参考]

33 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、  
34 無機水銀のガイドライン値は0.006 mg/Lと設定された。

35  
36  
37 (4) 米国環境保護庁 (US EPA)

38 Integrated Risk Information System (IRIS)

39 EPA/IRIS では、化学物質のリスク評価を行い、TDI に相当する経口参照用  
40 量 (経口 RfD) として、慢性・非発がん性影響に関する情報を提供している。  
41 また、発がん影響に関しては、発がん性分類についての情報を提供し、必要に  
42 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 ① 経口 RfD

2 a. メチル水銀 (参照 4)

| 臨界影響<br>(Critical Effect)  | 用量   | 不確実係数 (UF)  | 修正係<br>数 (MF) | 参照用量<br>(RfD)                      |
|--|--|---|---------------|------------------------------------|
| 発達神経生理学的な機能障害<br>ヒト疫学研究<br>(Grandjean et al. 1997; Budtz-Jørgensen et al. 1999a) | BMD: 7 歳児の異なる神経生理学的影響に基づく母親の血中水銀濃度 BMDL <sub>05</sub> を 46-79 ppb とし、これは母親の摂取量 0.857-1.472 µg/kg 体重/日に相当 | 10<br>(薬物動態的な可変性と不確実性(臍帯血水銀濃度から、水銀摂取量の推定) <sup>3</sup> × 薬力学的な可変性と不確実性 <sup>3</sup> ) | 1             | 1 × 10 <sup>-4</sup><br>mg/kg 体重/日 |

3

4

5 b. 塩化水銀 (Ⅱ) (参照 5)

| 臨界影響<br>(Critical Effect)   | 用量<br>(Hg <sup>2+</sup> として)                                    | 不確実係数<br>(UF)                        | 修正係数<br>(MF) | 参照用量<br>(RfD)                      |
|---|---|--------------------------------------|--------------|------------------------------------|
| 自己免疫への影響  | NOAEL: なし   | 1,000<br>(種差、個体差、LOAEL の使用、亜慢性試験の使用) | 1            | 3 × 10 <sup>-4</sup><br>mg/kg 体重/日 |
| Brown Norway ラットの亜慢性混餌、強制経口、及び皮下投与試験<br>(Druet et al. 1978; Bernaudin et al. 1981; Andres 1984) | LOAEL: 0.226 mg/kg 体重/日<br>0.317 mg/kg 体重/日<br>0.633 mg/kg 体重/日 |                                      |              |                                    |

6

7

8 c. 金属水銀

9 評価なし

10

11 ② 発がん性

12

13 a. 塩化水銀 (Ⅱ) (参照 5)

14 EPA は、塩化水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、ラット及びマウスでの発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可能性のある物質) に分類している。

17

18 b. 金属水銀 (参照 6)

19 EPA は、無機水銀の発がん性について、ヒト及び動物のデータが不十分であるため、グループ D (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。

22

23 [参考]

24 メチル水銀 (参照 4)

25 EPA は、メチル水銀の発がん性について、ヒトでのデータ不足、また、動物での発がんの限られた証拠に基づき、グループ C (ヒトに対し発がんの可能性のある物質) に分類している。

27

1 (5) 厚生労働省

2 我が国における水質基準の見直しの際の評価の概要は以下のとおりである  
3 (参照 1)。

4 平成 4 年の評価以降、評価値算定に関わる新たな知見は得られていないため、  
5 平成 4 年の生活環境審議会水道部会水質専門委員会での評価に従い、疫学上の  
6 結果をもとに 0.001 mg/L が算出されるものの、我が国における基準の継続性  
7 を考慮して、0.0005 mg/L を維持することが適当であるとしている。

8 表 18 WHO 等による水銀の TDI 法によるリスク評価

| 根拠                | NOAEL   | LOAEL   | 不確実係数   | TDI<br>( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) |
|-------------------|---|---|---|--|
| <b>JECFA</b>      |   |   |   |  |
| (2010)<br>塩化水銀(Ⅱ) | NTP (1993) による<br>ラット 6 か月経口投<br>与試験における腎重<br>量の増加      | BMDL <sub>10</sub><br>: 0.06  | 100   | 無機水銀として<br>0.57<br>(4) ※               |
| <b>WHO/DWGL</b>   |   |   |   |  |
| 第 4 版<br>(2011)   | ラットの 26 週間経<br>口投与試験における<br>腎重量の増加                      | 0.23  | 100<br>10 (種差) × 10<br>(個体差)  | 無機水銀として<br>2<br>(14) ※                 |
| <b>EPA/IRIS</b>   |   |   |   |  |
| (2001)<br>メチル水銀   | ヒト疫学研究におけ<br>る発達神経生理学的<br>な機能障害 (7 歳児<br>の神経生理学的影<br>響) | 母親の摂取量<br>0.857-1.472 $\mu\text{g}/\text{kg}$<br>体重/日 (母親の血中<br>水銀濃度の BMDL <sub>05</sub><br>46-79 ppb から換<br>算) | 10<br>薬物動態的な可<br>変性と不確実性<br>(臍帯血水銀濃<br>度から、水銀摂<br>取量の推定) 3<br>×薬力学的な可<br>変性と不確実性<br>3 | 0.1 (RfD)<br>(0.7) ※                   |
| (1995)<br>塩化水銀(Ⅱ) | ラットの亜慢性混<br>餌、強制経口、及び<br>皮下投与試験におけ<br>る自己免疫への影響         | —<br>0.226<br>0.317<br>0.633  | 1000<br>10 (種差) × 10<br>(個体差) × 10<br>(LOAEL 使用・<br>亜慢性試験使<br>用)                      | 0.3 (RfD)<br>(2.1) ※                   |

9 ※は TWI に換算した値である。

10  
11  
12 3. 曝露状況

13 平成 21 年度の水道統計における水銀の検出状況 (表 19) から、各観測地  
14 点における最高値別で見ると、原水においては、水道法水質基準値 (0.0005  
15 mg/L) の 90%超過~100%以下の箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以  
16 下 (5,203/5,206 地点) であった。また、浄水においては、同様に 10%超過~  
17 20%箇所が 1 箇所あったが、ほとんどが 10%以下 (5,356/5,357 地点) であっ  
18 った。

表 19 水道水での検出状況（参照 55）

| 浄水／<br>原水<br>の別 | 水源種別   | 測定<br>地点<br>数 | 目標値に対する度数分布表           |                       |                        |                       |                        |                       |                        |                       |                        |                       |                        |   |
|-----------------|--------|---------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|---|
|                 |        |               | 10%以下                  | 10%超<br>過 20%<br>以下   | 20%超<br>過 30%<br>以下    | 30%超<br>過 40%<br>以下   | 40%超<br>過 50%<br>以下    | 50%超<br>過 60%<br>以下   | 60%超<br>過 70%<br>以下    | 70%超<br>過 80%<br>以下   | 80%超<br>過 90%<br>以下    | 90%超<br>過 100%<br>以下  | 100%<br>超過             |   |
|                 |        |               | ～<br>0.00005<br>(mg/L) | ～<br>0.0001<br>(mg/L) | ～<br>0.00015<br>(mg/L) | ～<br>0.0002<br>(mg/L) | ～<br>0.00025<br>(mg/L) | ～<br>0.0003<br>(mg/L) | ～<br>0.00035<br>(mg/L) | ～<br>0.0004<br>(mg/L) | ～<br>0.00045<br>(mg/L) | ～<br>0.0005<br>(mg/L) | 0.00051<br>(mg/L)<br>～ |   |
| 原水              | 全体     | 5,206         | 5,203                  | 2                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 1                      | 0 |
|                 | 表流水    | 1,041         | 1,041                  | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | ダム、湖沼水 | 276           | 276                    | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | 地下水    | 3,069         | 3,066                  | 2                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 1                      | 0 |
|                 | その他    | 815           | 815                    | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
| 浄水              | 全体     | 5,357         | 5,356                  | 1                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | 表流水    | 1,005         | 1,005                  | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | ダム、湖沼水 | 267           | 267                    | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | 地下水    | 2,817         | 2,816                  | 1                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |
|                 | その他    | 1,258         | 1,258                  | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0                     | 0                      | 0 |

（平成 21 年度調査結果）

1  
2

### 3 III. 食品健康影響評価

4 水銀は、一般に無機水銀（金属水銀、無機水銀化合物）と有機水銀（アル  
5 キル水銀、アシル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を經由して摂取する  
6 メチル水銀）については、食品安全委員会において、魚介類等に含まれるメ  
7 チル水銀について、食品健康影響評価を行い、平成 17 年 8 月 4 日付け府食第  
8 762 号をもってハイリスクグループを胎児として、妊娠している方もしくは妊  
9 娠している可能性のある方の TWI を 2 µg/kg 体重/週（Hg として）とする評  
10 価結果を通知している（参照 52）。

11 一方、一般的に飲料水中に存在する場合は、ほぼ全て Hg<sup>2+</sup>の形であると考え  
12 られていることから（参照 8）、本評価の対象を無機水銀とした。

13 ヒトに対する影響としては、水銀蒸気曝露による神経障害と、無機水銀に  
14 よる肝臓及び腎臓障害が特徴的である。急性影響としては、無機水銀の経口  
15 摂取によりショックや心血管虚脱をはじめ、出血性胃炎、大腸炎等の重度の  
16 消化管損傷がみられ、最終的には腎臓が障害されて急性腎不全となり、肝炎  
17 も報告されている。慢性影響としては、金属水銀の吸入や塩化水銀（I）の  
18 経口摂取による中毒及び中枢神経障害が報告されている。

19 実験動物に対する影響としては、無機水銀は腎臓に高い親和性をもって蓄  
20 積し、近位尿細管上皮細胞への直接的な障害や免疫学的機序による糸球体の  
21 障害によって腎毒性を有することが以前から知られている。本評価において  
22 も、ラット及びマウスに対する塩化水銀（II）の経口投与による亜急性及び  
23 慢性毒性試験において、腎臓への蓄積、腎重量の増加、尿細管及び糸球体の  
24 障害並びに腎症が認められている。また、塩化水銀（II）又は酢酸水銀（II）  
25 の経口投与による生殖・発生毒性試験において、精巣毒性、精子への影響、  
26 受胎能低下及び胚死亡が報告されている。

27 発がん性については、ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験において、雌で  
28 は認められないものの、塩化水銀（II）による影響として、雄で前胃扁平上

1 皮細胞乳頭腫と甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生が報告されている。また、マウ  
2 ス2年間慢性毒性試験においては、対照群と比べて塩化水銀(Ⅱ)の投与群で、  
3 尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加は認められなかった。IARCは、動物  
4 実験では発がん性を示す限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性について  
5 は十分な証拠がないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ3に分類してい  
6 る。

7 遺伝毒性については、*in vitro* 試験系ではDNA損傷作用と染色体異常誘発  
8 性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはなく、  
9 現時点では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

10 以上のことから、無機水銀のIARCによる評価ではグループ3となっている  
11 が、雄のラットで前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺濾胞上皮細胞癌の発生  
12 が認められたため、ヒトに対する発がん性の可能性は無視できないと考えた。  
13 そのため、発がん性の可能性も含めた評価を行うこととし、発がん性と非発  
14 がん毒性の両方について、それぞれTDIの算出を試みた。なお、無機水銀は  
15 非遺伝毒性発がん物質だと考えられ、TDIを算出することが妥当であると判  
16 断した。

17 発がん性に関するTDIについて検討したところ、NTPによるラット2年間慢  
18 性毒性/発がん性試験において、雄の3.7 mg/kg体重/日(水銀として)投与群  
19 で、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌の発生が認められている。このこ  
20 とから、本試験のNOAELを1.9 mg/kg体重/日(水銀として)と判断した。こ  
21 の値に不確実係数1,000(種差、個体差各10、発がんの可能性10)を適用し、  
22 発がん性に関するTDIを1.9 µg/kg体重/日(水銀として)と算出した。

23 非発がん毒性に関するTDIについて検討したところ、最も低い用量で影響  
24 が認められた試験は、マウスの交配前から離乳前までの強制経口投与における  
25 受胎率の低下であり、LOAEL 0.185 mg/kg 体重/日(水銀として)であった。  
26 この試験においては、受胎率の低下に用量依存性が認められず、使用されたマ  
27 ウスは繁殖指標の低いマウスであるため、試験結果の妥当性は低いと考えられ  
28 る。次に低い用量で影響が認められた試験は、NTPによるラット6か月間強  
29 制経口投与試験による腎毒性であった。水銀として0.23 mg/kg 体重/日以上  
30 の投与群で雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加している。高用  
31 量では雄で雌より重篤な慢性腎症が認められている。また、NTPによるラッ  
32 ト2年間慢性毒性試験においては、高用量(水銀として3.7mg/kg 体重/日)  
33 の雄の15か月中間殺例で腎症の重篤度が上昇している。これらを考え合わせ  
34 ると、6か月間試験において雌雄の0.23 mg/kg 体重/日からみられる腎重量の  
35 増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと続く  
36 反応であり、塩化水銀(Ⅱ)による腎臓を標的とした一連の障害性変化とみな  
37 すことができる。よってLOAELを0.23 mg/kg 体重/日(水銀として)と判  
38 断した。この値に不確実係数300(種差10、個体差10、より慢性に近い6か  
39 月間の亜急性毒性試験のLOAELを使用していること及び臓器重量のみの変  
40 動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性を考慮し  
41 た3)を適用して、非発がん毒性に関するTDIを0.7 µg/kg 体重/日(水銀と  
42 して)と算出した。

43 以上の論点を踏まえ、より安全側に立った観点から、低い値となった非発がん  
44 毒性に関するTDIを採用し、無機水銀のTDIを0.7 µg/kg 体重/日(水銀と

1 して) と設定した。

2  
3 TDI 0.7 µg/kg体重/日 (水銀として)

4 (TDI設定根拠) 亜急性毒性試験

5 (動物種) ラット

6 (期間) 6か月間

7 (投与方法) 強制経口投与

8 (LOAEL設定根拠所見) 腎臓重量の増加

9 (LOAEL) 0.23 mg/kg体重/日

10 (不確実係数) 300 (種差10、個体差10、亜急性毒性試験及び  
11 LOAEL使用、並びに、臓器重量のみの変動で  
12 はあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反  
13 映している可能性3)

14  
15  
16 <参考>

17 水質基準値の 100%である濃度 0.0005 mg/L の水を体重 50 kg の人が 1 日当  
18 たり 2 L 摂水した場合、1 日当たり体重 1 kg の摂取量は、0.02 µg/kg 体重/日と  
19 考えられる。この値は、TDI 0.7 µg/kg 体重/日の約 35 分の 1 である。

表 20 各試験における NOEL 等

| 番号     | 動物種・<br>系統・性・<br>動物数/群                            | 試験種                     | エンドポイント<br>(mg/kg 体重/日)  | NOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | LOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | 備考          |
|--------|---|-------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| Ⅱ<br>a | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄雌各 5                | 16 日<br>間強制<br>経口投<br>与 | 雄：腎絶対/相対重量の増加<br>(3.7-)<br>雌：腎相対重量の増加<br>(3.7-)  |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>b | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雄雌各 10               | 6 か月<br>間強制<br>経口投<br>与 | 雄：腎の絶対重量増加、<br>腎尿細管上皮細胞質<br>空胞化の増悪<br>(3.7-)<br>雌：毒性所見なし   |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>c | ラット<br>F344<br>雌雄各 5                              | 2 週間<br>強制経<br>口投与      | 雄：腎相対重量の増加<br>(1.9-)<br>雌：腎相対重量の増加、<br>尿中 LDH の上昇、<br>腎尿細管壊死<br>(3.7-)   |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>d | ラット<br>F344<br>雌雄各 5                              | 16 日<br>間強制<br>経口投<br>与 | 雄：腎絶対/相対重量の増加<br>(1.9-)<br>雌：腎絶対/相対重量の増加<br>(3.7-)   |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>e | ラット<br>Wistar<br>投与群：<br>雌雄各 5<br>対照群：<br>雌雄各 10  | 4 週間<br>混餌投<br>与        | 雄：尿中ケトン上昇、<br>尿中上皮細胞の増加、<br>腎相対重量の増加、<br>ネフローゼ、<br>尿蛋白円柱<br>(3.7-)<br>雌：腎相対重量の増加、<br>ネフローゼ、<br>尿蛋白円柱<br>(4.1-) |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>f | ラット<br>Brown-<br>Norway<br>性別不明<br>投与群 5<br>対照群 1 | 2 か月<br>間強制<br>経口投<br>与 | 死亡 (2/5 匹)、<br>体重減少、脱毛、<br>回腸及び結腸における<br>IgA 及び IgG 沈着、<br>腎糸球体における IgG 沈着<br>(2.2)                            |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| Ⅱ<br>g | ラット<br>F344<br>雌雄各 10                             | 6 か月<br>間強制<br>経口投<br>与 | 雌雄：腎の重量増加 (0.23-)  | 雌雄：0.23[C]                     | 雌雄：0.23                        | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| 慢<br>a | マウス<br>B6C3F <sub>1</sub><br>雌雄各 60               | 2 年間<br>強制経<br>口投与      | 雄：腎絶対重量の増加、<br>腎症の重症化 (3.7-)、<br>雌：腎の相対重量増加、<br>腎症の発生頻度上昇<br>及び重症化 (3.7-)                                      |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |

| 番号     | 動物種・<br>系統・性・<br>動物数/群                    | 試験種                                      | エンドポイント<br>(mg/kg 体重/日)  | NOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | LOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | 備考          |
|--------|---|--|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 慢<br>b | ラット<br>Sprague-<br>Dawley<br>性別・動物<br>数不明 | 350 日<br>間飲水<br>投与                       | 尿細管の水腫様変性や剥離、<br>近位尿細管のリソソームの変性、<br>糸球体基底膜の肥厚<br>(7)   |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| 慢<br>c | ラット<br>F344<br>雌雄各 60                     | 2 年間<br>強制経<br>口投与                       | 【発がん性について】<br>雄：前胃扁平上皮乳頭腫、<br>甲状腺濾胞上皮細胞癌の<br>発生頻度上昇<br>(3.7)<br>雌：発がんなし  |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
|        |   |  | 【非発がん毒性について】<br>雄：生存率低下、<br>腎の相対重量増加、<br>慢性腎症の重症化、<br>前胃重層扁平上皮<br>乳頭状過形成の<br>発生頻度上昇<br>(1.9-)<br>雌：腎及び脳相対重量増加、<br>鼻粘膜の炎症増加<br>(1.9-) |                                | 1.9[W]<br>〔腎への影響〕              |             |
| 生<br>a | マウス<br>C57BL/6<br>雌雄                      | 強制経<br>口投与<br>(交配<br>～ 離<br>乳)           | 雌：受胎率の低下 (0.185-)  |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| 生<br>b | ラット<br>Sprague-<br>Dawley<br>雌 10         | 60 日<br>間強制<br>経口投<br>与 (30<br>日齢か<br>ら) | 【母動物】<br>体重減少 (0.74-)<br><br>【児動物】<br>着床胚数の減少、死亡着床胚<br>の増加 (1.48-)   |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| 生<br>c | ラット<br>Wistar<br>アルビノ<br>雄 44             | 90 日<br>間飲水<br>投与                        | 精巣の絶対・相対重量増加、<br>副生殖腺の絶対・相対重量減<br>少、血清中テストステロン濃<br>度の変動、吻側精巣上体の精<br>子数減少・精子運動性低下、<br>精細管上皮の成熟精子減少、<br>一腹当たりの生存胚数減少<br>(2.96-)        |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |

1



| 番号     | 動物種・<br>系統・性・<br>動物数/群                              | 試験種  | エンドポイント<br>(mg/kg 体重/日)  | NOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | LOAEL<br>mg/kg 体重/日<br>(水銀として) | 備考          |
|--------|---|--|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------|
| 生<br>d | ラット<br>Sprague-<br>Dawley<br>雌雄各 20<br>(2 世代試<br>験) | 2 世代<br>強制経<br>口投与<br>( F <sub>0</sub><br>交配前<br>～、F <sub>2</sub><br>出生ま<br>で観察) | 【生殖毒性】<br>F <sub>0</sub> の受胎率低下、妊娠動物数<br>減少、着床率低下；F <sub>1</sub> の出生<br>率低下、一腹当たりの出生児<br>数減少、体重低下、(0.37-)<br><br>【腎毒性】<br>F <sub>0</sub> の腎の絶対及び相対重量増<br>加 (0.37-) |                                |                                | 塩化水銀<br>(Ⅱ) |
| 生<br>e | ハムスター   | 単回強<br>制経口<br>投与   | 母動物：肝及び腎の損傷<br>(13.8-)<br>児動物：胚の吸収、縮小、<br>及び浮腫<br>(13.8-)  |                                | 1                              | 酢酸水銀<br>(Ⅱ) |

亜：亜急性毒性試験、慢：慢性毒性試験、発：生殖・発生毒性試験  
[W]：WHO、[C]：CICAD、無印：食品安全委員会

1  
2

本評価書中で使用した略号については次にならった

|                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| ALP                | アルカリフォスファターゼ                |
| AST                | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ         |
| BMD                | ベンチマークドース                   |
| BMDL <sub>05</sub> | 5%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値  |
| BMDL <sub>10</sub> | 10%の影響に対するベンチマーク用量の95%信頼下限値 |
| CICAD              | 国際化学物質簡潔評価文書                |
| CHO                | チャイニーズハムスター卵胞由来細胞株          |
| EPA                | 米国環境保護庁                     |
| F344               | Fischer344                  |
| γGTP               | γ グルタミルトランスフェラーゼ            |
| IARC               | 国際がん研究機関                    |
| IPCS               | 国際化学物質安全性計画                 |
| IRIS               | 統合リスク情報システム                 |
| LDH                | 乳酸脱水素酵素                     |
| LOAEL              | 最小毒性量                       |
| NOAEL              | 無毒性量                        |
| NTP                | National Toxicology Program |
| PTWI               | 暫定耐容週間摂取量                   |
| RfD                | 参照用量                        |
| TDI                | 耐容一日摂取量                     |
| TWI                | 耐容週間摂取量                     |

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19

1 <参照>

2

3 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、  
4 生活環境水道部会、水質管理専門委員会 2003

5 2 IPCS: *Inorganic mercury*. Geneva, World Health Organization, International  
6 Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 118).1991

7 3 IPCS: *Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects*.  
8 Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety  
9 (Concise International Chemical Assessment Document 50).2003

10 4 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
11 (IRIS). Washington, DC. 0073 Methylmercury (MeHg) . CASRN 22967-92-6  
12 (07/27/2001, 05/01/1995). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 2001/1995.

13 5 U.S. EPA. (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
14 (IRIS). Washington, DC. 0692 Mercuric chloride(HgCl<sub>2</sub>); CASRN 7487-94-7  
15 (05/01/1995, 04/01/1994). Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995/1994.

16 6 U.S. EPA (Environmental Protection Agency) Integrated Risk Information System  
17 (IRIS). Washington, DC. 0370 Mercury,elemental; CASRN 7439-97-6 (05/01/1995).  
18 Available online at <http://www.epa.gov/iris/> 1995

19 7 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, Fourth Edition. 2011

20 8 WHO. Mercury in Drinking-water. Background document for development of WHO  
21 Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/05.08/10. 2005

22 9 Kostial K, Kello D, Jugo S, Rabar I, Maljkovic T. Influence of age on metal  
23 metabolism and toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1978; 25:81–86.

24 10 Lecavalier PR, Chu I, Villeneuve D, Valli VE. Combined effects of mercury and  
25 hexachlorobenzene in the rat. *Journal of Environmental Science and Health — Part*  
26 *B: Pesticides, Food Contaminants and Agricultural Wastes* 1994; 29(5):951–961.

27 11 Nielsen JB, Andersen HR, Andersen O, Starklint H. Mercuric chloride-induced  
28 kidney damage in mice: Time course and effect of dose. *Journal of Toxicology and*  
29 *Environmental Health* 1991; 34(4):469–483.

30 12 NTP. ; Toxicology and carcinogenesis studies of mercuric chloride (CAS no.  
31 7487-94-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle  
32 Park, NC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service,  
33 National Institutes of Health, National Toxicology Program (NTP TR 408; NIH  
34 Publication No. 91-3139).1993

35 13 Dieter MP, Boorman GA, Jameson CW, Eustis SL, Uraih LC. Development of renal  
36 toxicity in F344 rats gavaged with mercuric chloride for 2 weeks, or 2, 4, 6, 15, and  
37 24 months. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992; 36(4):319–340.

38 14 Jonker D, Woutersen RA, van Bladeren PJ, Til HP, Feron VJ. Subacute (4-wk) oral  
39 toxicity of a combination of four nephrotoxins in rats: Comparison with the toxicity of  
40 the individual compounds. *Food and Chemical Toxicology* 1993; 31(2):125–136

41 15 Andres P. IgA-IgG disease in the intestine of Brown-Norway rats ingesting mercuric  
42 chloride. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; Mar:30(3):488-94.

- 1 16 Carmignani M, Boscolo P, Preziosi P. Renal ultrastructural alterations and  
2 cardiovascular functional changes in rats exposed to mercuric chloride. *Archives of*  
3 *Toxicology Supplement* 1989; 13:353–356.
- 4 17 Kahn AT, Atkinson A, Grahama TC, Thompsona CS, Alis S, Shireen KF. Effects of  
5 inorganic mercury on reproductive performance of mice. *Food and Chemical*  
6 *Toxicology* 2004; 42:571-577.
- 7  
8 18 Heath J.C, Y Abdelmageed , T.D. Braden, A.C. Nichols, D.A. Steffy. The effects of  
9 chronic mercuric chloride ingestion in female Sprague–Dawley rats on fertility and  
10 reproduction. *Food and Chemical Toxicology* 2009; Volume 47, Issue 7, 1401- 1724.
- 11  
12 19 Boujbiha M.A, Hamdena K, Guermazib, F.Bousslamac A. Omezzinec A,  
13 Kammound A, and Fekia, A.E. Testicular toxicity in mercuric chloride treated rats:  
14 Association with oxidative stress. *Reproductive Toxicology* 2009; 28:81-89
- 15  
16 20 Atkinson A, Thompson SJ, Khan AT, Graham TC, Ali S, Shannon C, Clarke O,  
17 Upchurch L. Assessment of a two-generation reproductive and fertility study of  
18 mercuric chloride in rats. *Food Chem Toxicol* 2001;39(1):73-84.
- 19  
20 21 Gale TF. Embryopathic effects of different routes of administration of mercuric  
21 acetate on the hamster. *Environmental Research*, 1974, 8:207–213.
- 22 22 Kanematsu N, Hara M, Kada T. Rec assay and mutagenicity studies on metal  
23 compounds. *Mutation Research* 1980; 77:109–116.
- 24  
25 23 Brandi G, Schiavano GF, Albano A, Cattabeni F, Cantoni O. Growth delay and  
26 filamentation of *Escherichia coli* wild-type and rec A cells in response to hexavalent  
27 chromium and other metal compounds. *Mutation Research* 1990; 245:201–204.
- 28  
29 24 Codina JC, Pérez-Torrente C, Pérez-García A, Cazorla FM, de Vicente A.  
30 Comparison of Microbial Tests for the Detection of Heavy Metal Genotoxicity. *Arch*  
31 *Environ Contam Toxicol* 1995; 29: 260-265
- 32  
33 25 Zasukhina GD, Vasilyeva IM, Sdirkova NI, Krasovsky GN, Vasyukovich LYa,  
34 Kenesariev UI, Butenko PG . Mutagenic effect of thallium and mercury salts on  
35 rodent cells with different repair activities. *Mutation Research* 1983; 124:163–173.
- 36  
37 26 Cantoni O, Evans RM, Costa M. Similarity in the acute cytotoxic response of  
38 mammalian cells to mercury (II) and X-rays: DNA damage and glutathione  
39 depletion. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1982; 108:614–  
40 619.
- 41  
42 27 Cantoni O, Christie NT, Robison SH, Costa M . Characterization of DNA lesions  
43 produced by HgCl<sub>2</sub> in cell culture systems. *Chemico-Biological Interactions*  
44 1984a ;49:209–224.
- 45  
46 28 Cantoni O, Christie NT, Swann A, Drath DB, Costa M. Mechanism of HgCl<sub>2</sub>  
47 cytotoxicity in cultured mammalian cells. *Molecular Pharmacology* 1984b; 26:360–  
48 368.
- 49  
50 29 Cantoni O, Costa M. Correlations of DNA strand breaks and their repair with cell  
51 survival following acute exposure to mercury(II) and X-rays. *Molecular*  
52 *Pharmacology* 1983;24:84–89.
- 53

- 1 30 Christie NT, Cantoni O, Evans RM, Meyn RE, Costa M. Use of mammalian DNA  
2 repair-deficient mutants to assess the effects of toxic metal compounds on DNA.  
3 Biochemical Pharmacology 1984; 33:1661–1670.  
4
- 5 31 Christie NT, Cantoni O, Sugiyama M, Cattabeni F, Costa M. Differences in the  
6 effects of Hg(II) on DNA repair induced in Chinese hamster ovary cells by ultraviolet  
7 or X-rays. Molecular Pharmacology 1986; 29:173–178.  
8
- 9 32 Howard W, Leonard B, Moody W, Kochhar TS. Induction of chromosome changes by  
10 metal compounds in cultured CHO cells. Toxicology Letters 1991; 56(1–2):179–186.  
11
- 12 33 Oberly TJ, Piper CE, McDonald DS. Mutagenicity of metal salts in the L5178Y  
13 mouse lymphoma assay. Journal of Toxicology and Environmental Health 1982;  
14 9:367–376.  
15
- 16 34 Casto BC, Myers J, DiPaolo JA. Enhancement of viral transformation for evaluation  
17 of the carcinogenic or mutagenic potential of inorganic metal salts. Cancer Research  
18 1979; 39:193–198.  
19
- 20 35 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mercury-induced segregational errors  
21 of chromosomes in human lymphocytes and in Indian muntjak cells. Toxicology  
22 Letters 1984; 21: 247–253.  
23
- 24 36 Morimoto K, Iijima S, Koizumi A. Selenite prevents the induction of sister-chromatid  
25 exchanges by methyl mercury and mercuric chloride in human  
26 whole-blood cultures. Mutation Research 1982; 102:183–192.  
27
- 28 37 Verschaeve L, Kirsch-Volders M, Hens L, Susanne C. Comparative in vitro  
29 cytogenetic studies in mercury-exposed human lymphocytes. Mutation Research  
30 1985; 157:221–226.  
31
- 32 38 Jagiello G, Lin JS. An assessment of the effects of mercury on the meiosis of mouse  
33 ova. Mutation Research 1973; 17:93–99.  
34
- 35 39 Ghosh AK, Sen S, Sharma A, Talukder G. Effect of chlorophyllin on mercuric  
36 chloride-induced clastogenicity in mice. Food and Chemical Toxicology 1991;  
37 29(11):777–779.  
38
- 39 40 Poma K, Kirsch-Volders M, Susanne C. Mutagenicity study on mice given mercuric  
40 chloride. Journal of Applied Toxicology 1981; 1:314–316.  
41
- 42 41 Watanabe T, Shimada T, Endo A. Effect of mercury compounds on ovulation and  
43 meiotic and mitotic chromosomes in female golden hamsters. Teratology 1982;  
44 25:381–384.  
45
- 46 42 Suter KE. Studies on the dominant-lethal and fertility effects of the heavy metal  
47 compounds methylmercuric hydroxide, mercuric chloride and cadmium chloride in  
48 male and female mice. Mutation Research 1975; 30:365–374.  
49
- 50 43 Stockinger HE. The metals. In: Clayton GD, Clayton FE, eds. *Patty's industrial*  
51 *hygiene and toxicology*, 3rd ed. Vol. 2A. New York, NY, John Wiley & Sons 1981; pp.  
52 1769–1792.

- 1 44 Bidstrup FL. *Toxicity of mercury and its compounds*. Amsterdam, Elsevier 1964
- 2 45 Nielsen-Kudsk F. Absorption of mercury vapour from the respiratory tract in man.  
3 *Acta Pharmacologica* 1972;23:250.  
4
- 5 46 Teisinger J, Fiserova-Bergerova V. Pulmonary retention and excretion of mercury  
6 vapours in man. *Industrial Medicine and Surgery* 1965;34:580  
7
- 8 47 Skerfving S, Vostal J. Symptoms and signs of intoxication. In: Friberg L, Vostal J,  
9 eds. *Mercury in the environment*. Cleveland, OH, CRC Press 1972; p. 93.  
10
- 11 48 Warkany J, Hubbard DM. Acrodynia and mercury. *J Pediatr* 1953; 42(3):365-386.  
12
- 13 49 Kang-Yum E, Oransky SH. Chinese patent medicine as a potential source of mercury  
14 poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1992; 34(3):235-238.  
15
- 16 50 Davis LE, Wands JR, Weiss SA, Price DL, Girling EF. Central nervous system  
17 intoxication from mercurous chloride Laxatives. Quantitative, histochemical, and  
18 ultrastructural studies. *Arch Neurol* 1974; 30(6):428-431.  
19
- 20 51 IARC (International Agency for Research on Cancer).IARC Monographs on the  
21 Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Chromium, Nickel and Welding:  
22 Volume 58, 1993.
- 23 52 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成17年8月4日付け府食  
24 第762号）汚染物質評価書 魚介類等に含まれるメチル水銀に係る食品健康影響評価につ  
25 い2005  
26 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-methylmercury170804.pdf>  
27 <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-hyouka-methylmercury.pdf>  
28
- 29 53 JECFA. Seventy-second meeting Rome, 16-25 February2010, SUMMARY AND  
30 CONCLUSIONS  
31
- 32 54 WHO. Guidelines for Drinking Water Quality, third edition, incorporating first and  
33 second addenda. 2008  
34
- 35 55 日本水道協会 水道統計 平成 21 年度 2009  
36  
37  
38