

(案)

清涼飲料水評価書

六価クロム

【事務局より】

※本評価書案は、平成 21 年清涼飲料水部会第 5 回資料及び平成 28 年度に実施した調査事業等にて収集した文献を参考に整理いたしました。収集した知見の概要は、＜別添＞に記載しております。II. 食品健康影響評価は、今後のご審議を踏まえ、追記いたします。

※平成 21 年清涼飲料水部会第 5 回資料において参照している文献以外の参照文献について、調査事業にて収集した文献は下線、その他の文献（先生方よりご紹介いただいた文献、インターネット等で収集した文献等）は網掛けを付した形で文献名を示しております。

2018年3月
食品安全委員会
六価クロムワーキンググループ

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
<審議の経緯>	3
<食品安全委員会委員名簿>	3
<食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿 >	4
<食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿>	4
要約	5
I. 評価要請の経緯	6
II. 食品健康影響評価	6
1. 体内動態	6
2. 実験動物等における影響	6
3. ヒトにおける影響	7
4. ばく露	7
5. 用量反応評価	7
6. 評価値の算出	7
7. まとめと今後の課題	7
<別添>	8
I. 評価対象物質の概要	8
1. 起源・用途	8
2. 名称等	8
3. 物理化学的性状	9
4. 現行規制等	14
5. 分析方法	15
6. 製造及び輸入量	19
7. 環境中の分布・動態	19
8. 水道水浄化処理による生成	21
II. ばく露状況	22
1. 飲料水からのばく露	22
2. 食品からのばく露	27
3. 環境等からのばく露	30
III. 安全性に係る知見の概要	31
1. 体内動態	31
2. 実験動物等における影響	44
3. ヒトにおける影響	114
IV. 国際機関等の評価	137

1	1. 国際がん研究機関 (IARC)	137
2	2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	137
3	3. 世界保健機関 (WHO)	137
4	4. 米国環境保護庁 (EPA) / 統合リスク情報システム (IRIS)	138
5	5. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)	140
6	6. 欧州食品安全機関 (EFSA)	140
7	7. 厚生労働省.....	141
8	8. その他の評価に関する知見.....	141
9	<略号等>	146
10	<参照>	149
11		
12		
13		
14		
15		

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六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）、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

2018年3月8日 第2回六価クロムワーキンググループ

2

3

4 <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*1）
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*2
見上 彪	本間清一	本間清一

5

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*3）	熊谷 進（委員長代理*4）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

6

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

*1 : 2007 年 2 月 1 日から
*2 : 2007 年 4 月 1 日から
*3 : 2009 年 7 月 9 日から
*4 : 2011 年 1 月 13 日から

< 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会専門委員名簿 >

(2007 年 10 月 1 日から)
千葉百子 (座長)

安藤正典
圓藤陽子
太田敏博
渋谷 淳
長谷川隆一
広瀬明彦
前川昭彦

< 食品安全委員会六価クロムワーキンググループ専門委員名簿 >

(2017 年 6 月 1 日から)
長谷川隆一 (座長)
田中亮太 (座長代理)

穉山 浩	齋藤嘉朗	増村健一
浅見真理	渋谷 淳	松井 徹
圓藤陽子	高橋 智	村山典惠
太田 茂	広瀬明彦	吉田宗弘

1
2
3
4
5

要約

1 I. 評価要請の経緯

2 2003年7月1日、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第7条第1項の規
3 定に基づき、清涼飲料水の規格基準を改正することについて、厚生労働省から食
4 品健康影響評価の要請が行われた。

5 六価クロムについては、2009年8月17日の第5回化学物質・汚染物質専門
6 調査会清涼飲料水部会において調査審議が行われたが、知見が不十分であるこ
7 とから継続審議することとされた。

8 2015年9月29日の第578回食品安全委員会において、「化学物質・汚染物質
9 専門調査会」の名称が「汚染物質等専門調査会」に改められるとともに、多岐に
10 わたる評価対象物質の調査審議をより適切かつ迅速に行うため、これまで化学
11 物質・汚染物質専門調査会が所掌してきた評価対象物質の調査審議については、
12 原則、評価対象物質ごとにワーキンググループを食品安全委員会の下に設置し
13 て調査審議を行うこととされた。

14 このため、2017年6月1日、食品安全委員会に「六価クロムワーキンググル
15 ープ」が設置され、食品安全委員会における食品安全確保総合調査等により2009
16 年度以降に新たに収集した知見を踏まえ、当該ワーキンググループにおいて調
17 査審議を行うこととされた。

20 II. 食品健康影響評価

21 クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰やガス中
22 に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロム
23 が最も安定した形態であるが、六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人
24 為的な要因によって発生する。

25 六価クロムについて、国内外の科学的な研究論文及び国際機関等の評価書等
26 を収集し、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性及び発がん性、神経毒性、
27 生殖・発生毒性、発達神経毒性並びに遺伝毒性の各種試験成績、疫学研究結果、
28 ばく露データ等を用いて食品健康影響評価を実施した。

30 1. 体内動態

31 <別添>Ⅲの1. 体内動態のまとめを転記予定。

33 2. 実験動物等における影響

34 <別添>Ⅲの2. 実験動物等における影響のまとめを転記予定。

- 1 **3. ヒトにおける影響**
- 2 <別添>Ⅲの3. ヒトにおける影響のまとめを転記予定。
- 3
- 4 **4. ばく露**
- 5 ばく露情報のまとめを今後記載予定。
- 6
- 7 **5. 用量反応評価**
- 8 今後記載予定。
- 9
- 10 **6. 評価値の算出**
- 11 今後記載予定。
- 12
- 13 **7. まとめ**
- 14 今後記載予定。
- 15
- 16
- 17

1 <別添>

2 I. 評価対象物質の概要

3 評価対象物質は六価クロムであるが、環境下で三価クロムに還元される等他
4 の原子価にも変化することから、六価クロムを含むクロムに関する知見を収集
5 した。

6 **【事務局より】**

評価対象物質は六価クロムですが、自然界や体内で六価クロムから三価クロム等に原
子価が変わる可能性があることから、六価クロムを含むクロムに関する知見を収集し、整
理しました。

7
8
9 1. 起源・用途

10 クロムは環境中に広く分布している金属であり、岩石、土壌、火山灰やガス中
11 に存在している。クロムには様々な酸化状態があり、三価クロム及び六価クロム
12 が最も安定した形態である (EFSA 2014) [1]。

13 六価クロムは自然にはほとんど存在せず、主に人為的な要因によって発生す
14 る (ATSDR 2012) [2]。

15 六価クロムを含む家庭雑排水および産業廃水が、地表水中に放流されている。
16 六価クロムは、一般に深い地下水中に存在する嫌気的条件下および還元性条件
17 下で、急速に還元されて三価クロムになる (IPCS 2013) [3]。

18 水中の三価クロムは、自然に存在する濃度で pH が中性の場合であっても、水
19 質浄化処理に使用される塩素、次亜塩素酸や過マンガン酸カリウム等の強力な
20 酸化剤によって六価クロムに酸化される可能性がある (EFSA 2014) [1]。

21 六価クロムは顔料、染料、さび止め剤、木材防腐剤、金属表面処理、クロムめ
22 っき、皮なめし等に使用されている (IARC 2012) [4]。

23 一般に、食品がクロムの主な摂取源であり、三価クロムは様々な食品に含まれ
24 ている (EFSA 2014) [1]。また、三価クロムは必須栄養素であるとされている
25 (WHO 2011) [5, 6]。

26
27 2. 名称等

28 和名：六価クロム

29 英名：Hexavalent chromium

30 CAS 登録番号：18540-29-9 (EPA 1998a, 1998b) [7, 8]

1 <参考>

2 和名：クロム

3 英名：Chromium

4 CAS 登録番号：7740-47-3 (ICSC) [9]

5 元素記号：Cr

6 原子量：52.0 (ICSC) [9]

7 原子番号：24

8 同位体組成：⁵²Cr(83.7895%)、⁵³Cr(9.5006%)、⁵⁰Cr(4.3452%)、⁵⁴Cr(2.3467%)

9 (化学大辞典 1989) [10]

11 和名：三価クロム

12 英名：Trivalent chromium

13 CAS 登録番号：16065-83-1 (EFSA 2014) [1]

15 3. 物理化学的性状

16 六価クロムには様々な化学形態がある。クロム、六価クロム化合物及び三価ク
17 ロム化合物の物理化学的性状を表 1-1 及び表 1-2 に示す。

19 表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状

名称	クロム	クロム酸 ナトリウム	重クロム酸 ナトリウム	クロム酸 カリウム	重クロム酸 カリウム
CAS 登録番号	7440-47-3	7775-11-3 (無水物) 10034-82-9* (四水和物)	10588-01-9 (無水物) 7789-12-0* (二水和物)	7789-00-6	7778-50-9
化学式	Cr	Na ₂ CrO ₄ (無水物) Na ₂ CrO ₄ · 4H ₂ O* (四水和物)	Na ₂ Cr ₂ O ₇ (無水物) Na ₂ Cr ₂ O ₇ · 2H ₂ O* (二水和物)	K ₂ CrO ₄	K ₂ Cr ₂ O ₇
分子量	52.0 (原子量)	162 (無水物) 234.03* (四水和物)	262 (無水物) 297.99* (二水和物)	194.2	294.2
外観	灰色粉末	黄色 吸湿性結晶 (無水物) 黄色 潮解性結晶* (四水和物)	赤色～橙色 吸湿性結晶 (無水物) 赤色～橙色 潮解性結晶* (二水和物)	黄色結晶	橙色～赤色 結晶

融点 (°C)	1,900	762 (無水物) —* (四水和物)	357、400 (分解) (無水物) —* (二水和物)	968	398 500 (分解)
沸点 (°C)	2,642	—	—	1,000	—
密度 (g/cm ³)	7.15	2.7 (無水物) —* (四水和物)	2.5 (無水物) 2.348 (25°C) * (二水和物)	2.73 (18°C)	2.7
溶解性 (水)	不溶	53 g/100 ml (20°C) (よく溶ける) (無水物) 可溶* (四水和物)	236 g/100 ml (20°C) (非常によく 溶ける) (無水物) 可溶* (二水和物)	62.9 g/100 ml (20°C) (よく溶ける)	12 g/100 ml (20°C) (溶ける)
溶解性* (その他)	希塩酸：反応 硫酸：反応	— (無水物) アルコール： 僅かに可溶 (四水和物)	—	アルコール：不溶	酸：反応

(ICSC、Merck Index 2013*) [9, 11]

1
2
3

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	酸化クロム(VI) (三酸化クロム)	クロム酸 カルシウム	重クロム酸 カルシウム*	クロム酸 アンモニウム*	重クロム酸 アンモニウム
CAS 登録番号	1333-82-0	13765-19-0	14307-33-6 (無水物)	7788-98-9	7789-09-5
化学式	CrO ₃	CaCrO ₄	CaCr ₂ O ₇ (無水物)	(NH ₄) ₂ CrO ₄	(NH ₄) ₂ Cr ₂ O ₇
分子量	100.0	156.1	256.06 (無水物)	152.07	252.1
外観	無臭、暗赤色 潮解性結晶、 薄片、顆粒状粉末	黄色 結晶、粉末	— (無水物) 両錐型 橙赤色結晶 (三水和物)	黄色 針状結晶	橙色～赤色 結晶
融点 (°C)	197 250 (分解)	1,020 (分解)	— (無水物) 100°C 以上で 分解 (三水和物)	185 (分解)	180 (分解)

沸点 (°C)	—	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	2.7	3.12	— (無水物) 2.370 (30°C) (三水和物)	1.8	2.15
溶解性 (水)	61.7 g/100 ml (よく溶ける)	22.3 g/100 ml (よく溶ける)	— (無水物) よく溶ける (三水和物)	溶ける	36 g/100 ml (20°C) (よく溶ける)
溶解性* (その他)	硫酸：可溶	希酸：可溶 アルコール：不溶	— (無水物) エーテル：不溶 四塩化炭素：不溶 炭化水素：不溶 アルコール：可溶 アセトン：可溶 (三水和物)	液体アンモニア： やや不溶 アセトン：やや不溶 メタノール： 僅かに可溶 エタノール：不溶	酸：反応

(ICSC、Merck Index 2013*) [9, 11]

1
2
3

表 1-1 クロム及び六価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	クロム酸 ストロンチウム	クロム酸 バリウム	クロム酸 亜鉛	クロム酸鉛
CAS 登録 番号	7789-06-2	10294-40-3	13530-65-9	7758-97-6
化学式	SrCrO ₄	BaCrO ₄	ZnCrO ₄	PbCrO ₄
分子量	203.6	253.3	181.4	323.2
外観	黄色 結晶性粉末	黄色結晶	黄色 結晶性粉末	黄色～橙黄色 結晶性粉末
融点 (°C)	分解する	1,380	316 440 以上 (分解)	844 分解する
沸点 (°C)	—	—	—	—
密度 (g/cm ³)	3.9	4.5	3.4	6.3

溶解性 (水)	0.12 g/100 ml (15°C) (溶けにくい)	0.00026 g /100 ml (20°C) (溶けない)	不溶	不溶 (25°C)
溶解性* (その他)	希塩酸：可溶 硝酸：可溶 酢酸：可溶	希酢酸：不溶 クロム酸：不溶 鉍酸：可溶	—	水酸化アルカリ溶 液：可溶 希硝酸：可溶 酢酸：不溶

(ICSC、Merck Index 2013*) [9, 11]

1
2
3

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状

名称	酸化クロム(III) (三酸化二クロム)	塩化クロム(III)	硝酸クロム	ピコリン酸 クロム*
CAS 登録番号	1308-38-9	10025-73-7 (無水物) 10060-12-5 (六水和物)	13548-38-4* (無水物) 7789-02-8 (九水和物)	14639-25-9
化学式	Cr ₂ O ₃	CrCl ₃ (無水物) CrCl ₃ · 6H ₂ O (六水和物)	Cr(NO ₃) ₃ * (無水物) Cr(NO ₃) ₃ · 9H ₂ O (九水和物)	C ₁₈ H ₁₂ CrN ₃ O ₆
分子量	152	158.4 (無水物) 266.5 (六水和物)	238.01* (無水物) 400.2 (九水和物)	418.31
外観	淡～濃緑色 粉末	紫色結晶 (無水物) 緑色結晶性粉末 (六水和物)	淡緑色潮解性粉末* (無水物) 濃紫色結晶 (九水和物)	—
融点 (°C)	2,435	1,152 (無水物) 83～95* (六水和物)	60 以上 (分解) * (無水物) 66 (九水和物)	—
沸点 (°C)	4,000	1,300 (分解) (無水物) — (六水和物)	—* (無水物) 分解する (九水和物)	—
密度 (g/cm ³)	5.22	2.87 (無水物) 2.76 (六水和物)	—* (無水物) 1.8 (九水和物)	—

溶解性 (水)	不溶	不溶 (無水物) 59 g/100 mL (20°C) (六水和物)	可溶* (無水物) 非常によく溶ける (九水和物)	可溶 (pH7.0 : 0.6 mM)
溶解性* (その他)	アルコール：不溶 アセトン：不溶 酸：僅かに可溶 アルカリ：僅かに可溶	酸、有機溶剤： 非常にゆっくり溶ける (無水物) アルコール：可溶 アセトン：僅かに可溶 エタノール：不溶 (六水和物)	酢酸エチル：可溶 DMSO：可溶 ベンゼン：不溶 四塩化炭素：不溶 クロロホルム：不溶 (無水物) アルコール：可溶 (九水和物)	—

1 ※融点は結晶構造によって異なる。

2

(ICSC、Merck Index 2013*) [9, 11]

3

4

表 1-2 三価クロム化合物の物理化学的性状 (続き)

名称	酢酸クロム*	硫酸クロム*	硫酸カリウム クロム*	塩基性硫酸クロム
CAS 登録番号	1066-30-4 (無水物)	10101-53-8 (無水物)	10141-00-1 (無水物) 7788-99-0 (十二水和物)	12336-95-7
化学式	$\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ (無水物) $\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot$ H_2O (一水和物)	$\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3$ (無水物) $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot$ $10\text{H}_2\text{O}$ (十水和物)	$\text{KCr}(\text{SO}_4)_2$ (無水物) $\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot$ $12\text{H}_2\text{O}$ (十二水和物)	$\text{Cr}(\text{OH})\text{SO}_4$
分子量	229.13 (無水物)	392.16 (無水物)	283.21 (無水物) 499.39 (十二水和物)	165.1
外観	— (無水物) 灰～緑色粉末、 (一水和物) 青～すみれ色 針状結晶 (六水和物)	桃色固体 (無水物) 深緑色粉末 (十水和物)	— (無水物) 赤紫～黒 八面体結晶 (十二水和物)	緑色粉末
融点 (°C)	—	—	— (無水物) 89 (十二水和物)	900 以上
沸点 (°C)	—	—	—	—

密度 (g/cm ³)	—	3.012 (無水物) — (十水和物)	— (無水物) 1.83 (十二水和物)	1.25
溶解性 (水)	— (無水物) 僅かに可溶 (一水和物) 可溶 (六水和物)	不溶 (無水物) 可溶 (十水和物)	— (無水物) 可溶 (十二水和物)	200 g/100 mL (20°C)
溶解性* (その他)	— (無水物) アルコール：不溶 (一水和物)	酸：不溶 (無水物) アルコール：不溶 (十水和物)	— (無水物) アルコール：不溶 (十二水和物)	—

(ICSC、Merck Index 2013*) [9, 11]

4. 現行規制等

(1) 国内

水道法：水質基準値****

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下

：薬品基準値及び資機材基準値*

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下

：給水装置基準値**

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.005 mg/L 以下（水栓その他給水装置の末端に設置されている給水用具の浸出液）

六価クロム化合物：六価クロムの量に関して、0.05 mg/L 以下（給水装置の末端以外に設置されている給水用具の浸出液、又は給水管の浸出液）

食品衛生法：清涼飲料水の成分規格***

（ミネラルウォーター類（殺菌・除菌有））

六価クロム：0.05 mg/L 以下

（ミネラルウォーター類（殺菌・除菌無））

六価クロム：0.05 mg/L 以下

（厚生労働省 2014a*、厚生労働省 2014b**、厚生労働省 2014c***、厚生労働省 2015a****） [12-15]

(2) 国際機関等

WHO：総クロム 0.05 mg/L（暫定値）（WHO 2011） [5, 6]

1 EPA : 総クロム 0.1 mg/L (Maximum Contaminant Level) (EPA 2017) [16]
2 EU: ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L (EU 2003)
3 [17]。

4 飲料水 (ナチュラルミネラルウォーターを除く) について、総クロム 0.05
5 mg/L (指標値) (EU 1998) [18]。

6 Codex : ナチュラルミネラルウォーターについて、総クロム 0.05 mg/L (Codex
7 2011) [19]

9 5. 分析方法

10 六価クロムの分析方法について、食品においては標準分析法がなく、水にお
11 いては1,5-ジフェニルカルバジドの発色反応と分光測定に基づく標準分析法
12 (ISO23913:2006、ISO18412:2006) が存在している。最近ではHPLC-ICP-MS
13 のような分析技術と安定同位体を用いた方法がより正確な結果をもたらすとし
14 ている (EFSA 2014) [1]。

15
16 総クロムの分析方法としては、「水質基準に関する省令の規定に基づき厚生
17 労働大臣が定める方法」において、フレイムレス原子吸光光度計による一斉
18 分析法、フレイム原子吸光光度計による一斉分析法、誘導結合プラズマ発光
19 分光分析装置による一斉分析法、誘導結合プラズマ質量分析装置による一斉
20 分析法が規定されている (厚生労働省 2017a) [20]。

22 (1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法

23 六価クロム (クロム酸、重クロム酸塩など) が pH0.8~1.3 においてジフェニ
24 ルカルバジドと反応して生じる紫紅色の錯化合物を吸光光度分析法により波長
25 540 nm 付近で吸光度を測定し、六価クロムの濃度を求める (上水試験方法 2011)
26 [21]。

28 (2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)

29 霧状にした試料を高温のプラズマ中で加熱励起させ、励起された原子がより
30 低いエネルギー状態に遷移するとき、原子が放射する元素固有の原子スペクト
31 ル線を分光器で分離し、発光強度を元素ごとに測定して定性、定量を行う分析法
32 である。波長 267.716 nm 又は 206.149 nm の発光強度を測定し、クロムの濃度
33 を求める。一般的な濃度範囲は、通常のネブライザーを用いた場合 0.02~2 mg/L
34 で、超音波ネブライザーを用いた場合は 0.0008~0.08 mg/L であり、定量下限
35 値における測定精度は CV10%以下である。

36 六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化

1 クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。
2 本法の特徴は、比較的汚染の少ない天然水や水道水について、試料を特殊な前
3 処理を行うことなく、多元素を比較的高濃度から低濃度まで、同時又は逐次分析
4 が可能なことである。分析上の問題点としての分光干渉及び物理干渉は避けら
5 れず、これによる測定値への影響は問題である。このため、機器に干渉対策とし
6 ての処理機能を装備していなければ、測定値は正確さに欠け、信頼性のないもの
7 となる。特に水道水中の金属量は極わずかであるため、干渉対策は測定値の正確
8 さを要求するうえで重要である（上水試験方法 2011）[21]。

9 10 (3) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)

11 誘導結合プラズマ (ICP) をイオン源として、試料を高温でイオン化し、イオ
12 ン化された目的元素を質量分析計により同定・定量する分析法である。

13 クロムの質量数 52 又は 53 をイオン強度として測定し、クロムの濃度を求め
14 る。一般的な濃度範囲は 0.0002~0.02 mg/L とし、定量下限値 0.0002 mg/L に
15 おける測定精度は CV10%以下である。

16 六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化
17 クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する。

18 試料の前処理が簡便な上、高感度で迅速に、多元素を同時分析できる（上水試
19 験方法 2011）[21]。

20 本法の特徴としては、他の一般的な元素分析法と比較し、①検出下限値が 100
21 ~1,000 倍低い、②スペクトルが単純で定性分析、半定量分析が容易、③同位体
22 の測定が可能、④多元素同時測定が可能、等が挙げられる。試料を前処理した後、
23 内標準物質を加え、試料導入部を通して誘導結合プラズマ中に噴霧し、元素と内
24 標準物質のそれぞれの質量/荷電数におけるイオンの電流を測定し、元素イオン
25 の電流と内標準物質のイオンの電流との比を求め定量する（環境省 2002）[22]。

26 27 (4) 原子吸光光度法 (AAS)

28 原子の蒸気層に光を通過させると、基底状態にある原子がその原子固有の波
29 長の光を吸収する現象を利用した分析法である。試料を原子化する方法は、化学
30 炎によるフレイム法と化学炎を用いない電気加熱炉 (フレイムレス) 法がある。

31 本法の特徴は、一般に感度が非常によく、共存元素の影響が比較的小さく、前
32 処理が不要あるいは簡略であるなどの利点があり、金属の定量分析に広く用い
33 られている。しかし、目的元素ごとに用いる光源が異なるので、多元素の同時分
34 析はできない。

35 また、クロムを測定する場合、マグネシウム及びカルシウムのアルカリ土類金
36 属の影響を受ける。これらの影響は、硝酸マグネシウムや塩化アンモニウムなど

1 のマトリックス修飾剤で除去できるが、修飾剤を添加しても効果がない場合には標準添加法により補正する必要がある（上水試験方法 2011）[21]。

2 ①フレイム-原子吸光光度法（FAAS）

3
4
5 検水を10倍濃縮し、波長357.9 nmで吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして0.005～0.05 mg/Lとし、定量下限値0.005 mg/Lにおける測定精度はCV10%以下である。

6
7
8 六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する（上水試験方法 2011）[21]。

9 ②電気加熱炉（フレイムレス）-原子吸光光度法（ETAAS（FLAAS））

10
11
12 炭素管やメタルボード等の電気加熱炉に大電流を流し、発生したジュール熱で炉温を高温にすることにより原子化を行う方法で、電気加熱炉が炭素管の場合はグラファイト炉原子化法（GFAAS）、耐熱金属発熱体の場合はメタル炉原子法という。波長357.9 nmで吸光度を測定し、クロムの濃度を求める。一般的な濃度範囲は、クロムとして0.001～0.03 mg/Lとし、定量下限値0.001 mg/Lにおける測定精度はCV10%以下である。

13
14
15
16
17
18 六価クロムの定量を行う際は、アンモニア-アルカリ性で三価クロムを水酸化クロムとして水酸化第二鉄に共沈分離して除去し、溶液中のクロムを測定する（上水試験方法 2011）[21]。

19 (5) イオンクロマトグラフ法（IC）

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
イオンクロマトグラフ法は、競合イオンを含む溶離液を移動相とし、低イオン交換容量のイオン交換体を固定相として、試料中のイオンを可逆的なイオン交換反応によって分離定量する高速液体クロマトグラフ法（HPLC）の1種である（上水試験方法 2011）[21]。

①イオンクロマトグラフ-ポストカラム法（IC-PC）/高速液体クロマトグラフ-ポストカラム法（HPLC-IC-PC）

イオンクロマトグラフ法の測定手法として、イオン交換カラムで化学種を分離した後、溶出液に発色試薬を混合して反応させ、可視吸収検出器や蛍光検出器を検出器として定量するポストカラム法がある（上水試験方法 2011）[21]。

EPAは、イオンクロマトグラフィーを用いて六価クロムを分析する方法を提唱している。

1 EPA Method 218.6Rev.3.3は、イオンクロマトグラフィーを用いて飲料
2 水、地下水及び産業排水中の六価クロムを測定する方法である。MDL
3 (Method Detection Limit) は0.3 µg/Lである。サンプルは収集時にろ過
4 し、ろ過水のpHを硫酸アンモニウム/水酸化アンモニウム緩衝液を用いて9～
5 9.5に調節することが必要である。このpH下では、六価クロムはCrO₄²⁻アニ
6 オンとして存在し、アニオン交換カラムにおいて水サンプル中に存在する他
7 のイオン種から分離する。分離液を1,5-ジフェニルカルバジドと反応させ、
8 530 nmの波長で分光測定により分析する (EPA Method 218.6Rev.3.3)
9 [23]。

10
11 更に、飲料水中の低濃度の六価クロムを分析する方法として、イオンクロ
12 マトグラフーポストカラムとUV可視検出器を用いたEPA Method 218.7を提
13 唱している。この方法は、EPA Method 218.6を改良した方法で、溶離液(硫
14 酸アンモニウム/水酸化アンモニウムと炭酸ナトリウム/炭酸水素ナトリウム)
15 が異なる二つのイオンクロマトグラフィーを用いた方法である。MDLは
16 0.0044～0.015 µg/L、LCMRLs (Single laboratory Lowest Concentration
17 Minimum Reporting Levels) は、保存方法と溶離液の種類に依存し、0.012
18 ～0.036 µg/Lである。三価クロムと六価クロムは、水質と様々な構成物質(酸
19 化剤もしくは還元剤)の存在により相互変換が可能であるため、収集したサン
20 プル中のクロム種の適切な保存が正確な分析のために重要である。サンプル
21 は緩衝剤/脱塩素剤により、サンプルのpHを8以上とすることにより保存す
22 る。その後、イオンクロマトグラフィーカラムによってサンプル中のCrO₄²⁻
23 を他の構成要素から分離し、ポストカラム反応装置に誘導する。1,5-ジフェ
24 ニルカルバジドで誘導体化した六価クロムを530 nmの波長で分光測定により
25 分析する (EPA Method 218.7) [24]。

26 27 ②IC-ICP-MS /HPLC-ICP-MS法

28 今中ら (2013) は、IC-ICP-MS法を用いて水道水中の六価クロムを測定し
29 ている。IC-ICP-MS法は、化学形態別の分離が可能なイオンクロマトグラフ
30 (IC)と、極微量濃度の測定が可能な誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)を
31 接続させた方法である。六価クロムはpHが6以下になると、CrO₄²⁻ が脱水縮
32 合して、酸化還元電位が高い二クロム酸イオン (Cr₂O₇²⁻) になり、IC部の分
33 離カラムが損傷する可能性が報告されているため、分析試料は、アンモニア
34 水により試料のpHが6以上となるよう調整している。また、測定時には、
35 ICP-MS部に送液する前に、移動相や試料中に含まれるカリウムやナトリウ
36 ム等の塩類がICP-MS部のサンプリングコーンに析出し定量性が悪くなるお

1 それがあるため、サプレッサに通液してこれらの塩類を除去している。ま
2 た、ICP-MS部では、 ^{52}Cr の妨害となる $^{40}\text{Ar}^{12}\text{C}$ 、 $^{36}\text{Ar}^{16}\text{O}$ 等の分子干渉イオン
3 を除去するため、コリジョンガスとして8% $\text{H}\cdot\text{He}$ ガスを使用している（今中
4 ら 2013） [25]。

6. 製造及び輸入量

7 平成 19 年度「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」における六価クロ
8 ム化合物の製造（出荷）及び輸入量は、酸化クロム 10,000～100,000 t/年未満、
9 重クロム酸カリウム 100～1,000 t/年未満であった（経済産業省 2008） [26]。

10
11 貿易統計における平成 22 年のクロム酸（三酸化クロム）の輸出量は 2,840 t、
12 輸入量は 945 t であった。また、二クロム酸ナトリウムの輸出量は 94 t、輸入量
13 は 19,757 t であった（環境省 2012） [27]。

7. 環境中の分布・動態

（1）水域・底質・地下水

17 溶解性六価クロムの主な化学種は、 HCrO_4^- 及び CrO_4^{2-} であり、その割合は pH
18 に依存する。高濃度（0.4 g Cr/L 超）では、二量体（例えば、 HCr_2O_7^- や $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ）
19 を形成する。環境中に存在する六価クロムの化学種は、三価クロムよりも溶解性
20 は高いが、バリウムイオンが存在すると相対的に溶けにくいバリウム塩を生成
21 する。このような塩の生成は、環境中における六価クロムの溶解性を制限する。

22 六価クロムの三価クロムへの還元は、表層水ではある程度起こり、特に酸素が
23 欠乏した環境下で起こる。 Fe(II) や有機物が多い環境下では、還元されやすい。

24 三価クロムは、通常的环境条件では容易に、又は直ちに六価クロムへ酸化され
25 ない。三価クロムの酸化は、酸性溶液中では鉱物表面へアニオン吸着した六価ク
26 ロムにより制限され、中性からアルカリ性の溶液中では Cr(OH)_3 の沈殿を生じ
27 るために制限される。

28 六価クロムは、懸濁態や底質の正に帯電した部分へ吸着する。六価クロムの吸
29 着は、pH が高くなり溶解性の陰イオンと競合すると減少する。

30 地下水では、六価クロムの還元は低酸素濃度の状態や還元状態において起こ
31 る。地下水中の酸化マンガンは、三価クロムを溶解性の高い六価クロムへ酸化す
32 るが、酸化マンガン濃度が十分でない場合には、水溶性の三価クロムを酸化しな
33 い。

34 底質中の六価クロムは、主にオキソアニオンとして存在し、好氣的な条件下で
35 は移動性は大きい。六価クロムの三価クロムへの還元は、嫌氣的な条件下で起こ
36 る（環境省 2012（EU RAR 2005）） [27]。

1
2 大量の有機物が水中に存在する場合は、六価クロムは三価クロムに還元され、
3 その粒子状有機物によって三価クロムは吸着される。吸着されなかった三価ク
4 ロムは、大きな多核錯体を形成して不溶性となる。これらの錯体はコロイド懸濁
5 液中に残存し、そのまま海洋に移動するか、または沈殿し、河川の底質の一部に
6 なると考えられる (IPCS 2013) [3]。

7
8 地下水中でクロムがどのような化学種で存在するかは、その帯水層の酸化還
9 元電位と pH 条件に左右される。高酸化性条件下では六価クロムが優勢である
10 が、還元性条件下では三価クロムが優勢である。一般的に、酸化性条件は浅い帯
11 水層で、還元性条件は深層の地下水で認められる。自然の地下水は一般的に pH
12 6~8 であり、六価の酸化状態においては CrO_4^{2-} がクロムの優勢種であるが、三
13 価クロムにおいては $\text{Cr}(\text{OH})^{2+}$ がクロムの優勢種になる。酸性度が高い場合は、
14 $\text{Cr}(\text{OH})^{2+}$ や他の三価クロム種が優勢であるが、水のアルカリ度が高い場合は、
15 $\text{Cr}(\text{OH})_3$ や $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ が優勢である (IPCS 2013 (Calder 1988)) [3]。

16 17 (2) 大気

18 六価クロム化合物は、不揮発性であり、大気中ではエアロゾルや粒子状物質で
19 存在する。大気中の六価クロムは、適した還元剤が存在すると三価クロムへ還元
20 される。粒子状物質やエアロゾルに存在するクロムは、湿性沈着や乾性沈着によ
21 り土壌へ移行する (環境省 2012) [27]。

22
23 大気中の六価クロムは、かなりの割合で、バナジウム (V^{2+} 、 V^{3+} 、 VO^{2+}) や、
24 Fe^{2+} 、 HSO_3^- 、 As^{3+} によって、三価クロムに還元されると考えられる。反対に、
25 大気中に三価クロムが Cr_2O_3 以外の塩として存在し、酸化マンガンが大気中に
26 1%以上の濃度で存在する場合、三価クロムは六価クロムに酸化される可能性が
27 ある。ただし、ほとんどの環境条件下では、この反応が起こる可能性は低い。大
28 気中における六価クロムから三価クロムへの還元半減期の推定値は、16 時間~
29 約 5 日間と報告されている (IPCS 2013) [3]。

30 31 (3) 土壌

32 土壌中における六価クロムの挙動は、底質中と類似している。土壌マトリック
33 スへの吸着は、酸性が強くなると増加するが、中性やアルカリ性では、六価クロ
34 ムの移動性は大きくなる。下層の無酸素層へ移動した六価クロムは、三価クロム
35 へ還元される。酸性から中性の土壌中では、六価クロムは主に酸化鉄に吸着する。
36 土壌への吸着量や還元能力を超えた六価クロムは、移動性を維持する。六価ク

1 ロムは、有機物により直ちに三価クロムへ還元され、有機物量が少ないと還元速
2 度は低下する。三価クロムの六価クロムへの酸化は、二酸化マンガが豊富な土
3 壌に限られる（環境省 2012）[27]。

4
5 土壌中のクロムは、主に不溶性酸化物として存在し、移動性はあまり高くない。
6 六価クロムは、三価クロムほどは土壌に吸着されないとされる。土壌中の可溶
7 性クロムの移動性は、土壌の吸着特性に左右される。生きている動植物は、三価
8 の形のクロムより優先的に六価の形のクロムを吸収するが、吸収された六価ク
9 ロムは還元されて、より安定な状態である三価になる（IPCS 2013）[3]。

10
11 土壌中の有機物は、可溶性のクロム酸である六価クロムを、不溶性の酸化クロ
12 ム(III) (Cr_2O_3) に変換すると予想される。土壌中のクロムは、エアロゾルとし
13 て大気中に移動する可能性がある。土壌表面からの流出によって、クロムの可溶
14 性沈殿物および集塊沈殿物のいずれも地表水に移動する場合がある。土壌中の
15 可溶性かつ未吸着の六価クロム錯体や三価クロム錯体は、地下水中に溶出する
16 可能性がある。土壌の pH が高くなるにつれて、土壌中の六価クロムの溶出性も
17 高くなる（IPCS 2013）[3]。

18 19 8. 水道水浄化処理による生成

20 大阪市柴島浄水場の浄水処理過程（凝集沈澱、中オゾン処理、急速砂ろ過、後
21 オゾン処理、粒状活性炭（GAC : Granular Activated Carbon）処理、次亜塩素
22 酸ナトリウムによる塩素処理）における六価クロム濃度は、急速砂ろ過では減少
23 したが、オゾン処理及び塩素処理で増加した（平均浄水濃度 0.06 $\mu\text{g/L}$ ）。

24 三価クロム標準液 10 $\mu\text{g Cr(III)/L}$ 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した GAC
25 処理水（水温 20°C、pH6.9、塩化物イオン濃度 17.5 mg/L ）を観察した結果、48
26 時間後には六価クロム濃度が 7.79 $\mu\text{g/L}$ になった。三価クロム標準液 10 μg
27 Cr(III)/L 及び次亜塩素酸ナトリウムを添加した精製水（水温 20°C、pH5.8）を
28 用いて同様の実験を行った結果、48 時間後の六価クロム濃度は 1.75 $\mu\text{g/L}$ であ
29 った。

30 三価クロム標準液 10 $\mu\text{g Cr(III)/L}$ を添加した急速砂ろ過水（水温 21°C、pH6.9）
31 にオゾン処理（オゾン注入率（0.25 $\text{mg-O}_3/(\text{L}/\text{min})$ ）を 15 分間行った結果、三
32 価クロム標準液 10 $\mu\text{g Cr(III)/L}$ を添加した精製水（水温 21°C、pH5.8）に同様
33 の実験を行った結果と比較して六価クロム生成が促進された（精製水約 3 $\mu\text{g/L}$ 、
34 急速砂ろ過水約 8 $\mu\text{g/L}$ ）。

35 GAC 処理水（pH6.8）を 6.5°C、20.3°C 又は 30.3°C で 1 日保存した結果、水
36 温が高くなるほど遊離塩素濃度は減少し、六価クロム濃度は高くなった

1 (Imanaka and Hayashi 2013) [28]。

2
3 硝酸クロム(III)100 μM を添加した精製水 (n=6) 又はニューヨーク市の水道
4 水 (n=14) (全有機炭素 (TOC : Total Organic Carbon) 1.7 mg/L、遊離塩素濃
5 度 0.5 mg/L、pH7.0) 25 mL に、次亜塩素酸ナトリウム (0~100 mg Cl_2/L) を
6 添加した結果、塩素濃度の上昇に伴って六価クロムへの酸化量が増加した。同じ
7 塩素濃度の精製水と水道水を比較すると、水道水の方が六価クロムへの酸化量
8 が多かった。塩素濃度 100 mg Cl_2/L の精製水では硝酸クロムは完全に六価クロ
9 ムに酸化されなかったが (六価クロム濃度 73.8 μM)、塩素濃度 50 mg Cl_2/L 以
10 上の水道水では 8 時間以内に完全に六価クロムに酸化された (六価クロム濃度
11 97.3 μM) (Lindsay et al. 2012) [29]。

12 13 14 II. ばく露状況

15 1. 飲料水からのばく露

16 (1) 水道水における検出状況 (六価クロム、及び三価クロム又は総クロム)

17 大阪市内給水栓 7 地点における水道水中の六価クロム濃度を IC-ICP-MS で、
18 総クロム濃度を ICP-MS で測定した結果、六価クロムの検出範囲は 0.077~
19 0.104 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、総クロムの検出範囲は 0.114~0.157 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった (六価クロムの
20 検出限界値 0.020 $\mu\text{g}/\text{L}$)。また、六価クロム濃度/総クロム濃度は、0.56~0.74
21 であった (今中ら 2011) [30]。

22
23 神戸市で収集した水道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を ICP-AES
24 で測定した結果、六価クロムは $0.37 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{L}$ 、三価クロムは $0.43 \pm 0.03 \mu\text{g}/\text{L}$
25 であった (n=3) (検出限界値 : 六価クロム 0.15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、三価クロム 0.08 $\mu\text{g}/\text{L}$)
26 (Sumida et al. 2005) [31]。

27
28 横浜市内給水栓 22 箇所の水道水中の六価クロム濃度を、ジフェニルカルバジ
29 ドを反応液とした、ポストカラム吸光検出によりイオンクロマトグラフィーで、
30 総クロム濃度を ICP-MS で測定した (定量下限 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$)。給水栓 22 箇所の水
31 道水中の濃度を二つの浄水場の配水系統別で比較した結果、六価クロム濃度は
32 いずれも 0.11 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、総クロム濃度はそれぞれ 0.18 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、0.23 $\mu\text{g}/\text{L}$ であった。
33 また、総クロム中の六価クロムは平均約 70%で全て六価クロムとして存在して
34 いないことを示唆しているとしている (石坂ら 2007) [32]。

35
36 米国の 35 都市 (23 の州) において、家庭や公共施設から水道水の試料を収集

1 し、EPA Method 218.6 の分析方法 (IC-PC) により、水道水中の六価クロム濃
2 度を測定した。全 35 試料中 31 試料 (89%) において、六価クロムが検出され、
3 六価クロムの検出範囲は 0.03~12.9 µg/L であった (Sutton 2010) [33]。

4
5 イタリアの 19 か所 (工業地域 9 か所、その他の地域 10 か所) で収集した水
6 道水中の六価クロム濃度及び三価クロム濃度を HPLC-ICP-MS で測定した (検
7 出限界値 0.1 µg/L)。

8 工業地域で収集した水道水 9 試料を測定した結果、六価クロムの検出範囲は
9 0.19~10.88 µg/L (1 試料は検出限界以下)、三価クロムの検出範囲は 0.1~0.33
10 µg/L (3 試料は検出限界以下) であった。

11 工業地域以外の地域で収集した水道水 10 試料を測定した結果、六価クロムの
12 検出範囲は<1.0~2.8 µg/L (2 試料は検出限界以下)、三価クロムの検出範囲は
13 <0.1 µg/L (8 試料は検出限界以下) であった (Catalani et al. 2015) [34]。

14
15 ギリシャの超苦鉄質鉱物 (オフィオライト岩等) が多く含まれる地質の地域
16 600 か所から水道水を採取し、水道水中の六価クロム濃度をジフェニルカルバ
17 ジド法で、総クロムをグラファイト炉加熱原子吸光分析法 (GFAAS) で分析し
18 た (検出限界値 1.4 µg/L)。

19 その結果、六価クロム濃度は、全体の 3%の地点で 50 µg/L 以上、6%の地点で
20 30~50 µg/L、14%の地点で 10~30 µg/L、13%の地点で 5~10 µg/L、その他の地
21 点で 5 µg/L 未満であった。また、全ての試料において、六価クロム濃度は総ク
22 ロムの 95%以上を占めていた。六価クロムが多く含まれる原因として、オフィ
23 オライト岩等に含まれる三価クロムは、同じく岩中に含まれている二酸化マン
24 ガンによって酸化されるといわれていることから、オフィオライト岩等との接
25 触に起因するものだとしている (Kaprara et al. 2015) [35]。

26 27 (2) 水道水における検出状況 (総クロム)

28 平成 27 年度の水道統計における六価クロム化合物 (総クロムとして測定¹⁾ [36])
29 の給水栓水での検出状況 (表 2) から、各測定地点における最高値別で見ると、
30 全 5,780 測定地点中、5,775 地点で 0.005 mg/L 以下であった (日本水道協会 平
31 成 27 年度調査結果 (給水栓水)) [37]。

32

¹⁾ 厚生科学審議会水道部会水質管理専門委員会は、『水道水中では塩素消毒により概ね六
価クロムとして存在すると考えられるほか、仮に三価のものが存在するにしても、水質
検査に当たっては、安全側に立って従来から全クロムを測定』としている (厚生労働省
2003a)。

1 表 2 給水栓水での六価クロム化合物（総クロム¹⁾）の検出状況

水源種別	① ②	検出濃度分布										0.051 (mg/L) ~
		~ 0.005 (mg/L)	~ 0.010 (mg/L)	~ 0.015 (mg/L)	~ 0.020 (mg/L)	~ 0.025 (mg/L)	~ 0.030 (mg/L)	~ 0.035 (mg/L)	~ 0.040 (mg/L)	~ 0.045 (mg/L)	~ 0.050 (mg/L)	
全体	5,780	5,775	3 ^{*1}	0	0	0	0	0	0	0	2 ^{*2}	0
表流水	1,092	1,090	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ダム湖沼	267	267	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
地下水	2,979	2,976	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
その他	1,441	1,441	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2 ①実数、②測定地点数

3 ※1 最高値は 0.009 mg/L

4 ※2 検出濃度分布「~0.050 mg/L」で検出された 2 地点については誤報告であることが確
5 認されている（厚生労働省 2017b） [38]。

6
7 (3) ミネラルウォーター類における検出状況（六価クロム）

8 2016 年 11 月~12 月にかけて全国の小売店やインターネットを通じて購入し
9 た国産 110 製品及び外国産 40 製品のミネラルウォーター類中の六価クロム濃
10 度を、EPA Method 218.6 及び EPA Method 218.7 を基礎としたイオンクロマ
11 トグラフーポストカラム誘導体化ー吸光光度法で測定した（定量下限 0.0001
12 mg/L）。その結果、150 製品中 65 試料（検出率 43%）で検出され、検出濃度の
13 中央値は 0.0003 mg/L（検出範囲 0.0001~0.0019 mg/L）であった（片岡ら 2017a）
14 [39]。

15
16 横浜市水道局において、市販ミネラルウォーターについて、外国産 4 試料、国
17 産 6 試料を、ジフェニルカルバジドを反応液とした、ポストカラム吸光検出に
18 よりイオンクロマトグラフィーで測定した結果、外国産ミネラルウォーター中
19 の六価クロム濃度は 0.10~0.42 µg/L、国産ミネラルウォーター中の六価クロム
20 濃度は 0.02~0.39 µg/L であった（石坂ら 2007） [32]。

21
22 ポーランドで流通しているボトル入りミネラルウォーター 4 試料の六価クロ
23 ム濃度を HPLC/ICP-DRC-MS で測定した結果、1 試料のみ検出され、検出濃度
24 は 0.196±0.004 µg/L であった（検出限界値 0.098 µg/L）（Marcinkowska et
25 al. 2016） [40]。

26
27 イタリアで流通しているミネラルウォーター 14 試料の六価クロム濃度及び三
28 価クロムを HPLC-ICP-MS で測定した（検出限界値 0.1 µg/L）。

29 その結果、六価クロムの検出範囲は 0.25~3.4 µg/L（7 試料は検出限界以下）、

1 三価クロムの検出範囲は 0.11~0.80 µg/L (8 試料は検出限界以下) であった
2 (Catalani et al. 2015) [34]。

3 4 (4) ミネラルウォーター類における検出状況 (総クロム)

5 2013 年度及び 2014 年度に輸入実績のある製品を中心にインターネットや市
6 場を通じて購入した国産及び輸入ミネラルウォーター類 (イタリア、フランス、
7 日本、アメリカ等 15 か国) の総クロム濃度を ICP-MS で測定した結果、2013
8 年度は 115 銘柄 (115 試料) 中 97 試料 (検出率 84%) で検出され、検出濃度の
9 平均値は 0.45 µg/L、中央値は 0.19 µg/L (検出範囲 0.0080~4.0 µg/L) であっ
10 た。また、2014 年度は 110 銘柄 (110 試料) 中 102 試料 (検出率 93%) で検出
11 され、検出濃度の平均値は 0.38 µg/L、中央値は 0.20 µg/L (検出範囲 0.0066~
12 2.9 µg/L) であった (片岡ら 2017b) [41]。

13 14 (5) 摂水量調査

15 夏期及び冬期の日本人の摂水量について、2012 年にインターネット調査によ
16 り平日 2 日、休日 1 日の摂水量アンケート調査が実施されている。成人男女 1,278
17 名の平日 1 日目の調査の結果、水道水由来の摂水量は、平均値で夏 1,159 mL、
18 冬 1,124 mL、中央値で夏 1,055 mL、冬 1,020 mL、95 パーセンタイル値で夏
19 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 3 に示す (松井ら 2013) [42]。

20
21 表 3 夏期と冬期の摂水量調査結果
22 (平日 1 日目の調査結果に基づく統計値)

名目	中央値			算術平均			95 パーセンタイル値		
	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬	夏 (mL)	冬 (mL)	夏/冬
(非加熱) 水道水	390	100	390%	542	255	213%	1,676	950	176%
(加熱) 水道水	300	500	60%	424	606	70%	1,500	1,500	100%
水道水 / 小計	870	800	109%	966	860	112%	2,170	1,800	121%
スープ・汁物	200	200	100%	193	264	73%	500	600	83%
水道水由来 / 小計	1,055	1,020	103%	1,159	1,124	103%	2,400	2,200	109%
ボトル水	0	0	—	142	77	186%	800	500	160%
市販飲料	540	350	154%	635	437	145%	2,500	1,200	208%
液体の全摂水量	1,798	1,530	118%	1,936	1,638	118%	3,570	2,900	123%

23 【事務局より】

浅見先生、以下の 2 点につきまして、ご確認よろしくお願ひいたします。

- ・表 3 の「水道水/小計」及び「ボトル水」の摂水量データには、そのまま水として飲

む量以外に、コーヒー等の浸出に用いて飲む量も含まれていますでしょうか。

- ・もし含まれている可能性がある場合、より詳細な内訳のデータ（特に、そのまま水として飲む量のデータ）もしくはこの知見以外にそのまま水として飲む量のデータがございましたら、ご提供お願いいたします。

【参考】

EFSA は、六価クロムのばく露評価を行う際、コーヒー等の浸出液は水中の六価クロムが三価クロムに還元される可能性があることから、推定対象から除外しています。

<EFSA2014 p56 より抜粋>

「Reported analytical results for chromium in drinking water were assumed to be all Cr(VI) as explained in Section 4.2.2.2. For the main scenario on the exposure to Cr(VI), food was excluded. However, in a further scenario, it was considered that in certain foods prepared with water before their consumption (such as coffee, tea infusions, and dry infant and follow-on food) an incomplete reduction of the Cr(VI) present in water into Cr(III) may happen if the foods are ingested immediately after their preparation. As explained in Section 6.1., the chromium present in water-based foods classified (following FoodEx classification) as ‘Fruit and vegetable juices’, ‘Soft drinks’ and ‘Alcoholic beverages’ was assumed to be Cr(III). Therefore, these food groups are not considered in the estimation of the exposure to Cr(VI).」

【浅見先生コメント】

H27年度の内部報告書1ページに、

「水道水直接摂取 (Tap water direct):

水道水自体、あるいは水道水で作った飲み物（お茶類、コーヒー、スポーツドリンクなど）、氷。自宅以外で提供された水なども含む。浄水器を介した水道水も含まれる。」

というのがありますので、含まれております。

食品の調査で嗜好飲料として全クロムの全量調査がなされていれば別ですが、水道水で作成した飲み物も本来であれば入れるのが相当とも考えます。

【事務局より】

浅見先生のコメントより、「水道水/小計」の摂水量データに水道水で作った飲み物も含まれていることが分かりました。

六価クロムのばく露評価を行う際、摂水由来の摂取については過大評価となるかもしれませんが、この「水道水/小計」の摂水量データ及び「ボトル水」の摂水量データを用いて推計をしてよろしいでしょうか。

2. 食品からのばく露

(1) 食品からのばく露 (六価クロム)

Sykula-Zajac ら (2012) は、朝食時に摂取される食品中の六価クロム濃度及び総クロムに関する報告をレビューしている。

Soares ら (2010) は、ポルトガルのパン屋 20 店舗から購入したパン 152 試料 (精白パン 76 試料、全粒粉パン 76 試料) 中の乾燥重量当たりの六価クロム濃度及び総クロム濃度を電気加熱原子吸光分析法 (ETAAS) で測定し、精白パン中の六価クロム濃度の平均値は $5.65 \pm 5.44 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 18.80 \mu\text{g}/\text{kg}$) は、全粒粉パン中の六価クロム濃度は $6.82 \pm 4.88 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $< 5.60 \sim 19.70 \mu\text{g}/\text{kg}$) であった。また、精白パン中の総クロム濃度の平均値は $47.3 \pm 20.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $5.0 \sim 111.0 \mu\text{g}/\text{kg}$) は、全粒粉パン中の総クロム濃度は $50.8 \pm 22.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ (検出範囲 $15.1 \sim 126 \mu\text{g}/\text{kg}$) であった。この結果から、パン中の六価クロムは総クロムの 10% を占めるとしている。

Ambushe ら (2009) は、南アフリカで購入した 8 種類の殺菌牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を ICP-MS で測定した。8 種類のうち一番低い六価クロム濃度は 0.61 ± 0.03 、一番高い六価クロム濃度は $1.44 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{L}$ (総クロムの 1.31~3.28%) であった。また、8 種類のうち一番低い総クロム濃度は 33.2 ± 0.90 、一番高い総クロム濃度は $57.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{L}$ であった。

Lameiras ら (1998) は、ポルトガルのマーケットで入手した 60 種類の超高温処理 (ultra high treatment) 牛乳中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を電気加熱原子吸光分析法 (ETAAS) で測定し、六価クロム濃度 (検出範囲 $< 0.15 \sim 1.20 \mu\text{g}/\text{L}$) は総クロム濃度 (検出範囲 $< 0.63 \sim 5.70 \mu\text{g}/\text{L}$) の約二分の一から四分の一低かった (Sykula-Zajac et al. 2012) [43]。

市販の紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉から抽出した試料中の六価クロム濃度及び総クロム濃度をグラフアイト炉加熱原子吸光分析法 (GFAAS) で測定した結果、紅茶中の六価クロム濃度の平均値は $1.07 \pm 1.14 \mu\text{g}/\text{g}$ (検出範囲 $0.03 \sim 3.15 \mu\text{g}/\text{g}$)、緑茶中の六価クロム濃度の平均値は $0.09 \pm 0.034 \mu\text{g}/\text{g}$ (検出範囲 $0.03 \sim 0.14 \mu\text{g}/\text{g}$)、ハーブティー中の六価クロム濃度は検出限界 ($0.020 \mu\text{g}/\text{g}$) 以下であった。総クロムについては、紅茶中の濃度の平均値は $4.38 \pm 4.23 \mu\text{g}/\text{g}$ (検出範囲 $0.28 \sim 14.0 \mu\text{g}/\text{g}$)、緑茶中の濃度の平均値は $0.70 \pm 0.29 \mu\text{g}/\text{g}$ (検出範囲 $0.22 \sim 0.95 \mu\text{g}/\text{g}$)、ハーブティー中の濃度の平均値は $0.95 \pm 0.27 \mu\text{g}/\text{g}$ (検出範囲 $0.68 \sim 1.24 \mu\text{g}/\text{g}$) であった (Mandiwana et al. 2011) [44]。

1 小麦粉やパン中の三価クロムが加熱過程で六価クロムに変化するか確認する
2 ため、始めに小麦粉とパン中の三価クロムを GFAAS で測定し、三価クロムが同
3 程度含まれていることを確認した。次に、デュラム小麦粉に三価クロム溶液を加
4 え、るつぼに入れ、30 分毎に 50°C ずつ 900°C になるまで加熱した後、超純水を
5 加え、マイクロ波オーブンに 5 分間入れ、その溶液を GFAAS で測定した結果、
6 六価クロムは溶解性が高い性質をもつが、溶液中に検出されなかった。著者は、
7 小麦中に含まれる三価クロムは六価クロムに変化しなかったとしている
8 (Kovacs et al. 2007) [45]。

9
10 Mandiwana ら (2011) 等によるお茶及びパン中の六価クロムの検出結果を検
11 証するため、紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉から抽出した液及びパンのアルカ
12 リ抽出物の各試料に [⁵⁰Cr(VI)] 及び [⁵³Cr(III)] をそれぞれ 10 µg/L ずつ加え、
13 HPLC-ICP-MS で測定した。その結果、試料中に六価クロムは検出されなかつ
14 た。

15 Novotnik らは、この結果は、添加した [⁵³Cr(III)] がお茶の浸出液やパンのアル
16 カリ抽出物中で酸化されなかったこと、添加した [⁵⁰Cr(VI)] のほとんどがお茶浸
17 出液中で還元されたことを証明しているとしている。パンのアルカリ抽出物中
18 からも一部の [⁵⁰Cr(VI)] の還元物が観察されたことから、パンの成分に高い還元
19 能があるとしている。また、Mandiwana et al. 2011 等は、スペシエーション分
20 析を適用せずに ETAAS で分析していることから、誤った結果を導き出したと
21 している (Novotnik et al. 2013) [46]。

【事務局より】

パンや紅茶等に六価クロムは存在しないとする Novotnik et al (2013) 等の知見を根拠に、六価クロムのばく露評価の際に、食品中のクロムは全て三価クロムと仮定し、除外して推定してもよろしいでしょうか。

【参考】

EFSA は、以下のとおり、Kovacs et al. (2007) 及び Novotnik et al (2013) を根拠に、食品中のクロムは三価クロムと仮定し、六価クロムのばく露評価から除外しています。

<EFSA2014 p36 より抜粋>

「The CONTAM Panel noted that there is a lack of data on the presence of Cr(VI) in food, and decided to consider all the reported analytical results in food as Cr(III). This assumption is based on the outcome of the recent speciation work by Kovacs et al. (2007) and Novotnik et al. (2013), the fact that food is by-and-large a reducing

medium that would likely determine Cr(VI) to be lowered to Cr(III), and that oxidation of Cr(III) to Cr(VI) would not be favoured in such a medium. In conclusion, it can be considered that all the chromium ingested via food is in the trivalent form, in contrast to drinking water where chromium may easily be present in the hexavalent state, not only due to anthropogenic contamination events, but also because water treatment facilities use strong oxidants to make water potable (Section 1.2).」

【吉田先生コメント】

食品中のクロムですが、土壌などから六価クロムが作物に吸収されたとしても植物体中の還元物質によってほとんどが還元され、六価クロムとして存在する可能性は低いと思います。

また水産物に関しても海水や河川／湖水から六価クロムが吸収されても同様に還元されるものと思います。

ただし、本当に六価クロムが生物体内でほとんどすべてが還元され、食品として摂取される状態で存在しないのかきちんと証明した研究はないと思います。これは人での体内動態の知見とあわせて考えるべきでしょう。

食品中の六価クロムを検出したとする研究のほとんどはクロマトグラフィーによるスペシエーションではなく溶解性などを利用した間接的検出なので信頼性は低いと思います。

以上より、人の体内動態での知見で、「吸収された六価クロムが体内では速やかに還元される」ということが担保されれば「六価クロムのばく露評価の際に、食品中のクロムは全て三価クロムと仮定し、除外する」で構わないと思います。

なお、食事摂取基準では、食品中クロムはすべて三価クロムと仮定しています。

【事務局より】

先生方からのご意見を踏まえ、食品中のクロムは三価クロムと仮定し、六価クロムのばく露評価から除外して推計してよろしいでしょうか。

1

2

3 (2) 食品からのばく露 (総クロム)

4 日本人の親子 25 組 (成人 : 28~40 歳 (平均 34 歳)、子供 : 3~6 歳 (平均
5 5 歳)) を対象に、7 日間の陰膳調査が行われ、食事由来の総クロム一日推定攝
6 取量が報告されている。成人は 46.6 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下、子供は 32.3 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下と推定さ
7 れている (Aung 2006) [47]。

3. 環境等からのばく露

(1) 大気

平成 27 年度有害大気汚染物質モニタリング調査において、一般環境大気におけるクロム及びその化合物について、192 地点、2,304 検体で測定され、その結果、平均濃度は 0.0000039 mg/m^3 、最大濃度は 0.000027 mg/m^3 と報告されている（環境省 2015） [48]。

(2) 水域・土壌

地表水中の六価クロムの平均濃度は、 $3 \text{ }\mu\text{g/L}$ 以下と報告されている。六価クロムの濃度がこれより高い場合は、人為的汚染源が関係している可能性があり、産業廃水における六価クロムの濃度は、最高で $648 \text{ }\mu\text{g/L}$ と報告されている（IPCS 2013） [3]。

一般的に、海洋水中のクロム濃度は、湖水や河川水中よりも、はるかに低い。海洋水中の総クロムの平均濃度は $0.3 \text{ }\mu\text{g/L}$ 、範囲は $0.2\sim 50 \text{ }\mu\text{g/L}$ である。水域の懸濁物質や底質中の総クロム濃度は、 $1\sim 500 \text{ mg/kg}$ である。土壌中の総クロム濃度は、土壌のもとになった母岩の組成によって大きく異なる。北米の調査では、土壌その他の地表物質に含まれている総クロムの濃度は、 $1\sim 2000 \text{ mg/kg}$ の範囲にあり、幾何平均は約 40 mg/kg であった。ヨーロッパでは、表層土中のクロム濃度の中央値は、フッ化水素酸抽出法で 60 mg/kg (3 mg/kg 未満 $\sim 6230 \text{ mg/kg}$)、硝酸抽出法で 22 mg/kg (1 mg/kg 未満 $\sim 2340 \text{ mg/kg}$) であった。汚染された場所では、これより高い濃度が報告されている（IPCS 2013） [3]。

(3) 喫煙

タバコ中の総クロム濃度は 0.39 mg/kg と報告されている（EFSA 2014 (Schroeder et al. 1962)） [1]。

(4) 職業上のばく露

平均勤続年数 5 \sim 20 年の労働者がばく露を受けていた際の一般的な空中浮遊六価クロム濃度は、クロム酸塩生産で $100\sim 500 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、ステンレス鋼溶接で $50\sim 400 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、クロムめっきで $5\sim 25 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、クロム鉄合金製造で $10\sim 140 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 、クロム顔料製造で $60\sim 600 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ (Stern 1982)。ドイツのステンレス鋼溶接工の労働環境における酸化クロム濃度は、最高値が $80 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ であり、中央値が $4\sim 10 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ であった (Angerer et al.1987) (IPCS 2013) [3]。

1 六価クロムを使用した顔料の製造過程において、クロム酸塩製品の梱包に従
2 事した労働者と、粉材料の計量と混合機への装入に従事した労働者の推定経皮
3 ばく露量は、1日あたり、それぞれ0~0.1 mg/cm²と0.1~1 mg/cm²である (IPCS
4 2013) [3]。

5
6 過去にクロム関連の産業に従事していた労働者は、現在従事している労働者
7 よりもはるかに高いレベルでばく露されており、多くの産業において、ばく露レ
8 ベルは数百 µg/m³であった。現在の施設においては、一般的に20 µg/m³未満で
9 ある (IPCS 2013) [3]。

10 11 12 III. 安全性に係る知見の概要

13 1. 体内動態

14 (1) 吸収

15 六価クロムは多くの生理学的条件下で主にクロム酸アニオン (CrO₄²⁻) として
16 存在する。このアニオンは硫酸塩 (SO₄²⁻) 及びリン酸塩 (PO₄²⁻) に構造的に類
17 似しているため、アニオン輸送体を介して六価クロムの取り込みが起こる
18 (Thompson et al. 2013) [49]。

19
20 尿中クロム排泄量から推測すると、ヒトでは六価クロム経口摂取量の1~6.9%、
21 ラットでは六価クロム経口摂取量の2%が吸収されると報告されている。六価ク
22 ロムの腸管吸収は胃液の関与によって吸収が抑制されるとしている (EFSA
23 2014) [1]。

24
25 三価クロムは消化管からの吸収は低く、ラット及びヒトにおいて0.4~2.8%と
26 報告されている。多くの食事性因子が三価クロムの吸収に影響を与えるとされ、
27 単糖、アスコルビン酸、有機酸等は三価クロムの吸収率を上昇させると報告され
28 ている (EFSA 2014) [1]。

29
30 三価クロム及び六価クロムは、いずれも摂食状態より絶食状態において消化管
31 からより吸収されると報告されている (EFSA 2014) [1]。

32
33 六価クロムの主要な細胞外還元は胃腸系で起こる。摂取後、六価クロムは唾液
34 や胃液によって三価クロムに還元され、さらに腸内細菌によって捕捉される
35 (Sun et al. 2015) [50]。

1
2 4名の成人に重クロム酸カリウム溶液 (5 mg Cr) 及び重クロム酸カリウムを
3 オレンジジュースで完全に還元した溶液 (5 mg Cr) を単回摂取させた結果、重
4 クロム酸カリウムのみでの摂取では、累積尿中排泄量から得られたバイオアベイ
5 ラビリティが 6.9 (1.2~17.5) %、半減期が 39 (36~43) 時間であった。また、
6 オレンジジュースで還元した重クロム酸カリウムのバイオアベイラビリティは
7 0.60 (0.31~0.82) %、半減期は 15 (10~19) 時間であった (Kerger et al. 1996)
8 [51]。

9
10 健常な成人 (男性 6 名、女性 2 名) の食前 (一晩絶食後) 及び食後 (昼食の
11 1.5 時間後) の胃液を採取し、胃液の pH 及び六価クロム (重クロム酸ナトリウ
12 ム二水和物: 6 µg/100 µL) の三価クロムへの還元能を測定した。空腹時の pH は
13 1.6~2.5、食後の pH は 1.9~3.5 であった。食後の胃液は食前の胃液よりも効
14 率的に六価クロムを還元し、還元量の平均値は、食前では 10.2 ± 2.39 µg
15 Cr(VI)/mL 胃液 (平均 ± 標準誤差)、食後では 20.4 ± 2.61 µg Cr(VI)/mL 胃液 (平
16 均 ± 標準誤差) であった。また、プールした食後の胃液 (pH2.0) を用いて還元
17 能を 1 時間測定した結果、全体の還元の 72.1%が初めての 1 分以内に起こり、
18 98.3%が 30 分以内で起こった。さらに、胃液の pH の違いによる還元能の違い
19 を測定した結果、pH4 までは pH の上昇に伴い急激に還元能が低下したが、pH4
20 以上では pH 上昇に伴う還元能の低下は穏やかになった (De Flora et al. 2016)
21 [52]。

22
23 胃腸に障害がなく、肥満の食事治療のため又は白内障の手術から回復するため
24 入院している患者 6 名 (21~68 歳) に、^[51Cr]クロム酸ナトリウム(VI)
25 (Na₂^{51Cr}O₄) 又は^[51Cr]塩化クロム(III) (^{51Cr}Cl₃) を絶食後に経口摂取させた結
26 果、便中の平均排泄率は六価クロムで 89.4%、三価クロムで 99.6%であった。尿
27 中の平均排泄率は六価クロムで 2.1%、三価クロムで 0.5%であり、六価クロム摂
28 取の方がわずかに吸収率が高かった。

29 また、同様の患者 4 名に六価クロムを十二指腸内投与した結果、便中の平均排
30 泄率は 56.5%であり、約半分が吸収された。

31 さらに、同様の患者 5 名に pH1.4 のヒトの胃液で 30 分間インキュベートし
32 た六価クロムを空腸内投与した結果、無処理の六価クロムを投与した場合と比
33 較して吸収率は低下した。

34 雌のラット 6 匹に、六価クロムを一晩絶食後に胃内投与した結果、糞中の平均
35 排泄率は 97.7%、尿中の平均排泄率は 0.8%であった。また、空腸投与した結果、
36 糞中の平均排泄率は 76.4%、尿中の平均排泄率は 16.5%となり、糞中への排泄

1 は減少し、尿中への排泄は増加した (Donaldson and Barreras 1966) [53]。

2
3 5名 (健常人1名、十二指腸潰瘍患者3名 (うち2名はそれぞれ夕食後又は就
4 寝前に抗潰瘍薬ファモチジン摂取)、胃腸障害及び十二指腸液逆流により胆嚢切
5 除した患者1名) の胃液中の pH と胃液による六価クロムの三価クロムへの還
6 元能を24時間観察した結果、いずれも胃液の還元能がピークに達したのは食後
7 2~3時間であり、そのときの六価クロム還元量は40~60 µg/mlであった。ま
8 た、胃液の還元能が最低になるのは食間及び夜間であった (DeFlora et al. 1987)
9 [54]。

10
11 ヒトの体液 (唾液及び胃液)、腸内細菌、血液、肝臓、肺組織を *in vitro* で六
12 価クロムと反応させ、六価クロムの三価クロムへの還元能が推定されている。

13 唾液の還元能については、5名から採取した唾液の還元量 (1.4 ± 0.2 µg
14 Cr(VI)/ml唾液) 及び唾液の量 (500~1,500 mL/日) から、0.7~2.1 mg Cr(VI)
15 /日と推定された。

16 胃液の還元能については、17名から採取した胃液の還元量 (空腹時 8.3 ± 4.7
17 µg Cr(VI)/mL胃液、摂食時 31.4 ± 6.7 µg Cr(VI)/mL胃液) 及び胃液の量 (空腹
18 時 1000~1,500 mL/日、摂食時 3,400~3,900 mL/日) から、空腹時で 8.3~12.5
19 mg Cr(VI)/日、摂食時で 84~88 mg Cr(VI)/日以上と推定された。

20 腸内細菌については、3名から採取した糞中の腸内細菌による六価クロムの捕
21 捉量 (3.8 ± 1.7 µg Cr(VI)/ 10^9 バクテリア) 及び糞中のバクテリア量 (2.9~6.3
22 g/日) から、 10^{12} バクテリアの重さが~1 gであることを考慮すると、11~24 mg
23 Cr(VI)/日が腸内細菌に捕捉され、糞中から排泄されると推定された。

24 血液については、3名から採取した全血の還元能は、血液細胞による捕捉又は
25 血漿での還元量 (52.1 ± 5.9 µg/mL) 及び血液量 (男性 4,490 mL 及び女性 3,600
26 mL) から、男性 234 mg Cr(VI) 及び女性 187 mg Cr(VI) と推定された。また、
27 同じ3名から採取した赤血球の還元能は、赤血球溶解物 (S9mix 存在下) の還
28 元量 (63.4 ± 8.1 µg Cr(VI)/mL) 及び赤血球量 (男性 2,030 mL 及び女性 1,470
29 mL) から、男性 128 mg Cr(VI) 及び女性 93 mg Cr(VI) と推定された。

30 肝臓については、外科手術を受けた3名から得た肝臓のホモジネート (S9mix
31 存在下) の還元量 (組織の湿重量当たり 2.2 ± 0.9 mg Cr(VI)/g) 及び肝重量 (1,500
32 g) から、血液循環 (400~800 g) を考慮しない場合、3,300 mg Cr(VI) と推定さ
33 れた。

34 肺については、肺上皮被膜液 (ELF : Epithelial lining fluid) の還元能は、15
35 名から気管支肺胞洗浄により得た気管支肺胞洗浄を行った15名から得た ELF
36 の還元量 (23.7 ± 15.9 µg Cr(VI)/mL) 及び ELF 量 (37.5~75 mL) から、0.9~

1 1.8 mg Cr(VI)と推定された。また、肺胞マクロファージ (PAM : Pulmonary
2 alveolar macrophages) の還元能は、同様に気管支肺胞洗浄を行った 23 名から
3 得た PAM のホモジネート (S9mix 存在下) の還元量 ($4.4 \pm 3.9 \mu\text{g}/10^6 \text{ PAM}$)
4 及び PAM 量 ($23 \times 10^9 \text{ PAM}$) から、136 mg と推定された。さらに、末梢肺実
5 質の還元能は、外科手術を受けた 71 名から得た末梢肺実質のホモジネート
6 (S9mix 存在下) の還元量 (組織の湿重量当たり $0.24 \pm 0.07 \text{ mg Cr(VI)/g}$) 及
7 び末梢肺実質量 (1,300 g) から、260 mg Cr(VI)と推定された。

8 著者らは、消化管において体液 (例えば、唾液や胃液) により六価クロムが還
9 元されること、及び腸内細菌によって六価クロムが捕捉されることは、六価クロ
10 ムが消化管では吸収されにくいことを示しているとしている。また、消化管での
11 還元を逃れた六価クロムは、門脈系の血中で解毒され、肝臓で還元されることか
12 ら、経口ばく露における六価クロムの毒性は低いとしている (De Flora et
13 al.1997) [55]。

14 【松井先生コメント】

P.33、20～23 行目、「腸内細菌については、・・・推定された。」について、
『Taking into account that 10^{12} bacteria weigh $\sim 1 \text{ g}$ 』を入れたほうが良いでしょう。

P.33、34～35 行目、
気管支肺胞洗浄を行った 15 名から得た ELF
⇒15 名から気管支肺胞洗浄により得た ELF

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

15 雄の Sprague-Dawley ラット (SD ラット) に気管支肺胞洗浄を行って採取し
16 た無細胞の気管支肺胞洗浄液、及び摘出してホモジネートした肺に六価クロム
17 ($20 \mu\text{M}$) を添加し、L-アスコルビン酸及びグルタチオンの六価クロムの還元能
18 を調査した。また、SD ラットに六価クロム ($1.2 \mu\text{mol Cr(VI)}$) を気管内注入し、
19 18 分後に摘出してホモジネートした肺の L-アスコルビン酸及びグルタチオンの
20 六価クロムの還元能を調査した。

21 L-アスコルビン酸溶液はグルタチオン溶液よりも六価クロムの還元能が 10～
22 300 倍高かった。気管支肺胞洗浄液及び肺のホモジネートいずれも六価クロム
23 を還元した。六価クロムの半減期は *in vivo* で六価クロムを気管内注入した肺の
24 方が長かったが、これは還元の過程において L-アスコルビン酸が減少したこと
25 が原因と考えられる。
26

1 肝臓や腎臓中のクロム濃度が肺に比べて低かったことから、肺に入った六価
2 クロムは素早く還元され、三価クロムとして沈着するため、六価クロムとして肺
3 以外の組織へ移動する量は 10%未満であるとしている。また、ラットの肺にお
4 いて、L-アスコルビン酸はグルタチオンよりも六価クロムを還元したことから、
5 肺上皮被膜液中の L-アスコルビン酸が吸入ばく露による六価クロム化合物を抗
6 酸化防御する役割を果たしているとしている (Suzuki and Fukuda 1990) [56]。

7
8
【事務局より】

以下の知見は、消化管での六価クロムの還元について考察している内容のため、「2. 実験動物等における影響」の「(7) 毒性のメカニズム」の項目から移動しました。

9
10 <六価クロムの消化管での還元について考察している知見>

11 Stout ら (2009) は、六価クロムを 2 年間飲水投与した NTP (2008) の試験
12 は、六価クロムを経口ばく露したマウス及びラットに明らかな発がん性を示し
13 たとし、血液学、組織学及び組織分布データは、六価クロムがマウス及びラット
14 の全身に分配した証拠になるとしている。

15 ヒトにおける胃液の還元能は 84~88 mg Cr(VI)/日と推定されており (De
16 Flora et al. 1997)、ヒトとげっ歯類の還元能が同等であるとすれば、マウスの
17 還元能は約 0.4 mg Cr(VI)/日 (約 8 mg Cr(VI)/kg 体重/日) となる。この値は
18 NTP (2008) の試験用量よりも大きいことから、小腸に腫瘍がみられた用量は
19 マウスの還元能を超えていなかったと考えられる (Stout et al. 2009) [57]。

20
21 NTP (2008) が実施した SDD 及び CPM を 25 週間投与した試験において、
22 様々な組織中の総クロム濃度は、CPM の投与量が 1.8~2.8 倍多かったにもか
23 かわらず、SDD として投与した方がラットで 1.4~16.7 倍、マウスで 2.1~38.6
24 倍高かった。

25 このことから、著者は六価クロムは消化管において還元されるにもかかわらず、
26 三価クロムよりも六価クロムとして吸収されるとしている。

27 小腸で腫瘍を生じる高い飲水中六価クロム濃度が、マウスの還元能を超過し
28 ていたとしたら、六価クロムとして吸収可能となる閾値濃度があり、その結果、
29 様々な組織における総クロムの蓄積率が増加すると考えられる。

30 閾値より低い濃度では、マウスの還元能によって、わずかな三価クロムのみの
31 吸収が可能となると考えられる。閾値を超えた濃度では、飲水濃度に対する組織
32 中クロム濃度の傾きが大きくなると考えられる。

33 NTP (2008) の試験でみられた用量反応データは全ての用量において超線形

1 な曲線を示したことから、還元能に閾値が存在するという考えと一致していな
2 かった。

3 これらの結果は、NTP (2008) の試験での用量がマウスの消化管での還元能
4 を超えていたという仮説を支持しておらず、全ての投与量でマウスの十二指腸
5 にびまん性過形成がみられたことと一致した。

6 マウスの胃内容排出の半減時間は<5~9分であることが報告されていること、
7 また、NTP (2008) の試験でマウスがばく露した最低用量の約 18%でも尿中に
8 摂取量の 6.9%が回収された (Kerger et al. 1996) ことから、六価クロムの胃内
9 還元速度が摂取速度をはるかに上回っていたとしても、また、低濃度のばく露量
10 であっても、相当な量の六価クロムが胃内還元を逃れ、小腸へ運ばれてしまうこ
11 とを示唆している (Stern 2010) [58]。

13 (2) 分布

14 ヒト及びげっ歯類では、吸収された六価クロムはほぼ全ての組織に分布し、特
15 に、腎臓、肝臓及び骨に高濃度に存在する (IARC 2012) [4]。

16
17 六価クロムは容易に細胞膜を通過する。六価クロムは赤血球と血漿の両方に存
18 在する。六価クロムを経口摂取すると、特に肝臓、脾臓、腎臓、骨 (骨髄) 等の
19 組織中クロム濃度が増加する (EFSA 2014) [1]。

20
21 経口投与した三価クロムは、六価クロム投与によって分布する組織である肝臓、
22 脾臓及び骨髄ではほとんど検出されない。腎臓では検出されるが六価クロム投
23 与よりもかなり低い量であると報告されている。

24 三価クロムは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において赤血球にはほとんど存在し
25 ない。高用量では赤血球に取り込まれるという報告もあるが、その吸収量は六価
26 クロムよりも低い (EFSA 2014) [1]。

27
28 ヒト及びその他の哺乳類の細胞は、六価クロムを蓄積することができ、わずか
29 3 時間で六価クロムの細胞内濃度を細胞外濃度の 10~20 倍に上昇させる
30 (Salnikow and Zhitkovich 2008) [59]。

31
32 NTP (2008) が実施した雄ラット及び雌マウスに六価クロムを 2 年間経口投
33 与した試験において、用量及び時間依存的に赤血球、血漿等で総クロム濃度が増
34 加し、その濃度は血漿中よりも赤血球中の方が高かった。また、前胃の総クロム
35 濃度は、ラットよりもマウスの方が著しく上昇した (IARC 2012) [4]。

1 NTP (2008) で行われた試験の一環として、雄ラット (各群 40 匹) 及び雌マ
2 ウス (各群 40 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (SDD) (0, 14.3, 57.3、
3 172 又は 516 mg/L (雄ラット 0, 0.299, 1.18, 3.11 又は 8.95 mg Cr(VI)/kg 体
4 重/日、雌マウス 0, 0.517, 2.09, 5.56 又は 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を飲
5 水投与、又は雄ラット (各群 30 匹) 及び雌マウス (各群 30 匹) にピコリン酸
6 クロム一水和物(III) (CPM) (0, 2,000, 10,000 又は 50,000 ppm (雄ラット 0、
7 15.18, 78.60 又は 409.15 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 0, 36.73, 189.49 又
8 は 945.66 mg Cr(III)/kg 体重/日)) を混餌投与し、組織中のクロム濃度を測定し
9 た。

10 182 日間投与した CPM2,000 ppm 投与群 (雄ラット 15.18 mg Cr(III)/kg 体
11 重/日、雌マウス 36.73 mg Cr(III)/kg 体重/日 : 雄雌それぞれ SDD の 1.7、2.8
12 倍) と比較して 182 日間投与した SDD516 mg/L 投与群 (雄ラット 8.95 mg
13 Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日) によるクロム濃度は、
14 ラットの肝臓で 13 倍及び腎臓で 5 倍であり、マウスの肝臓で 39 倍、腎臓で 22
15 倍であった。

16 本 NTP の試験について、Collins ら (2010) は、六価クロムをばく露した方
17 が組織中クロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムが胃内還元を逃れ
18 全身に分布したことを示しているとしている (Collins et al. 2010) [60]。また、
19 Witt ら (2013) も、三価クロムを混餌投与した試験と比較して、六価クロムを
20 投与した試験での組織中のクロム濃度が高かったことから、一部の六価クロム
21 は胃内還元を逃れ、全身に分布したとしている (Witt et al. 2013) [61]。

22 **【事務局より】**

NTP (2008) における分布に関する知見を、「2. 実験動物等における影響」の「(3) 慢性毒性及び発がん性」及び「(7) 毒性のメカニズム」の項目から移動しました。

23
24
25 Wistar ラット (雄、各群 7 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (Cr(VI) として 0、
26 25、50、75 ppm) を交配前 3 か月間飲水投与し、同じ条件で重クロム酸カリウ
27 ム(VI)を飲水投与した雌ラットと交配した。雌ラットは交配後、妊娠期間及び授
28 乳期間も同じ条件で投与を継続し、離乳後の F1 雄ラットにも同じ条件で 3 か月
29 間投与を継続した。F0 及び F1 雄ラットの全ての投与群において、生殖器 (精
30 巣及び精巣上体)、副生殖腺 (精囊、前立腺、尿道球腺) 中のクロム濃度が増加
31 し、ほぼ全ての器官で F1 雄ラットの方がクロム濃度が高かった (Rankov et al.
32 2010) [62]。

1 58歳の男性が30 g/Lの重クロム酸カリウム(VI) (クロムの推定摂取量は約3
2 g)を事故的に経口摂取した結果、血漿、赤血球及び尿中のクロム濃度はそれぞ
3 れ2,088、631及び3,512 µg/Lであり、治療後の79日目にはそれぞれ5、129
4 及び10 µg/Lに減少した。

5 赤血球中のクロムと比較して血漿中のクロムは素早く除去され、血漿中のク
6 ロムの半減期は赤血球中のクロムと比較し、非常に短期間であったため、クロム
7 の細胞内捕集が赤血球において起きたことを示唆している (血漿中の半減期:第
8 一相 5.6 時間、第二相 191 時間、赤血球中の半減期:440 時間) (Gouille et al.
9 2012) [63]。

10
11 六価クロムを母動物へ経口投与した後の胎児へのクロムの経胎盤移行が認め
12 られている (IPCS 2013 (Saxena et al. 1990)) [3]。

13
14 マウスの母動物に重クロム酸ナトリウム(VI)を静脈内注射したところ、三塩化
15 クロム(III)より容易に胎盤を通過することが報告された (Danielsson et al. 1982)
16 [64]。

17
18 クロムは母乳を通じて乳児に移行することが報告されており、授乳中の女性
19 45名の母乳中のクロム量は、平均して0.3 µg/Lであった (Casey and Hembridge.
20 1984) [65]。この濃度は、女性が食事によってばく露されるクロムのバックグラ
21 ウンド濃度を表しているとされている (EPA 1998a) [7]。

22
23 ラットとマウスの種差に関しては、マウスの組織レベルの方が高く、おそらく
24 マウスよりもラットの赤血球の方がクロムの捕捉が高いことによると考えられ
25 る (IPCS 2013 (Kargacin et al. 1993)) [3]。

26 27 (3) 代謝

28 六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通して細胞に侵入し、アスコルビン
29 酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロ
30 ム、三価クロムに還元される (Nickens et al. 2010) [66]。

31
32 有機物の多い酸性環境下では六価クロムから三価クロムへの還元が促進され
33 る。*in vivo*では、アスコルビン酸、グルタチオン、システインの複合活性によ
34 って、95%以上の六価クロムが還元される (Zhitkovich 2011) [67]。

1 六価クロムが五価クロムへ還元される際には、酸素分子が過酸化水素に還元
2 されてフェントン様反応を介して五価クロム-NADPH 錯体と反応し、ヒドロキ
3 シルラジカルを生成する (IPCS 2013 (Shi and Dalal 1990a, 1990b, Leonard
4 et al. 2000)) [3]。

5
6 クロム酸塩の還元に関する調査では、アスコルビン酸塩は六価クロムの主な
7 生体還元剤であり、細胞内の六価クロム代謝の 90%を担っている (Salnikow and
8 Zhitkovich 2008) [59]。

9
10 三価クロムの膜透過性は低く、細胞内で六価クロムの還元により生じた三価
11 クロムは細胞内に捕捉される (Nickens et al. 2010) [66]。

12
13 細胞内において、六価クロムが三価クロムに還元される過程において DNA 及
14 びタンパク質と付加体を形成する。血中では、六価クロムは赤血球内に取り込ま
15 れ、還元され、タンパク質と結合する (IARC 2012) [4]。

16
17 *in vitro* では、アスコルビン酸塩が低濃度だと、五価クロムの形成に有利に働
18 き、より高い濃度では、もっと還元された酸化状態の三価クロムの形成に有利に
19 働く (IPCS 2013 (Liu et al. 1995)) [3]。

20
21 生物学的環境下において、三価クロムはほとんど六価クロムに酸化されない。
22 三価クロムから六価クロムへの酸化には強力な酸化剤が必要である (EFSA
23 2014) [1]。

24
25 希釈していないウシ胎仔血清の中で、0.10 mM のクロム (III) プロピオン酸
26 三核錯体 ($[\text{Cr}_3\text{O}(\text{OCOEt})_6(\text{OH}_2)_3]^+$) と 1.0 mM の過酸化水素を反応させたところ、
27 37°C の時、1 時間以内に六価クロムを生成したという報告がある (Vincent
28 2007) [68]。

30 (4) 排泄

31 消化管からはクロム化合物はほとんど吸収されないため、経口ばく露されたク
32 ロムは主に糞便として排泄される (IARC 2012) [4]。

33
34 吸収されたクロムは、主に尿中に排泄され、重クロム酸カリウム(VI)を経口投
35 与した場合のクロム排泄の半減期はヒトでは約 40 時間と推定される。髪や爪か
36 らはあまり排泄されない (IPCS 2013) [3]。

1 2 (5) PBPK モデル

3 EPA (1998a) [7]には以下の報告がある。

4 クロムのための生理学的根拠に基づくモデルが開発されたが、それには、全身
5 にわたる六価クロム及び三価クロムの吸収及び配置 (**disposition**) のスキームが
6 組み込まれている (O'Flaherty 1996) [69]。このモデルは、ラットを用いた溶
7 解性三価クロム及び六価クロムの公表済み経口及び気管内投与したキネティッ
8 ク試験の結果を参考にして較正されており、六価クロムの三価クロムへの還元
9 も含めたクロム動態の主要な特性の大部分を説明している。三価クロム及び六
10 価クロムはどちらも、肺及び胃腸管からわずかししか吸収されない。吸入ばく露の
11 場合、クロムは体循環中に吸収されるか、粘膜繊毛運動によって消化管に移送さ
12 れるかまたは肺内に滞留する。六価クロムは、肺及び消化管も含む全組織内で三
13 価クロムに還元される。三価クロム及び六価クロムはどちらも摂食状態より絶
14 食状態において消化管からより良く吸収され、また、三価クロム塩の吸収効率は、
15 三価クロム塩を作る陰イオンの性状だけでなく、動物の栄養状態に大きく依存
16 する。このモデルは、六価クロム Cr(VI)の還元は血漿内では起きないとしてい
17 る。六価クロムは、リン酸塩及び硫酸塩の陰イオン交換キャリア経路を通じて細
18 胞内に入る。三価クロムは、主としてアミノ酸やその他の有機酸、またグロブリ
19 ンのような血漿タンパクと結合して血中を移動する。三価クロムは、低分子量の
20 配位子と結合した錯体として細胞膜を通過する可能性が最も高い (Mertz 1969)
21 [70]。吸収されたクロムの多くは骨に集積する。クロムは肝臓、腎臓及び脾臓の
22 組織内にも集積する。このモデルは、クロムの吸収経路に対するバイオアクセシ
23 ビリティが、特定のクロム源の吸収と毒性を左右する、もっとも重要な要因であ
24 ることを示唆している (O'Flaherty 1996) [69]。

25
26 三価クロム及び六価クロムをラットおよびマウスに長期経口ばく露した際の
27 挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発した。ex vivoでの六価クロ
28 ムの還元研究のデータを使用し、摂食したげっ歯類の胃液中の六価クロムの還
29 元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。Thompson ら (2011、2012b)
30 と同じ試験において、慢性ばく露時にマウスでのみ観察された小腸腫瘍形成と
31 一致して、標的組織 (小腸) へのクロム輸送について明らかな種差がみられた。
32 げっ歯類において、低濃度の六価クロムばく露ではクロムの赤血球/血漿比率は
33 1 以下であるが、高濃度の六価クロムばく露 (飲水中六価クロム濃度が 60mg /
34 L 以上) ではこの比率が 1 以上であることから、六価クロムが門脈循環に入った
35 ことを示唆している。種差の存在については、クロムの肝臓/腎臓比がラットよ
36 りマウスで高かったことから示されている。全体的に、本論文の PBPK モデ

1 ルはクロムのトキシコキネティクスにおいて優れており、評価した値の 80%以
2 上で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった。組織データおよび PBPK モ
3 デル予測は、小腸における濃度勾配（十二指腸>空腸>回腸）を示し、マウス小
4 腸で標的組織用量の点で観察される腫瘍応答と関連する濃度勾配を評価するの
5 に有用である。六価クロムに対するヒト PBPK モデルと併用すると、ここに提
6 示されたげっ歯類 PBPK モデルは、低用量の六価クロムばく露に伴うヒトの潜
7 在的リスクを評価するためのトキシコキネティクス因子における種差のより強
8 固な特性を提供するはずである ([Kirman et al. 2012](#)) [71]。

9
10 ヒトにおける三価クロム及び六価クロムの挙動を解析するために、多区画
11 PBPK モデルを開発した。マウスに高用量の六価クロムを飲水投与すると小腸
12 がんがみられることから、げっ歯類及びヒトの上部消化管における六価クロム
13 のトキシコキネティクスを評価することが重要である。*ex vivo*での六価クロム
14 の還元研究のデータを使用し、ヒトの胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プ
15 ロセスとしてモデルに取り込んだ。全体的に、PBPK モデルはクロムのトキシ
16 コキネティクスにおいて優れており、三価クロム及び六価クロムにばく露され
17 たヒトの総クロムデータと一致していた（利用可能なデータの約 86%で、モデ
18 ル予測値は実測値の 3 倍以内であった）。重要な種差、トキシコキネティクスに
19 おいて飽和性を与える要因、不確実性等を説明することで、げっ歯類及びヒトの
20 PBPK モデルは、環境中における現実的な濃度にばく露されたヒト集団の健康
21 リスク評価を改善しうる、標的臓器である小腸におけるトキシコキネティクス
22 の特徴を提供することができる ([Kirman et al. 2013](#)) [72]。

23
24 [Kirman](#) ら（2012、2013）により開発されたマウス、ラット及びヒトにおけ
25 る六価クロムの PBPK モデルを、経口ばく露による消化管でのトキシコキネテ
26 ィクスの理解の向上を反映させるために改良した。改良した点は、1) 空腹時及
27 び摂食時の消化管における pH に依存した六価クロムから三価クロムへの還元
28 を示すモデル、2) NTP の発がん性試験の条件下でげっ歯類における測定をより
29 良く説明するための飲水パターンのシミュレーション、及び 3) 感受性が高い可
30 能性のあるヒト集団を特定するためのモデルのパラメータ化である。ヒトの健
31 康リスク評価の中で、重要な種差、非線形トキシコキネティクスの原因及び個人
32 差が特定及び考察された。

33 健康な成人に 0.1 mg/kg 体重/日の六価クロムを飲料水として、食事中に 3 回、
34 食間に 3 回の計 6 回に分けて摂取させるシミュレーションにおいて、六価クロ
35 ムの胃内濃度は摂食時ばく露（高 pH）よりも空腹時ばく露（低 pH）の方が高
36 いことが予測された。

1 ヒトにおける摂食時及び空腹時の六価クロムの幽門の流動量は非線形トキシ
2 コキネティクスが予測され、経口摂取量 0.01 mg/kg 体重/日未満では摂食時の
3 流動量の方が僅かに高く、0.01 mg/kg 体重/日以上では空腹時の流動量の方が高
4 いことが推定された。また、低用量で 6 回に分けて摂取させるよりも、単回で 3
5 倍の濃度で摂取させる方が流動量が高いことが推定されたが、この差は高濃度
6 (およそ 1 mg/kg 体重/日以上) ではみられなくなった。さらに、六価クロムが
7 低用量 (0.01 mg/kg 体重/日未満) の場合では、新生期は他の年齢より、胃内 pH
8 が高く、胃内通過時間が短いので、胃からの流動量が多い。一方、高用量 (0.1
9 mg/kg 体重/日以上) の場合は、どの年齢層でも胃内の六価クロムの還元はわず
10 かであり、胃内 pH の影響はほとんどない。新生期は他の年齢より相対的に (流
11 動量の分母となる) 小腸組織が大きいので、胃からの流動量が少ない。このモデ
12 ルでは、年齢の異なる六価クロム流動量から、LADD (一生涯にわたる平均六価
13 クロムの幽門流動量) を投与量の関数として推定することが可能である。

14 胃から小腸への六価クロムの移行は非線形トキシコキネティクスが予測され、
15 ヒトで 0.01 mg/kg 体重/日以上、マウス及びラットで 0.1 mg/kg 体重/日以上に
16 おいて非線形の増加がみられた。低用量 (0.01 mg/kg 体重/日未満) では還元さ
17 れずに六価クロムのまま胃から小腸へ移行する割合がヒト及びラットよりもマ
18 ウスの方が高かったが、NTP の発がん試験が行われた濃度ではヒトの移行割合
19 が最も高かった。

20 著者らは、個人差、日内変動とばく露期間など一時的要因やその組み合わせを
21 反映し、胃内での六価クロムの還元は大きく変化すること、この非線形トキシコ
22 キネティクスは、ヒトのリスク評価に外挿手段を用いること (げっ歯類の POD
23 をもとにヒト投与量を算出すること) が困難であることを示している。このよう
24 な種間差や複雑さのため、ヒトのリスク評価は PBPK モデルの枠組みの中で取
25 り扱うことが最善であるとしている (Kirman et al. 2017) [73]。

26

27 ~~Thompson ら (2014) は、NTP (2008) の用量反応データセットから、小腸~~
28 ~~障害とそれに引き続く発がんを回避する慢性経口参照用量 (Chronic Oral~~
29 ~~Reference Dose : RfD) を導出している。~~

30 ~~はじめに、マウスの PBPK モデル (Kirman et al. 2012) を用いて小腸組織~~
31 ~~(十二指腸、空腸、回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性過形成の発現を~~
32 ~~引き起こさない BMDL₀₅ を 0.84 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日~~
33 ~~とした。この値をマウスからヒトへ外挿する際に種差のうち毒性作用~~
34 ~~(pharmacodynamics) の不確実係数 (UF) として 3 を適用し、ヒトの PBPK~~
35 ~~モデル (Kirman et al. 2013) を用いてヒトでの胃からの流下量を 0.75 mg~~
36 ~~Cr(VI)/kg SI/日、小腸組織全体の取り込み量を 0.092 mg Cr(VI)/kg SI/日と算出~~

1 した。これらの値からヒト生涯平均ばく露量をそれぞれ 0.061 及び 0.059 mg
2 Cr(VI)/kg 体重/日と算出した。この 2 つの値からヒト生涯平均ばく露量を 0.06
3 mg Cr(VI)/kg 体重/日とし、個体差の UF として 10 を適用して、腫瘍形成に進
4 行する影響としてのびまん性過形成に対して RfD を 0.006 mg Cr(VI)/kg 体重/
5 日とした。この RfD は小腸での非発がん及び発がんのいずれも回避する値であ
6 り、体重を 70 kg、一日飲水量を 2 L/日とすると、飲料水濃度として 210 µg
7 Cr(VI)/L となる (Thompson et al. 2014)。

8
9 また、Thompson ら (2017a) は、改良された PBPK モデル (Kirman ら 2017)
10 を用いて、NTP (2008) の用量反応データセットから、経口参照用量 (RfD) を
11 導出している。

12 マウスの PBPK モデルを用いて小腸組織 (十二指腸、空腸、回腸) での六価
13 クロム量を推定し、びまん性上皮過形成の発現を引き起こさない BMDL₀₅ を 1.1
14 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI: small intestine) /日とした。この値をマウスからヒト
15 へ外挿する際に種差のうち toxicodynamic factor の UF として 3 を適用し、ヒ
16 トの PBPK モデルを用いて POD_{HED} を 0.020 mg Cr(VI)/kg /日と算出した。こ
17 の値に、個体差の UF として、toxicodynamic factor の 3、toxicokinetic factor
18 の 2.4 を適用して、マウスのびまん性上皮過形成の RfD を 0.003 mg Cr(VI)/kg
19 体重/日とした。今回の解析では、ラットの肝臓の慢性炎症及びマウスの肝臓の
20 組織球浸潤の RfD も同様に 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日となったが、マウスの
21 小腸腫瘍の初期重要事象であるびまん性上皮過形成の RfD を採用した。この
22 RfD は消化管での発がん影響だけでなく、非発がん影響も回避する値である
23 (Thompson et al. 2017a)。

24
【事務局より】

長谷川先生のコメント (P.57、P.61) を踏まえ、評価値 (経口参照用量) を算出して
いる Thompson ら (2014) 及び Thompson ら (2017a) については、「IV.国際機関等の評
価」の項目に移動しました。

25
26
27 ラットとマウスの胃内容物を用いた *ex vivo* 研究で、胃内での六価クロムの還
28 元速度などを測定し、PBPK のパラメータを算出した結果、マウスの小腸でが
29 んが引き起こされる濃度 (飲水濃度 20 mgCr(IV)/L) では胃内還元能を超えてい
30 ることが示唆された。

31 著者らは、リスクアセスメントにおいて標的組織のばく露量に外挿する場合
32 は、六価クロムから三価クロムへの還元能ならびにその限界を含んだ動態速度

を、PBPK モデルに取り込む必要があるとしている (Proctor et al. 2012) [74]。

(6) 体内動態のまとめ (6ページ II.食品健康影響評価に転記予定)

経口摂取した六価クロムは、三価クロムよりも多く消化管から吸収されるが、その吸収率は低い。尿中クロム排泄量から推測した吸収率は、ヒトでは六価クロム経口摂取量の1~6.9%、ラットでは六価クロム経口摂取量の2%と報告されている。経口ばく露されたクロムは主に糞便として排泄される。六価クロムの腸管吸収は胃液の関与によって抑制されると報告されており、pHが低めの空腹時よりも、pHが高めの食後の方が胃液の還元能が高く、空腹時の方が消化管からより吸収される。吸収されたクロムは、主に尿中に排泄され、重クロム酸カリウム(VI)を経口投与した場合のクロム排泄の半減期はヒトでは約40時間と推定される。髪や爪からはあまり排泄されないとされている。

六価クロムは容易に細胞膜を通過し、吸収された後にほぼ全ての組織に分布する。特に、腎臓、肝臓及び骨に高濃度に存在する。六価クロムは動物試験において経胎盤移行が認められている。

六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通して細胞に侵入し、アスコルビン酸、グルタチオン、システイン等の抗酸化物質によって五価クロム、四価クロム、三価クロムに還元される。三価クロムの膜透過性は弱く、細胞膜を通過することはできないため、三価クロムは細胞内に捕捉される。

血中では、六価クロムは赤血球内に取り込まれ、還元され、タンパク質と結合する。

なお、PBPK モデルを用いた予測では、胃から小腸への六価クロムの移行について、低用量ではヒト及びラットよりもマウスの方が還元されずに六価クロムのまま移行する割合が高く、高用量ではヒトの移行割合が最も高かったことから、胃から小腸への六価クロムの移行に種差があることが報告されている。

2. 実験動物等における影響

(1) 急性毒性

三価クロム又は六価クロム化合物にばく露したラットの経口LD₅₀は、化合物の種類及び動物の性別により異なる (ATSDR 2012) [2]。

ラットに六価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表4に示す。

表4 六価クロム化合物の単回経口投与試験におけるLD₅₀ (ラット)

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
----	------	---------------------------------------	-------------

Fischer 344 ラット (F344 ラット)	三酸化クロム	雄：29、雌：25	American Chrom and Chemicals 1989
F344 ラット	重クロム酸ナトリウム二 水和物	雄：21、雌：14	Gad et al. 1986
F344 ラット	重クロム酸ナトリウム	雄：26、雌：17	
F344 ラット	重クロム酸アンモニウム	雄：22、雌：19	
F344 ラット	クロム酸ナトリウム	雄：28、雌：13	
不明	クロム酸ストロンチウム	雄：811	Shubochkin and Pokhodzie 1980
Sprague-Dawley ラ ット(SD ラット)	クロム酸カルシウム	雄：249、雌：108	Vernot et al. 1977

(ATSDR 2012) [2]

<三価クロム>

ラットに三価クロム化合物を強制経口投与した急性毒性試験の結果を表 5 に示す。

表 5 三価クロム化合物の単回経口投与試験における LD₅₀ (ラット)

系統	試験物質	LD ₅₀ (mg Cr(VI)/kg 体重)	著者名、 発行年
不明	酢酸クロム三水和物	2,365 (雌雄不明)	Smyth et al. 1969
SD ラット	硝酸クロム九水和物	雄：200、雌 183	Vernot et al. 1977

(ATSDR 2012) [2]

(2) 亜急性毒性

①9 週間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

BALB/c マウス (雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹) に重クロム酸カリウム (VI) (0、15、50、100 又は 400 ppm (雄 0、1.1、3.5、7.4 又は 32 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.8、5.6、12 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) を 9 週間混餌投与する試験が行われた (NTP 1996a、1996b) [75, 76]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 6 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

²⁾ ATSDR 2012 による換算値。

³⁾ 原著において、有意差の記載のある所見は表中に記載し、有意差の記載のない所見は本文中に記載した。

1 肝細胞の細胞質空胞化が、対照群では 1/12 例（雌）、50 ppm 投与群では 1/6
 2 例（雄）、3/12 例（雌）、100 ppm 投与群では 2/5 例（雄）、2/12 例（雌）、400
 3 ppm 投与群では 2/6 例（雄）、4/12 例（雌）に認められた。空胞は小さく透明
 4 で、境界明瞭であることから、脂質が蓄積されていることが示唆された。

5 精巣及び精巣上体のセルトリ核についての組織学的検査及び第 X 期または
 6 第 XI 期の精細管内の細糸前期精母細胞数、ならびにクロマチン分析について
 7 検査したが、投与に関連した影響は認められなかった。

8 著者らは、15 ppm をこの試験の NOAEL としている。

9 ATSDR (2012) は、動物数が少ないこと、明白な用量-反応関係がなかった
 10 ことから、この所見に毒性学的に意義があるか否かについて確定的な結論は
 11 出せないとしている (ATSDR 2012) [2]。

12
 13 表 6 マウス 9 週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 32、雌 48)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以上 (雄 7.4、雌 12)	飲水量減少	飲水量減少
50 以上 (雄 3.5、雌 5.6)	肝細胞の細胞質空胞化	肝細胞の細胞質空胞化
15 以上 (雄 1.1、雌 1.8)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)

14
 15 ②14 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与)

16 B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)
 17 (SDD) (0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L (0、3.1、5.2、9.1、15.7
 18 又は 27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 14 週間飲水投与する試験が行われた
 19 (NTP 2007) [77]。

20 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 7 に示す。

21 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

22 投与に関連した小赤血球症がみられた。

23
 24 表 7 マウス 14 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
---------------------------------	---	---

1,000 (27.9)	—	—
500 以上 (15.7)		
250 以上 (9.1)		
125 以上 (5.2)	十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤	体重増加抑制、MCV 減少、十二指腸及び腸間膜リンパ節の組織球浸潤
62.5 以上 (3.1)	体重増加抑制、MCV 及び MCH 減少、十二指腸上皮過形成	MCH 減少、十二指腸上皮過形成

③210 日間亜急性毒性試験（マウス、飲水投与）

BDF1 マウス（雌雄、各群 5 匹）に SDD（0、5、50 又は 500 mg Cr(VI)/L（雄 0、1.65、16.5 又は 165 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、1.4、14 又は 140 mg Cr(VI)/kg 体重/日）を 210 日間飲水投与する試験が行われた（De Flora et al. 2006）。

各投与群で認められた毒性所見を表 8 に示す。

多染性赤血球の小核（MN PCE）及び正染性赤血球に対する多染性赤血球の比（PCE/NCE）に影響は認められなかった。

表 8 マウス 210 日間亜急性毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
500 (雄 165、雌 140)	体重増加抑制	—
50 以上（雌）、50 以下（雄） (雄 16.5、雌 14)	(毒性所見なし)	体重増加抑制
5 (雄 1.65、雌 1.4)		(毒性所見なし)

【圓藤先生、吉田先生コメント】

210 日間試験は亜急性ではない。

【事務局より】

ご指摘の点につきまして、「食品の安全性に関する用語集（第 5.1 版）（食品安全委員会）」を確認しましたところ、亜急性毒性については「比較的短期間（通常 1 か月から 3 か月程度）の反復投与によって生じる毒性のこと」、慢性毒性については「長期間（通常 6 か月以上）の反復投与によって生じる毒性のこと」と記載されておりましたので、慢性毒性試験として、(3) 慢性毒性及び発がん性の項目に移動しました。

また、⑩22 週間試験及び⑪1 年間試験につきましても、同様に移動しました。

③④20 日間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

アルビノラット（雄、各群 10 匹）にクロム酸カリウム(VI) (0, 0.05 g/kg 体重/日 (0, 13.5 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾)) を 20 日間強制経口投与する試験が行われた (Kumar and Rana 1982, Kumar et al. 1985) [78, 79]。

投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 89 に示す。

表 89 ラット 20 日間亜急性毒性試験

投与群 g/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.05 (13.5)	体重減少、肝臓及び腎臓の脂質の蓄積上昇、肝臓酵素（アルカリホスファターゼ、酸性ホスファターゼ、グルコース-6-ホスファターゼ及びコリンエステラーゼ）低下

④⑤28 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雄、各群 5 匹）にクロム酸ナトリウム(VI) (0, 0.07 又は 0.7 g/L (0, 4.8 又は 48 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾)) を 28 日間飲水投与する試験が行われた (Diaz-Mayans et al. 1986) [80]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 910 に示す。

表 910 ラット 28 日間亜急性毒性試験

投与群 g/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
0.7 (48)	尿量減少、運動能の低下
0.07 (4.8)	(毒性所見なし)

⁴⁾ EFSA 2014 による換算値。

1
2 **⑤⑥30 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）**

3 Wistar ラット（雄、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 500 ppm
4 (0 又は 73 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) を 30 日間飲水投与する試験が行われ
5 た (Quinteros et al.2007) [81]。

6 投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 1011 に示す。

7
8 **表 1011 ラット 30 日間亜急性毒性試験**

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
500 (73)	血清プロラクチン減少

9
10 **⑥⑦9 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）**

11 SD ラット（雄、各群 24 匹、雌、各群 48 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、
12 15、50、100 又は 400 ppm (雄 100 ppm=2.1、400 ppm=8.4 mg Cr(VI)/kg 体
13 重/日、雌 100 ppm=2.5、400 ppm=9.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) を 9 週間混
14 餌投与する試験が行われた (NTP 1996c) [82]。

15 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 1112 に示す。

16 投与に関連した体重、飲水量及び臓器重量の変化、顕微鏡所見等はみられな
17 かった。

18 著者らは、本試験におけるラットでの MCV 及び MCH の変化の程度は大き
19 くなく、その傾向は BALB/c マウスを用いた試験の結果と同じく骨髄/赤血
20 球反応の可能性を示唆するものと評価している。

21 著者らは、100 ppm がこの試験の NOAEL であるとしている。

22
23 **表 1112 ラット 9 週間亜急性毒性試験**

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
400 (雄 8.4、雌 9.8)	MCV 及び MCH の減少	MCV 及び MCH の減少
100 以下 (雄 2.1、雌 2.5)	(毒性所見なし)	(毒性所見なし)
50		
15		

1
2 ⑦⑧10 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

3 Wistar ラット（雄、投与群 19 匹、対照群 9 匹）にクロム（0 又は 20 ppm
4（0 又は 3.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾）を 10 週間飲水投与する試験が行われ
5 た（Rafael et al. 2007） [83]。

6 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 1213に示す。

7 肝細胞のアポトーシスがみられた。

8
9 表 1213 ラット 10 週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
20 (3.7)	ALT 増加、血清グルコース増加

10
11 ⑧⑨14 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

12 F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）に SDD（0、62.5、125、250、500 又
13 は 1,000 mg/L（雄 0、1.7、3.1、5.9、11.1 又は 20.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、
14 雌 0、1.7、3.5、6.3、11.5 又は 21.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）を 14 週間飲
15 水投与する試験が行われた（NTP 2007） [77]。

16 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 1314に示す。

17 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

18 投与に関連した小赤血球症及び貧血がみられた。貧血症状は投与 23 日目が
19 最も重度でありその後改善した。

20
21 表 1314 ラット 14 週間亜急性毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
1,000 (雄 20.9、雌 21.3)	脾臓リンパ節の拡張及び過形成、腺胃の潰瘍、過形成及び化生	体重増加抑制、肝臓の慢性的炎症、脾臓リンパ節の拡張、過形成及び組織球浸潤、腺胃の潰瘍、過形成及び化生、骨髓過形成
500 以上 (雄 11.1、雌 11.5)	体重増加抑制	—
250 以上 (雄 5.9、雌 6.3)	MCHC 増加 ^{*1} 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇 [*]	赤血球減少 ^{*1} 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇 ^{*2}

	2、脾臓リンパ節組織球浸潤	
125 以上 (雄 3.1、雌 3.5)	赤血球減少 ^{※1} 、有核赤血球増加 ^{※1} 、十二指腸の組織球浸潤	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少 ^{※1} 、MCHC 及び血小板の増加 ^{※1} 、肝臓、十二指腸の組織球浸潤
62.5 以上 (雄 1.7、雌 1.7)	ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCV の減少 ^{※1} 、血小板増加 ^{※1}	MCH 減少 ^{※2}

※1 投与 23 日目

※2 投与 14 週間目

⑩22 週間亜急性毒性試験 (ラット、飲水投与)

Wistar ラット (雄、各群 5~6 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、25 ppm (0、0.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日[※])) を 22 週間飲水投与する試験が行われた (Acharya et al. 2001)。

投与群で認められた毒性所見[※]を表 15 に示す。

肝臓及び腎臓の病理組織学的変化 (肝臓: 肝小葉辺縁域の肝細胞空胞変性・壊死、類洞腔の拡張、腎臓: 糸球体の空胞化、ボーマン囊の基底膜変性、腎尿細管上皮の変性) がみられた。

表 15 ラット 22 週間亜急性毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
25 (0.8)	ALT 及び AST の増加

⑪1 年間亜急性毒性試験 (ラット、飲水投与)

SD ラット (雌雄、各投与群 8 匹、対照群 10 匹) にクロム酸カリウム(VI) (0、0.45、2.2、4.5、7.7 又は 11 ppm) を 1 年間飲水投与する試験が行われた。また、ラット (雄、各群 12 匹、雌、各群 9 匹) に蒸留水、クロム酸カリウム(VI) (25 ppm (3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日[※])) または、塩化クロム(III) (25 ppm (3.6 mg Cr(III)/kg 体重/日[※])) を 1 年間飲水投与した (MacKenzie et al. 1958)。

1 つ目の試験では、いずれの投与群でも、体重増加量及び摂餌量に影響は認められず、また、血液所見または病理組織学的所見に投与に起因する明らかな

1 変化は認められなかった。5 ppm 以上の投与群で、組織内クロム濃度が突然
2 上昇した。2 つ目の試験において、六価クロム投与群のクロムの組織内濃度は、
3 三価クロム投与群の約 9 倍上昇した。いずれの群においても、病理組織学的
4 変化は認められなかった。

5 著者らは、明らかな病理的变化が発生する前に、組織にかなりの量のクロム
6 が蓄積される可能性があると考えしている。

7
【事務局より】

8
9
10 上述の 2 報については、De Flora ら (2006) と同様、慢性毒性試験として、(3) 慢性
11 毒性及び発がん性の項目に移動しました。

12
13
14 <三価クロム>

15 ⑨⑫3 か月間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

16 B6C3F1 マウス (雌雄、各群 10 匹) にピコリン酸クロム一水和物(III) (CPM)
17 (0、80、240、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料 (雄 : 0、2、6.2、54、273、
18 1,419 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌 : 0、1.7、4.9、44、212、1,090 mg Cr(III)/kg
19 体重/日⁴⁾) を 3 か月間混餌投与する試験が行われた (NTP 2010) [84]。

20 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

21 雌雄の生殖器重量、雄の精子パラメータに変化はみられなかった。雌の 212
22 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群に性周期の延長がみられたが、これはサンプリング
23 バイアスによる結果と考えられたことから毒性学的に意義のある所見とは
24 みなさなかった。

25 ⑩⑬3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

26 F344/N ラット (雌雄、各群 10 匹) に CPM (0、80、240、2,000、10,000、
27 50,000 mg/kg 飼料 (雄 : 0、0.8、2.4、19.1、95.4、506 mg Cr(III)/kg 体重/
28 日、雌 : 0、0.7、2.4、19.1、93、507 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾) を 3 か月間
29 混餌投与する試験が行われた (NTP 2010) [84]。

30 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

31 血液学的及び生化学的な変化が散発的にみられたが、全ての変化は生理的な
32 正常範囲に収まっていた。

雌雄の生殖器重量、雄の精子パラメータ、雌の性周期に変化はみられなかつ
た。

1 (3) 慢性毒性及び発がん性

2 ①210 日間慢性毒性試験 (マウス、飲水投与)

3 BDF1 マウス(雌雄、各群 5 匹)に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (SDD)
4 (0、5、50 又は 500 mg Cr(VI)/L (雄 0、1.65、16.5 又は 165 mg Cr(VI)/kg
5 体重/日、雌 0、1.4、14 又は 140 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 210 日間飲水投
6 与する試験が行われた (De Flora et al. 2006) [85]。

7 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 14 に示す。

8 多染性赤血球の小核 (MN PCE) 及び正染性赤血球に対する多染性赤血球
9 の比 (PCE/NCE) に影響は認められなかった。

10
11 表 14 マウス 210 日間慢性毒性試験

<u>投与群 mg/L</u> <u>(mg Cr(VI)/kg 体重/日)</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>
<u>500</u> <u>(雄 165、雌 140)</u>	<u>体重増加抑制</u>	<u>—</u>
<u>50 以上 (雌)、50 以下 (雄)</u> <u>(雄 16.5、雌 14)</u>	<u>(毒性所見なし)</u>	<u>体重増加抑制</u>
<u>5</u> <u>(雄 1.65、雌 1.4)</u>		<u>(毒性所見なし)</u>

12
13 ②④2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、飲水投与)

14 B6C3F1 マウス (雌雄、各群 50 匹) に SDD (雄 0、14.3、28.6、85.7 又は
15 257.4 mg/L、雌 0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L (雄 0、5、10、30 又は 90
16 mg Cr(VI)/L、雌 0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L (雄 0、0.38、0.91、2.4 又
17 は 5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、0.38、1.4、3.1 又は 8.7 mg Cr(VI)/kg 体
18 重/日⁴⁾)) を 2 年間飲水投与する試験が行われた (NTP 2008) [86]。

19 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 ~~15~~16 に示す。

20 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

21 高用量の雌雄マウスに飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

22 雌マウスのみに行われた血液検査⁵⁾ において、投与 22 日目の 14.3 mg/L 以
23 上投与群に、MCV 及び MCH の減少、白血球及びリンパ球の増加がみられた。
24 MCV 及び MCH は、12 か月時では 57.3 mg/L 以下投与群においては影響が
25 みられなくなっていた。また、白血球及びリンパ球は、12 か月時ではいずれ
26 の投与群においても影響がみられなくなっていた。

5) 血液検査のデータは試験開始 12 か月目までしか示されていない。

1

2

表 1516 マウス 2 年間慢性毒性/発がん性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雌 8.7)		空腸のびまん性上皮過形成、 空腸の組織球浸潤、 十二指腸癌、空腸腺腫、小腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 癌
257.4 (雄 5.9)	十二指腸腺腫、小腸 (十二 指腸、空腸又は回腸) 腺腫、 小腸 (十二指腸、空腸又は 回腸) 癌	
172 以上 (雌 3.1)		十二指腸の組織球浸潤、脾臓 リンパ節の組織球浸潤、 十二指腸腺腫、小腸 (十二指 腸、空腸又は回腸) 腺腫、小 腸 (十二指腸、空腸又は回腸) 腺腫/癌
85.7 以上 (雄 2.4)	十二指腸の組織球浸潤、脾 臓リンパ節の組織球浸潤、 脾臓の腺房細胞質変性、 小腸 (十二指腸、空腸又は 回腸) 腺腫/癌	
57.3 以上 (雌 1.4)		—
28.6 以上 (雄 0.91)	—	
14.3 以上 (雄 0.38、雌 0.38)	十二指腸のびまん性上皮 過形成、腸間膜リンパ節の 組織球浸潤	十二指腸のびまん性上皮過 形成、肝臓の組織球浸潤、腸 間膜リンパ節の組織球浸潤、 脾臓の腺房細胞質変性

3

4

③880 日間発がん性試験 (マウス、飲水投与)

5

NMRI マウスにクロム酸カリウム(VI) (0、1 mg/日 (0、9 mg Cr(VI)/kg 体
重/日²⁾) を界面活性剤 (3%) とともに 3 世代にわたり 880 日間飲水投与す

6

1 る試験が行われた。

2 投与群の雌 66 匹中 2 匹に前胃癌が、また、雌 66 匹中 9 匹、雄 35 匹中 1 匹
3 に良性腫瘍（前胃乳頭腫又は角化症）がみられた。良性及び悪性腫瘍の合計 12
4 匹のうち、9 匹は 1 世代目の親動物にみられた。界面活性剤のみを投与した対
5 照群でも前胃乳頭腫が認められたが（雌 79 匹中 2 匹、雄 47 匹中 3 匹）、前胃
6 癌は認められなかった。投与群の前胃腫瘍の発生率は対照群と比較して有意で
7 なかった。同様のプロトコルでクロム酸カリウム(VI)及び 3,4-benzopyrene の
8 両方を同時投与したところ、クロム酸カリウム(VI)は 3,4-benzopyrene の発が
9 ん性を増強しなかった（ATSDR 2012、Borneff et al. 1968） [2, 87]。

10 ATSDR（2012）は、Borneff ら（1968）は発がん性の証拠は不確かである
11 としたが、フィッシャーの直接確率検定（Fisher's exact test）を用いてこれ
12 らのデータを統計解析した結果、前胃の腺腫/癌（ $p=0.0067$ ）及び腺腫（ $p=0.027$ ）
13 の発生頻度の有意な増加がみられたとしている（ATSDR 2012） [2]。

14 15 ④22 週間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

16 Wistar ラット（雄、各群 5～6 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、25 ppm
17 （0、0.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）を 22 週間飲水投与する試験が行われた
18 （Acharya et al. 2001） [88]。

19 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 16 に示す。

20 肝臓及び腎臓の病理組織学的変化（肝臓：肝小葉辺縁域の肝細胞空胞変性・
21 壊死、類洞腔の拡張、腎臓：糸球体の空胞化、ボーマン囊の基底膜変性、腎尿
22 細管上皮の変性）がみられた。

23
24 表 16 ラット 22 週間慢性毒性試験

<u>投与群 ppm</u> <u>(mg Cr(VI)/kg 体重/日)</u>	<u>雄</u>
<u>25</u> <u>(0.8)</u>	<u>ALT 及び AST の増加</u>

25 26 ⑤1 年間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

27 SD ラット（雌雄、各投与群 8 匹、対照群 10 匹）にクロム酸カリウム(VI)
28 （0、0.45、2.2、4.5、7.7 又は 11 ppm）を 1 年間飲水投与する試験が行われ
29 た。また、ラット（雄、各群 12 匹、雌、各群 9 匹）に蒸留水、クロム酸カリ
30 ウム(VI)（25 ppm (3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾）または、塩化クロム(III)（25
31 ppm (3.6 mg Cr(III)/kg 体重/日²⁾）を 1 年間飲水投与した（MacKenzie et
32 al. 1958） [89]。

1 1つ目の試験では、いずれの投与群でも、体重増加量及び摂餌量に影響は認
 2 められず、また、血液所見または病理組織学的所見に投与に起因する明らかな
 3 変化は認められなかった。5 ppm 以上の投与群で、組織内クロム濃度が突然
 4 上昇した。2つ目の試験において、六価クロム投与群のクロムの組織内濃度は、
 5 三価クロム投与群の約 9 倍上昇した。いずれの群においても、病理組織学的
 6 変化は認められなかった。

7 著者らは、明らかな病理的变化が発生する前に、組織にかなりの量のクロム
 8 が蓄積される可能性がある」と考察している。

9
 10 **⑥②2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、飲水投与）**

11 F344/N ラット（雌雄、各群 50 匹）に SDD（0、14.3、57.3、172 又は 516
 12 mg/L（0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L（雄 0、0.21、0.77、2.1 又は 5.9 mg
 13 Cr(VI)/kg 体重/日、雌 0、0.24、0.94、2.4 又は 7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）
 14 を 2 年間飲水投与する試験が行われた（NTP 2008）[86]。

15 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 17 に示す。

16 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

17 最高用量の雌雄ラットに飲水量の減少に伴う体重増加抑制がみられた。

18 雄ラットのみに行われた血液検査⁵⁾において、投与 22 日目の 57.3 mg/L 以
 19 上投与群にヘモグロビン、MCV 及び MCH の減少、172 mg/L 以上投与群に
 20 ヘマトクリット減少及び血小板増加がみられた。12 か月時では、MCH は 14.3
 21 mg/L 投与群、MCV は 57.3 mg/L 以下投与群、及びヘモグロビンは 172 mg/L
 22 以下投与群においては影響がみられなくなっていた。また、ヘマトクリットは、
 23 12 か月時ではいずれの投与群においても影響がみられなくなっていた。

24
 25 **表 17 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験**

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄	雌
516 (雄 5.9、雌 7.0)	肝臓の組織球浸潤、 口腔粘膜扁平上皮細胞癌、 口腔粘膜/舌扁平上皮細胞 癌、口腔粘膜/舌扁平上皮細 胞乳頭腫/癌	腸間膜の出血、口腔粘膜扁平 上皮細胞癌、口腔粘膜/舌扁平 上皮細胞乳頭腫/癌
172 以上 (雄 2.1、雌 2.4)	—	十二指腸の組織球浸潤、腸間 膜リンパ節組織球浸潤
57.3 以上 (雄 0.77、雌 0.94)	十二指腸の組織球浸潤、腸 間膜リンパ節の組織球浸	肝臓の組織球浸潤及び脂肪化

	潤、腸間膜の出血	
14.3 以上 (雄 0.21、雌 0.24)	(毒性所見なし)	肝臓の慢性的炎症

1
2 Stern (2010) は、NTP の試験結果からスロープファクターを算出してい
3 る。雄マウスの小腸腫瘍をエンドポイントとし、 $BMDL_{10}$ 1.18 mg Cr(VI)/kg
4 /日を POD とした。 10^{-6} 発がんリスクでの動物投与量を $1.17 \sim 1.73 \times 10^{-5}$ mg
5 Cr(VI)/体重 kg/日と計算し、種差外挿には体重に基づく補正によりヒト投与量
6 に変換した。

7 ヒト投与量 (HED) = (動物体重 (0.05 kg) /ヒト体重 (70 kg))^{0.25} × 動物
8 投与量の計算式から、 10^{-6} 発がんリスクでのヒト投与量は $1.91 \sim 2.83 \times 10^{-6}$
9 mg Cr(VI)/体重 kg/日となり、スロープファクターは 0.35 ~ 0.52 (mg/体重 kg
10 /日) となった。このうち、 10^{-6} 発がんリスクでのヒト投与量 1.9×10^{-6} mg
11 Cr(VI)/体重 kg/日を採用し、スロープファクターを 0.5 (mg Cr(VI)/体重 kg/
12 日) とした (Stern 2010)。

13
【長谷川先生コメント】

Stern 2010 は評価値算出の報告です。評価方法等を検討・報告については適切な別の
場所に移動することを検討してください。

【事務局より】

評価値算出の報告につきましては、「IV.国際機関等の評価」の項目に移動しました。

14
15
16 Stout ら (2009) は、六価クロムを 2 年間飲水投与した NTP の試験は、六
17 価クロムを経口ばく露したマウス及びラットに明らかな発がん性を示したと
18 し、血液学、組織学及び組織分布データは、六価クロムがマウス及びラットの
19 全身に分配した証拠になるとしている (Stout et al. 2009)。

20
21 Witt ら (2013) は、NTP の試験において、三価クロムを混餌投与した試験
22 と比較して、六価クロムを投与した試験での組織中のクロム濃度が高かったこ
23 とから、一部の六価クロムは胃内還元を逃れ、全身に分布したとしている (Witt
24 et al. 2013)。

25
【事務局より】

上述の Stout ら (2009) 及び Witt ら (2013) は、体内動態に係る知見でしたので、

「1. 体内動態」の項目に移動しました。

NTP (2008) の研究に関連した知見を以下に示す。

a. 90 日間飲水投与試験 (マウス)

NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、B6C3F1 マウス (雌、各群 5~20 匹) に SDD (0、0.3、4、14、60、170 又は 520 mg/L (0、0.024、0.32、1.1、4.6、11.6 又は 31.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 90 日間飲水投与する試験が行われた (Thompson et al. 2011)。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 18 に示す。

どの投与群の十二指腸及び口腔においても DNA 酸化損傷の指標となる 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) の増加はみられなかった。

著者らは、飲料水中の六価クロムがマウスの小腸に酸化ストレス、絨毛細胞毒性、陰窩過形成を起し、それがマウスの小腸発がんの作用機序 (MOA) である可能性を示唆している。

表 18 マウス 90 日間毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520 (31.1)	十二指腸及び空腸の絨毛萎縮、十二指腸のアポトーシス
170 以上 (11.6)	十二指腸及び空腸の陰窩過形成及び絨毛固有層組織球浸潤、血漿の還元型グルタチオン (GSH) と酸化型グルタチオン (GSSG) の比 (GSH/GSSG) 低下
60 以上 (4.6)	十二指腸及び空腸の絨毛細胞質空胞化、口腔、腺胃、空腸及び回腸の総クロム濃度増加
14 以上 (1.1)	十二指腸及び空腸の GSH/GSSG 低下、十二指腸の総クロム濃度増加
4 以上 (0.32)	十二指腸のタンパク質カルボニル増加
0.3 (0.024)	(毒性所見なし)

Thompson ら (2011) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下に示す。

1
2 Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸の絨毛及び陰窩を病
3 理組織学的及び遺伝学的に解析した。また、十二指腸上皮での感受性の高い
4 腫瘍関連変異 (特に *in vivo* K-Ras コドン 12GAT 変異) の誘導を Allele-
5 competitive blocker PCR を用いて検討した。

6 絨毛における細胞毒性は明らかで、細胞配列の崩壊、落屑、核異型及び鈍
7 化がみられた。91 日目に解析した 60 mg/L 以上投与群において主に絨毛先
8 端での異常核が有意に増加し、170 mg/L 以上投与群において小核が増加し
9 た。しかし、陰窩部分では、細胞分裂及びアポトーシス指標、あるいは異常
10 核の形成に用量依存的な影響はみられず、これは六価クロムによる細胞毒性
11 が絨毛に限定されていることを示している。六価クロムは、陰窩部分の増加
12 や陰窩腸上皮細胞の増加によって証明されるように、十二指腸陰窩での用量
13 依存性細胞分裂反応を引き起こした。対照群での自然の K-Ras コドン 12
14 GAT 変異は期待値よりも高かったが、六価クロムの投与に関連した K-Ras
15 コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかった。用量依存的な K-Ras 変異頻
16 度の増加、小核形成、細胞分裂及びアポトーシス指標の変化を伴わず、K-Ras
17 変異頻度がバックグラウンドレベルで高く、用量依存的陰窩腸上皮細胞増殖
18 の増加がみられたことは、陰窩部分に遺伝毒性がないことと一致し、また
19 MOA は持続する再生性細胞増殖の結果として、がん形成における後半に起
20 こった変異の蓄積が関与していることとも一致している (O'Brien et al.
21 2013)。

22
23 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡を用い
24 て十二指腸の絨毛及び陰窩のクロム量を調査し、 γ -H2AX 免疫染色法を用
25 いて DNA 損傷を調査した。

26 雌マウスの 180 mg Cr(VI)/L 投与群に十二指腸の絨毛鈍化及び陰窩過形
27 成がみられた。陰窩過形成の証拠として、陰窩腸上皮細胞数が 1.5 倍になり、
28 陰窩部分が最大で 2 倍に延長していた。 γ -H2AX 免疫染色は絨毛で増加し
29 たが、陰窩部分では変化はみられなかった。蛍光 X 線分析顕微鏡では陰窩部
30 分より絨毛で Cr 濃度が 30 倍以上高く、陰窩部分の平均 Cr 濃度はバックダ
31 ラウンドより僅かに高いだけだった。絨毛では高濃度の Cr の存在と γ -
32 H2AX 免疫染色の増加にもかかわらず、形質転換を示す異常巣はみられな
33 かった。

34 著者らは、この結果から小腸発がんの MOA は小腸幹細胞における Cr と
35 DNA との直接反応ではなく、むしろ小腸絨毛の慢性的障害と陰窩過形成が
36 関与した非変異原性メカニズムであることを示唆している (Thompson et al.

1 2015a)。

2
3 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡、 γ -H2AX
4 免疫染色法を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩を調査した。また、シクロホス
5 ファミドを小核誘発の陽性対照とした。

6 21 及び 180 mg Cr(VI)/L で陰窩腸上皮細胞数が増加したが、小核及び γ -
7 H2AX 免疫染色は増加しなかった。反対にシクロホスファミド処理で陰窩小
8 核及び γ -H2AX 免疫染色が定量的に増加した。蛍光 X 線分析顕微鏡で十二
9 指腸絨毛に強い Cr 蛍光が認められたが、陰窩部分には認められなかった。

10 著者らは、六価クロムは小腸幹細胞のある場所で陰窩に影響を与えず、慢
11 性的な絨毛障害が代償的な陰窩腸上皮細胞の過形成を起こしたことを示し
12 ている (Thompson et al. 2015b)。

13
14 Thompson ら (2011) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子発
15 現変動を解析した結果、検出された発現変動遺伝子の機能は、酸化ストレス、
16 細胞周期、脂質代謝、免疫反応であり、それらの機能は対応する飲料水中の
17 SDD 濃度において報告されている酸化還元状態の変化及び病理組織学的変
18 化と一致していた。また、今回の解析データは、酸化ストレスと細胞毒性を
19 初期重要事象として捉えている MOA と一致している。

20 著者らは、六価クロムの慢性経口ばく露による発がん機構は、慢性的な組
21 織障害性と代償的な上皮細胞増殖が必要であることを示唆している (Kopee
22 et al. 2012a)。

23
24 Thompson ら (2011) と同じ試験で六価クロムによって誘発されたマウス
25 十二指腸の遺伝子発現パターンを 4 種の変異原性肝発がん性物質 (2-ニトロ
26 フルオレン、ジメチルニトロソアミン、4-(メチルニトロソアミノ)-1-(3-
27 ピリジル)-1-ブタノン、アフラトキシン B₁) 及び 4 つの非変異原性肝発がん
28 性物質 (メタピリレン、ジエチルスチルベストール、Wy-14643、ピペ
29 ロニルブトキシド) によって誘発されたラット肝遺伝子発現パターンと比較
30 した結果、六価クロム遺伝子応答は変異原性肝発がん性物質のパターンとは
31 異なり、非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似していた。

32 著者らは、この結果は非変異原性 MOA を支持している他の腸に関するデ
33 ータと一致しているとしている (Thompson et al. 2012a)。

34
35 Haney (2015) は、六価クロムの発がん性について、非線形閾値無し of 低
36 用量外挿アプローチと、非線形閾値有りのアプローチについてよって検証を

1 行っており、非線形閾値有りのアプローチから非発がん及び発がんを回避す
2 る慢性経口参照用量 (RfD) を算出している。マウスの 90 日間飲水投与試
3 験における、各投与群の十二指腸あたりの六価クロム濃度 (Kirman ら
4 (2012)、Thompson ら (2011b)) と NTP (2008) の雌マウスの十二指腸
5 のびまん性上皮過形成の発生数をもとに BMD 及び BMDL を算出し、フィ
6 ットしたモデル (log-logistic、Dichotomous-hill) の BMDL₁₀ の平均値 1.39
7 mg/kg 十二指腸を RfD 算出のための POD とした。この値を Hill Model の
8 式を用いてマウスの経口投与量の POD に換算し (0.31 mg/kg 体重/日)、
9 UF100 (種差 10、個体差 10) で除し、RfD 0.0031 mg/kg 体重/日を算出し
10 た (Haney 2015)。

11 **【長谷川先生コメント】**

Haney 2015 も評価値算出の報告です。評価方法等を検討・報告については適切な別の
場所に移動することを検討してください。

【事務局より】

評価値算出の報告につきましては、「IV.国際機関等の評価」の項目に移動しました。

12
13
14 **b. 90 日間飲水投与試験 (ラット)**

15 NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、F344/N ラ
16 ット (雌、各群 5~15 匹) に SDD (0、0.3、4、60、170 又は 520 mg/L (0、
17 0.02、0.2、3.6、8.7 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 90 日間飲水投与
18 する試験が行われた (Thompson et al. 2012b)。

19 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 19 に示す。

20 今回のラットの試験結果と Thompson ら (2011) のマウスの試験結果を
21 比較した結果、ラットとマウスの口腔粘膜中のクロム濃度はほぼ同等であっ
22 た。いずれの種でも十二指腸及び口腔の 8-OHdG の増加はみられず、還元
23 型グルタチオン値は十二指腸で上昇し、空腸で減少した。また、十二指腸の
24 組織球浸潤がみられた。GSH/GSSG はラットでは十二指腸では低下せず、
25 マウスでは口腔では低下しなかった。

26 著者らは、六価クロムばく露によるげっ歯類の消化管発がんは酸化ストレ
27 スが関与していると考えられるが、他の要因による可能性も考えられるとし
28 ている。

29
30 **表 19 ラット 90 日間毒性試験**

投与群—mg/L —(mg Cr(VI)/kg 体重/日)—	雌
520— —(24)—	回腸の総クロム濃度増加
170 以上 —(8.7)—	十二指腸のアポトーシス及び陰窩過形成、空腸の絨毛組織球浸潤、血漿の GSH/GSSG 低下、腺胃の総クロム濃度増加
60 以上 —(3.6)—	十二指腸の絨毛組織球浸潤、口腔及び空腸の GSH/GSSG 低下、口腔、十二指腸及び空腸の総クロム濃度増加
4 以下 —(0.2)—	—(毒性所見なし)—
0.3 —(0.02)—	

1
2 Thompson ら (2012b) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下に
3 示す。

4
5 Thompson ら (2012b) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子
6 発現変動を解析した結果、発現変動遺伝子は酸化ストレス、細胞周期、細胞
7 死、免疫反応に関連する遺伝子であり、これらは報告にある SDD による酸
8 化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。マウスの結果
9 —(Kopece et al. 2012a) と比較した結果、ばく露 91 日目にラットの十二指腸
10 でみられた発現変動遺伝子はマウスの半分以下であり、SDD 濃度 170 mg/L
11 以上でばく露したラットの組織中のクロム蓄積量もマウスの約半分であっ
12 た。

13 著者らは、ラットとマウスの遺伝子発現変動の差異は、クロムの組織蓄積
14 量の差と相関し、これらが腸腫瘍形成の有無を決定づける一因となると考え
15 られるとしている (Kopece et al. 2012b)。

16
17 六価クロムはげっ歯類に小球性貧血を起こす。Fe²⁺のみが十二指腸を移行
18 すると考えると、高濃度の六価クロムは小腸管腔内で Fe²⁺を Fe³⁺に酸化し、
19 鉄の吸収を妨害すると考えられる。Thompson ら (2011、2012b) と同じ試
20 験において、十二指腸、肝臓、血清、骨髄の鉄濃度が用量依存的に減少した。
21 十二指腸の遺伝子発現解析では鉄欠乏と一致した反応性を示し、二価金属輸
22 送体 1 (DMT1 (遺伝子: *Slc11a2*)) 及びトランスフェリン受容体 1 (TFR1
23 —(遺伝子: *Tfr1*)) が有意に誘導された。また、クロム濃度 20 mg Cr(VI)/L
24 以上ではラットのクロムの赤血球/血漿比率が増加した。これは還元能が飽

1 ~~和し、六価クロムが赤血球へ吸収されていることを示している。~~

2 ~~著者らは、これらのデータは高濃度の六価クロムが鉄の吸収を制限し、鉄~~
3 ~~の恒常性を変えることを示唆しているとし、最近の慢性及び亜慢性試験で高~~
4 ~~用量の六価クロムばく露においてみられた影響は部分的に鉄の欠乏と恒常~~
5 ~~性の破壊の可能性と説明できるとしている (Suh et al. 2014)。~~

6
7 ~~Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験で口腔粘膜における転写物プロ~~
8 ~~ファイルをゲノムワイドマイクロアレイ分析で調査した結果、両方の動物の~~
9 ~~口腔粘膜における転写反応は無視できるものであった。ラット及びマウスの~~
10 ~~口腔粘膜における遺伝子変化の総数と同じ研究の動物の十二指腸における~~
11 ~~応答を比較すると、組織クロム濃度に応じて、組織および種間で顕著な用量~~
12 ~~反応一致を示した。口腔粘膜における低クロムレベルおよび無視できる転写~~
13 ~~応答は、組織病変が存在しないことと一致している (Thompson et al.~~
14 ~~2016a)。~~

15
16 ~~NTP (2008) 及び Thompson ら (2011、2012b) の同じ試験における一~~
17 ~~貫性 (因果関係の重要なヒル基準) が評価された。二人の獣医の病理専門家~~
18 ~~が4つの13週間反復投与試験でのラットとマウスの十二指腸障害を統一し~~
19 ~~た方法で疾病分類した。4つの試験では同様の非腫瘍性小腸障害がみられた~~
20 ~~が、発生頻度及び重症度はラットよりマウスの方が強かった。~~

21 ~~著者らは、この結果は試験と動物種が共通しており、小腸病理の標準的基~~
22 ~~準の重要性を指摘するものであり、非腫瘍性障害の程度の違いはそれぞれの~~
23 ~~特異的な腫瘍反応に関連しているようであるとしている (Cullen et al.~~
24 ~~2016)。~~

25 26 ~~e. 28日間飲水投与試験 (トランスジェニックラット)~~

27 ~~NTP (2008) で行われた試験で口腔腫瘍がみられた用量の SDD (180 mg~~
28 ~~Cr(VI)/L) を雄 Big Blue® TgF344 ラットに28日間飲水投与し、遺伝毒性~~
29 ~~陽性の経口発がん物質である4-ニトロキノリン-1-オキシド (4NQO) を陽性~~
30 ~~対照としてeH導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。隣接口蓋の内側歯肉~~
31 ~~と隣接頬組織の外側歯肉において、4NQO は突然変異頻度が上昇したが、~~
32 ~~SDD は突然変異頻度が上昇しなかった。~~

33 ~~著者らは、これらのデータはヒトがばく露されている濃度の18万倍の六~~
34 ~~価クロムであっても歯肉表皮に突然変異の増加がないことを示しており、六~~
35 ~~価クロムのラット口腔でのメカニズムは突然変異に基づくものではないこ~~
36 ~~とを示唆している (Thompson et al. 2015e)。~~

1
2
3
4
5
6
7
8
9

~~Thompson ら(2015e)と同じ Big Blue® TgF344 ラットの試験において、NTP (2008) の試験で発がん性を示さなかった十二指腸での c-H 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。N-エチル-N-ニトロソウレア (ENU) を陽性対照とした。十二指腸でのクロム濃度は増加したが、突然変異頻度は上昇しなかった。ENU は突然変異頻度を 24 倍上昇させた。~~

~~著者らは、変異原性が六価クロムで誘発される小腸発がんの初期事象ではないことを示したとしている (Thompson et al. 2017b)。~~

【増村先生コメント】

この試験（「c. 28 日間飲水投与試験（トランスジェニックラット）」）は遺伝毒性試験なので、遺伝毒性パートに記載してください。

【長谷川先生コメント】

Thompson らのメカニズム報告は 20 報程度あり、そのうち実験を伴っているが一般的な毒性試験ではなく、メカニズム解明の研究であることから、本評価書にどのように反映するのが適切であるかについては悩ましいところです。

増村先生はトランスジェニックの実験のみを遺伝毒性の項に移動していますが、実際は Thompson らの殆どの報告が遺伝毒性を否定するものです。

評価書の中でどのように配置するかが問題です。一般毒性試験に相当するものはそれぞれの位置に置き、それとは別に発がんメカニズムの項を作り、関連する情報を全て掲載するのも一つの方法かもしれません。ご検討ください。

配置する際、タイトルは「非遺伝毒性のメカニズムが発がんに関与している」ということがわかるような項目を立てたほうがよいと思います。

【増村先生コメント】

長谷川先生のコメントに同意します。

トランスジェニックラット、マウスの遺伝子突然変異試験 (c, d) は、遺伝毒性パートではなく、発がんメカニズム試験のくくりでまとめる方がわかりやすいと考えます。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、トランスジェニックマウス及びラットの試験を含む Thompson らのメカニズム報告につきましては、「(7) 毒性のメカニズム」の「③DNA に間接的に作用する MOA」の項目に移動しました。ご確認をお願いいたします。

10
11

1 ~~d. 90日間飲水投与試験（トランスジェニックマウス）~~

2 ~~*gpt delta* マウスに重クロム酸ナトリウム（85.7 mg/L）（2年間の投与に~~
3 ~~よりマウス小腸に腫瘍が発生する用量）を28日間又は90日間飲水投与し、~~
4 ~~小腸における突然変異頻度を調査した。いずれの投与期間においても、実験~~
5 ~~した条件下において、小腸での点突然変異頻度の増加は認められなかった。~~
6 ~~また、8-oxodG⁺の生成の増加も認められなかった（青木 2014）。~~

7
8 <参考>

9 六価クロムに加え、紫外線照射や既知の発がん物質を投与した試験の結果を
10 以下に示す。

11
12 Davidson ら（2004）は無毛マウス（ヌードマウスと異なり免疫機能は正常）
13 にクロム酸カリウム(VI)（0、0.50、2.50 又は 5.00 ppm）を飲水投与し、紫外
14 線由来の皮膚癌形成を調査している。その結果、クロム酸カリウム(VI)のみの
15 ばく露において腫瘍は全く形成されず、紫外線のみの照射においても腫瘍はほ
16 とんど形成されなかったが、両方の同時ばく露において用量依存的な皮膚癌が
17 みられた。著者らは、この試験の結果は六価クロムが消化管内の還元を免れ、
18 離れた組織である皮膚まで到達したということを示しているとしている
19 （Costa and Klein 2006） [90]。

20
21 C57BL/6J マウス（雌雄不明、各群 5 匹）に、アゾキシメタン（AOM）を
22 単回腹腔内投与し、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を7日間飲水投与し
23 た後に、SDD（167 mg/L）を20週間飲水投与するマウスの大腸炎誘発大腸が
24 んモデルを用いて、六価クロムのばく露が腫瘍形成に与える影響を解析した。

25 AOM/DSS 投与に加え、六価クロムのばく露群は、AOM/DSS のみの投与群
26 と比較して、大腸腫瘍の発生率、腫瘍数（multiplicity）、腫瘍サイズ、異形成
27 の項目すべてについて促進作用があることを示した。β-カテニン及びリン酸
28 化グリコーゲン合成酵素キナーゼ（phospho-GSK）の発現は、六価クロムの
29 ばく露で有意に上昇した。NADPH オキシダーゼ 1（NOX1）の発現は六価ク
30 ロムのばく露で有意に上昇し、SOD やカタラーゼ等の抗酸化酵素の発現は減
31 少した。

32 著者らは、六価クロムの発がん性について研究するための新しい動物モデル
33 を提供し、六価クロムは大腸腫瘍の形成を、少なくとも部分的には活性酸素種
34 （ROS）を介した Wnt/β-カテニン・シグナル経路を通じて促進させることを
35 示唆しているとしている（Wang et al. 2012） [91]。

1
2 <三価クロム>

3 ⑦④2年間発がん性試験（ラット、混餌投与）

4 BD ラット（雌雄、各群 60 匹）に三酸化二クロム(III)（0、1、2 又は 5%
5（0、293、586 又は 1,466 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を 2 年間（週 5 日（計
6 600 日））混餌投与する試験が行われた（Ivankovic and Preussmann 1975）
7 [92]。

8 発がん性の証拠は認められなかった。

9 また、同様の投与量で 60 日間混餌投与した雌雄ラットを交配させ、生まれ
10 たラットを 600 日間観察した結果、腫瘍は検出されなかった。

11
12 ⑧⑤2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）

13 B6C3F1 マウス（雌雄、各群 50 匹）に CPM（0、2,000、10,000、50,000
14 mg/kg 飼料（雄：0、30、143、783 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、29、143、
15 728 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を 2 年間混餌投与する試験が行われた（NTP
16 2010） [84]。

17 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

18 雌の 728 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群において 1 年経過時の体重が対照群
19 よりも 10%減少したが、同様の影響は 2 年経過時の対照群にもみられた。投
20 与に関連したその他の影響はみられなかった。

21
22 ⑨⑥2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

23 F344/N ラット（雌雄、各群 50 匹）に CPM（0、2,000、10,000、50,000
24 mg/kg 飼料（雄：0、10.7、55、286 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、12、61、
25 314 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を 2 年間混餌投与する試験が行われた（NTP
26 2010） [84]。

27 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

28 雄の 55 mg Cr(III)/kg 体重/日投与群において包皮腺腫の発生頻度の有意な
29 増加がみられ、ヒストリカルコントロールの範囲を超えていた。包皮腺及び陰
30 核腺に過形成及びがんはみられなかった。

31 EFSA（2014）は、包皮腺の過形成及びがんがみられていないこと、雌ラッ
32 トに陰核腺の過形成及びがんがみられていないことから、雄ラットにみられた
33 包皮腺腫の発生頻度の増加を投与による影響とみなしていない（EFSA 2014）
34 [1]。

1 (4) 生殖・発生毒性

2 ①生殖毒性試験 (マウス、飲水投与)

3 Swiss マウス (雄、各群 9~20 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、1,000、
4 2,000、4,000 又は 5,000 mg/L (0、53、106、212 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体
5 重/日⁴⁾) を 12 週間飲水投与し、未投与の雌と交配させる試験が行われた
6 (Elbetieha and Al-Hamood 1997) [93]。

7 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 1820-1 に示す。

8 また、Swiss マウス (雌、各群 11~18 匹) に重クロム酸カリウムクロム(VI)
9 (0、2,000 又は 5,000 mg/L (0、106 又は 265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 12
10 週間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた。

11 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 1820-2 に示す。

12
13 表 1820-1 マウス生殖毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
5,000 (265)	精囊及び包皮腺の相対重量減少 ^{※1}
4,000 以上 (212)	—
2,000 以上 (106)	体重減少 ^{※1} 、精巣の相対重量増加 ^{※1} <交配した雌への影響> 着床数及び生存胎児数の減少 ^{※2}
1,000 (53)	(毒性所見なし)

14 ※1 4,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

15 ※2 最高用量群では有意な差はみられなかった。

16
17 表 1820-2 マウス生殖毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
5,000 (265)	卵巣の相対重量増加 ^{※1}
2,000 以上 (106)	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚の増加

18 ※1 2,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

②生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、52、98 又は 169 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 20 日間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Junaid et al. 1996a) [94]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 1921 に示す。

親動物に行動及び一般状態の顕著な変化は認められなかった。

750 ppm 投与群では、着床前胚損失率は 100%であった。投与群の胎児のいずれにも、骨格及び軟部組織の奇形は認められなかった。

ATSDR (2012) は、投与は交配開始前に行われたが、交配後の雌に残留していた体内のクロム量は受胎産物にとって毒性があり、それが発生への有害影響を引き起こした可能性があるとしている (ATSDR 2012) [2]。

表 1921 マウス生殖・発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (169)	黄体数減少、	—
500 以上 (98)	着床数及び生存胎児数の減少、吸収胚及び着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	皮下出血斑及び曲尾、短尾の増加、尾骨、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延
250 以上 (52)	胎盤重量減少、着床後胚損失率の増加、血中及び胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭臀長の短縮

③生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

ITBC-bred アルビノマウス（雌、各群 10～13 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 1,000 ppm (0、48、99 又は 239 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を妊娠 1 日～19 日まで飲水投与する試験が行われた (Trivedi et al. 1989) [95]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 2022 に示す。

表 2022 マウス生殖・発生毒性試験

投与群 ppm	親動物	児動物
---------	-----	-----

(mg Cr(VI)/kg 体重/日)		
1,000 (239)	—	—
500 以上 (99)	体重増加抑制、着床前胚損失率の増加、産子数 (litter size) 減少、血中及び胎児中クロム濃度増加	曲尾及び皮下出血斑の増加、前肢、後肢、胸骨、胸椎及び尾椎の骨化遅延、肋骨数の減少
250 以上 (48)	吸収胚率の増加、着床後胚損失率の増加、胎盤中クロム濃度増加	胎児体重減少、頭殿長の短縮、頭頂骨の骨化遅延

④生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

Swiss アルビノマウス（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500 又は 750 ppm (0、53、101 又は 152 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を妊娠 6～14 日間飲水投与する試験が行われた (Junaid et al. 1996b) [96]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 2123 に示す。

親動物に行動及び運動機能の顕著な変化は認められなかった。

表 2123 マウス生殖・発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (152)	—	下垂手 (drooping wrist)、皮下出血斑の増加、鼻骨、前頭骨、頭頂骨、頭頂骨間、足根骨の骨化遅延
500 以上 (101)	体重増加抑制、着床後胚損失率の増加	胎児体重減少、尾骨の骨化遅延
250 以上 (53)	吸収胚数の増加、血中、胎盤中及び胎児中クロム濃度増加	(毒性所見なし)

⑤生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

BALB/c マウス（雌、各群 25 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 1,000 ppm (0 又は 79 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を妊娠 12 日から授乳 20 日まで飲水投与する試験が行われた。また、雌雄の F1 マウスを 60 日齢でそれぞれ未投与の雌雄と交配させた (Al-Hamood 1998) [97]。

1 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2224に示す。

3 表 2224 マウス生殖・発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物	
		雄	雌
1,000 (79)	(毒性所見 なし)	(毒性所見なし)	膈開口の遅延、妊娠動物 数、着床数及び生存胎児数 の減少

4
5 ⑥生殖・発生毒性試験（マウス、飲水投与）

6 Swiss アルビノマウス（雌、各群 5 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物
7 (VI) (SDD) SDD (5 又は 10 mg Cr(VI)/L (10 mg/L=4.8 mg Cr(VI)/kg 体重
8 /日²⁾) 及び重クロム酸カリウム(VI) (10 mg Cr(VI)/L (2.4 mg Cr(VI)/kg 体重
9 /日²⁾) を妊娠 18 日まで飲水投与する試験が行われた (DeFlora et al. 2006)
10 [85]。

11 影響は認められなかった。

12
13 ⑦二世世代生殖・発生毒性試験（マウス、混餌投与）

14 BALB/c マウス（雌雄、各群 20 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、
15 200 又は 400 ppm (0、6.9、13.6 又は 30.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 7 日
16 間混餌投与し、群ごとに 20 ペアを 85 日間連続して交配させた。交配後に産
17 生した F1 マウスを、出生後 21 日の離乳まで母動物に哺育させた後隔離し、
18 約 74 日間飼育し、重クロム酸カリウム(VI)を F0 マウスと同濃度 (0、100、
19 200、400 ppm (0、7.9、16.1、37 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) で投与した。こ
20 の時点で 20 ペアを交配させ、F2 世代を産生した。F2 マウスは、出生後 21 日
21 の離乳まで母動物が哺育した (NTP 1997) [98]。

22 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2325に示す。

23 F0 マウスにおいて、ペアあたり平均同腹児数、一腹あたりの生存児数、性
24 別比、出生児体重において用量依存性の変化は認められなかった。肝臓以外の
25 臓器重量に差はなかった。精子数及び精子運動能への影響は認められず、形態
26 学的異常のある精子の増加もなかった。投与に関連した臨床所見はみられな
27 かった。肉眼的検査、肝臓及び腎臓の顕微鏡検査において、投与に関連した病変
28 は認められなかった。

29 F1 マウスにおいて、一腹あたりの生存児数、性別比、出生児体重及び妊娠
30 期間等に差は認められなかった。臓器重量に差は認められなかった。精子数及
31 び精子運動能への影響は認められず、形態学的異常のある精子の増加もなかつ

1 た。投与に関連した臨床所見はみられなかった。肉眼的検査、肝臓及び腎臓の
2 顕微鏡検査において、投与に関連した病変は認められなかった。性周期につい
3 ても影響は認められなかった。

4 著者らは、100 ppm 投与群の F1 世代の雌に MCV 減少が認められたため、
5 この試験では NOAEL を確定できないとしている。

7 表 2325 マウス二世代生殖・発生多世代生殖毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	F0	F1
400 (F0 : 30.3, F1 : 37)	最終体重低値 (雌)、肝臓の絶対重量減少	MCH 減少 (雄)、ヘモグロビン減少 (雌)
200 以上 (F0 : 13.6, F1 : 16.1)	(毒性所見なし)	MCV 減少 (雄)
100 以上 (F0 : 6.9, F1 : 7.9)		MCV 減少 (雌)

8
9 ⑧生殖毒性試験 (ラット、飲水投与)

10 SD ラット (雄、各群 12~13 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、1,000 ppm
11 (0、32mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 12 週間飲水投与する試験が行われた
12 (Bataineh et al. 1997) [99]。

13 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2426 に示す。

14 未投与の雌と交配させたところ、受精能に有意な変化は認められなかった。

16 表 2426 ラット生殖生殖毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
1,000 (32)	体重減少、精巣、精囊及び包皮腺の絶対重量減少、性行動 (マウント回数の減少、射精率の低下、射精潜時及び射精後インターバルの延長) 及び攻撃行動 (側臥位 (lateralization) の回数、他の雄ラットとのボクシング、ファイト回数、腹見せ回数の減少) への影響

17
18 ⑨生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

19 Swiss アルビノラット (雌、各群 10 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、
20 500 又は 750 ppm (0、31、60 又は 75mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 20 日間
21 飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Kanojia et al. 1996)

1 [100]。

2 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2527に示す。

3 肉眼検査での内臓異常に影響は認められなかった。

4
5 表 2527 ラット生殖・発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (75)	性周期の延長	頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延、胸部及び腹部の皮下出血斑増加、曲尾及び短尾の増加
500 以上 (60)	黄体数減少、着床数減少、着床前胚損失率の増加、胎児中クロム濃度増加	尾骨の骨化遅延
250 以上 (31)	体重増加抑制、吸収胚数の増加、着床後胚損失率の増加、生存胎児数減少、血中及び胎盤中クロム濃度増加	(毒性所見なし)

6
7 ⑩生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

8 Druckrey ラット (雌、各群 10 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500
9 又は 750 ppm (0、45、89 又は 124 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を交配前 3 ヶ
10 月間飲水投与し、未投与の雄と交配させる試験が行われた (Kanojia et al. 1998)
11 [101]。

12 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2628に示す。

13 受胎能が用量依存的に低下した。肉眼検査での内臓異常に影響は認められな
14 かった。

15
16 表 2628 ラット生殖・発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	親動物	児動物
750 (124)	—	—
500 以上 (89)	体重増加抑制、最終体重低値、胎盤重量減少、吸収胚数の増加、一腹あたりの生	曲尾及び短尾の増加、頭頂骨及び頭頂間骨の骨化遅延、頭臀長の短縮

	存胎児数減少、黄体数及び着床数の減少	
250 以上 (45)	性周期の延長、着床前及び着床後胚損失率の増加、血中、胎盤中、胎児中、肝臓中及び腎臓中クロム濃度増加、クロムの親動物から胎盤への移行(胎盤/血液濃度比) 及び胎盤から胎児への移行(胎児/胎盤濃度比)の増加	胎児体重減少、下垂手(drooping wrist)、胸部及び腹部の皮下出血斑、尾骨の骨化遅延

1
2 ⑪生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

3 SD ラット（雌、各群 15 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、25 ppm）を妊
4 娠 9.5～14.5 日まで飲水投与した。妊娠 20 日目に一部（n=5）のラットから
5 胎盤を採取し、胎盤に含まれる総クロム量を測定した。別のラット（n=5）に
6 は F1 ラットを出産させ、F1 雌ラットから出生後 1 日目で卵巣を採取し、各
7 種解析を行った。最後のラット（n=5）には F1 ラット出産後、通常の飲食を
8 与え飼育し、F2 ラットを出産させた。その際、F1 ラットの妊娠率及び産児数
9 を測定した。

10 妊娠期の六価クロムのばく露は胎盤に含まれるクロム濃度を上昇させた。妊
11 娠期の六価クロムへのばく露は F1 雌ラットの p53、p27、Bax、カスパーゼ-
12 3 タンパク質をアップレギュレーションし、p53-SOD-2 共局在化
13 (colocalization) を増加させることにより、生殖細胞アポトーシスを増加させ
14 た。生殖細胞嚢胞 (GCC) の分解を促進させ、原始卵胞の集合と一次卵胞の遷
15 移を促進させた。タンパク質 p-AKT、p-ERK、XIAP をダウンレギュレーショ
16 ンした。

17 六価クロムは F1 雌ラットにおいて、早期の生殖系老化と産児数の減少を促
18 した (Sivakumar et al. 2014) [102]。

19
20 ⑫生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

21 SD ラット（雌、各群 25 匹）に重クロム酸カリウム（0、25 ppm）を妊
22 娠 9.5～14.5 日まで飲水投与し、経胎盤移行を通じて胎児にばく露させる試験が
23 行われた。胎齢 (ED) 15.5 日及び 17.5 日の胎児、並びに生後 1 日、4 日及び
24 25 日の幼児から血液及び卵巣を摘出し、様々な解析を行った。六価クロムの
25 妊娠期のばく露は、F1 雌ラットにおいて、TUNEL 法で陽性を示した生殖細

1 胞/卵母細胞アポトーシスを増加させ、生殖細胞巢 (GCN) 分解を促進させた。
2 ED15.5 日及び ED17.5 日の胎児において、GCN はより小さな細胞巢に分解
3 され、特に体細胞による生殖細胞の間への透過が、より顕著にみられた。また、
4 ヒトの早期閉経 (POF) マーカーである Xpnpep2 が、GCN 分解の際に増加
5 したが、Xpnpep2 は卵胞生後発育の際には減少した。

6 六価クロムは F1 雌ラットにおいて、Xpnpep2 を標的とすることで GCN 分
7 解を促進させ、閉鎖卵胞数を増加させた (Banu et al. 2015) [103]。

8
9 **【事務局より】**

以下、田中先生からのご意見を踏まえ、「生殖毒性試験とはいえない」試験や「その他生殖発生毒性試験に移すべき」試験を、〈参考〉として、整理いたしました。ご確認をお願いいたします。

また、各試験の名称につきまして、修正いたしましたのでご確認をお願いいたします。

10
11 **<参考>**

12 上述の生殖毒性試験の他、生殖・発生毒性に関連する知見を以下に示す。

13
14 **⑬卵巣生殖毒性試験 (マウス、飲水投与)**

15 Swiss アルビノマウス (雌、各群 30 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、
16 500 又は 750 ppm (0、60、120 又は 180 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) を 20 日
17 間飲水投与する試験が行われた (Murthy et al. 1996) [104]。

18 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 2729 に示す。

19 また、マウス (雌、各群 10 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、0.05、0.5、
20 5 ppm) を 90 日間飲水投与する試験において、卵巣組織の電子顕微鏡検査が
21 行われた。5.0 ppm (1.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) 投与群で微細構造の変化 (二
22 層化した卵胞細胞の細胞膜の崩壊、間質細胞における絨毛ミトコンドリアの変
23 性、脂肪滴の減少等等) が認められた。

24 著者らは、間質細胞で認められた変化は脂質合成能の低下に由来し、これが
25 ステロイドホルモン産生の低下を招く可能性があるとして示唆している。

26 ATSDR (2012) は、電子顕微鏡検査でみられたこれらの変化の毒性学的意
27 義は不明なままであるとしている (ATSDR 2012) [2]。

28
29 **表 2729 マウス卵巣生殖・発生毒性試験**

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
--------------------------------	---

750 (180)	閉鎖卵胞数の増加、間質のうっ血、性周期の延長
500 以上 (120)	個体あたりの卵子数の減少
250 以上 (60)	種々の成熟段階にある卵胞数の減少

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

【田中先生コメント】

この試験は卵巣毒性試験とも言うべき試験であって生殖毒性試験とはいえない。(4)生殖・発生毒性の項にその他試験の項をつくり、そこに移すべきでは？

⑭精巣生殖毒性試験（マウス、混餌投与）

BALB/c マウス（雄、各群 7 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、100、200 又は 400 ppm（0、16、28 又は 63 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）を 7 週間（35 日間ばく露）混餌投与する試験が行われた（Zahid et al. 1990）[105]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2830 に示す。

精巣重量及び精巣上皮重量への影響は認められなかった。

表 2830 マウス精巣生殖毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (63)	—
200 以上 (28)	精巣上体の精子数の減少、精子の形態学的異常
100 以上 (16)	輸精管の外側細胞層変性、精細管あたりの精原細胞数の減少（もしくは欠如）、休止精母細胞期の生殖細胞の蓄積

12
13
14
15
16

【田中先生コメント】

この試験は精巣毒性試験とも言うべき試験であって生殖毒性試験とはいえない。(4)生殖・発生毒性の項にその他試験の項をつくり、そこに移すべきでは？

⑮精巣生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

Charles Foster ラット（雄、各群 10 匹）に重クロム酸ナトリウム(VI)（0、

20、40 又は 60 mg Cr(VI)/kg 体重/日) を 90 日間強制経口投与する試験が行われた (Chowdhury and Mitra 1995) [106]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 2931 に示す。

精原細胞数は投与による影響を受けなかった。

表 2931 ラット精巣生殖毒性試験

投与群 mg Cr(VI)/kg 体重/日	雄
60	休止精母細胞数減少、精巣内コレステロール増加、精巣内アスコルビン酸減少
40 以上	体重増加抑制及び最終体重低値、精巣絶対重量、ライディッヒ細胞数及び精細管の径減少、精巣 DNA 及び RNA 低下、パキテン期精母細胞数及び第 7 期精子細胞数減少、コハク酸デヒドロゲナーゼの精巣内活性低下
20 以上	精巣タンパク減少、精巣内アスコルビン酸増加 [*] 、 3β - Δ^5 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ及び血清テストステロンの減少

※最高用量群では有意に減少した。

【田中先生コメント】

この試験は亜急性毒性試験の項かその他生殖発生毒性試験に移すべき

⑩授乳期生殖毒性試験 (ラット、飲水投与)

Wistar ラット (雌、各群 18 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0 又は 200 mg/L (0 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を授乳 1~21 日まで飲水投与し、雌の児動物の乳汁ばく露を調査した。また、自然に不死化したラット顆粒膜細胞 (SIGC) を培養し、12.5 μ mol/L の重クロム酸カリウム(VI)を加え、mRNA 発現を調べた (Banu et al. 2008) [107]。

投与群で認められた毒性所見³⁾を表 3032 に示す。

授乳期の六価クロムへのばく露は、仔の性成熟遅延と卵巣のステロイド産生障害をもたらした。

表 3032 ラット授乳期発生毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物

200 (24)	ステロイドホルモン ⁷⁾ 減少、成長ホルモン及びプロラクチン減少、卵胞刺激ホルモン増加、発育遅延、性周期延長
12.5 μmol/L (<i>in vitro</i>)	ステロイド産生系酵素タンパクの mRNA 発現減少

【田中先生コメント】

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

⑰授乳期生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

Wistar ラット（雌、各群 12 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、50 又は 200 ppm (0、6 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を授乳 1～21 日まで飲水投与し、雌の児動物の乳汁ばく露を調査した (Samuel et al. 2011) [108]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 3133 に示す。

母乳からの六価クロムのばく露は、児動物子宮の抗酸化系酵素活性を下げ、酸化ストレスを誘発し、性成熟遅延、ステロイド及び性腺刺激ホルモン値の変動をもたらした。

表 3133 ラット授乳期発生毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
200 (24)	子宮重量減少
50 以上 (6)	体重減少、血清及び子宮のクロム濃度増加、発育遅延、性周期延長、子宮の抗酸化酵素 ⁸⁾ 減少、子宮の酸化剤 ⁹⁾ 増加、ステロイドホルモン ⁵⁾ 減少

【田中先生コメント】

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

⁷⁾ テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン

⁸⁾ スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST)

⁹⁾ 過酸化水素、過酸化脂質

1 ⑩授乳期生殖毒性試験（ラット、飲水投与）

2 SD ラット（雌、各群 5 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、50、100、200
3 ppm）を授乳 1～21 日まで飲水投与し、雌の児動物の乳汁ばく露を調査した。
4 生後 25、45 及び 65 日目の F1 雌ラットから血液及び卵巣を採取し、各種解
5 析を行った。また、生後 23～26 日目の F1 雌ラットから卵巣を採取し、顆粒
6 膜細胞（GC）、卵胞膜細胞（TC）及び SIGC における細胞質及びミトコンド
7 リア抗酸化酵素の mRNA 発現を解析した（Stanley et al. 2013） [109]。

8 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 3234 に示す。

9 六価クロムの授乳期のばく露が、F1 雌ラットにおいて卵胞閉鎖を促進させ、
10 ステロイド産生を減少させることを初めて示した。

11
12 表 3234 ラット授乳期発生毒性試験

投与群 ppm	児動物
200	—
100 以上	
50 以上	閉鎖卵胞数の増加、顆粒膜細胞のアポトーシス、血漿及び卵巣 の抗酸化酵素 ¹⁰⁾ 減少、血漿及び卵巣の GST 及び酸化剤 ⁷⁾ 増加、 ステロイドホルモン ⁵⁾ 減少、
(<i>in vitro</i>)	細胞質及びミトコンドリア抗酸化酵素の mRNA 発現減少

13 【田中先生コメント】

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

14
15
16 ⑪その他の生殖毒性試験（ラット、強制経口投与）

17 Wistar ラット（性別不明、各群 8 匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、6.25
18 又は 12.5 mg/kg 体重/日（0、2.2 又は 4.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）を生後 4
19 日目から 10 日間強制経口投与する試験が行われた。全てのラットは生後 15
20 日目にと殺した（De Lucca et al. 2009） [110]。

21 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 3335 に示す。

22 六価クロムの投与は、調査したすべての項目に影響を与え、その結果は用量
23 依存性であった。

24
25

10) グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、SOD、カタラーゼ

1

表 3335 ラットその他の生殖発生毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	児動物
12.5 (4.4)	体重増加抑制、尾部長短縮、下顎形成遅延、第1大臼歯の萌出遅延
6.25 以上 (2.2)	最終体重低値、頭殿長短縮、第2大臼歯の萌出遅延 (この投与群のみ)

2

【田中先生コメント】

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

3

4

5

②その他の生殖毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)

6

New Zealand ウサギ (雄、各群 6 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、5mg/kg 体重/日 (0、3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 10 週間強制経口投与する試験が行われた (Yousef et al. 2006) [111]。

7

8

9

投与群で認められた毒性所見³⁾を表 3436 に示す。

10

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

11

12

表 3436 ウサギその他の生殖毒性試験

投与群 mg/kg 体重/日 (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	
5 (3.6)	体重減少、精巣及び精巣上体の相対重量減少、血漿テストステロン減少、精子への影響 (精子生産数減少、精子濃度減少、死亡精子数の増加、総可動精子の減少等)、精漿中のチオバルビツール酸反応物質濃度増加、GST、AST 及び酸性ホスファターゼ活性低下

13

【田中先生コメント】

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

14

15

16

②その他の生殖毒性試験 (サル、飲水投与)

17

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Aruldhas et al. 2004) [112]。

18

19

1 100 ppm 以上の投与群において、管閉塞等の精巣上体の病理組織学的変化
2 が認められた。

3
4
5
6 **【田中先生コメント】**

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

7 **②その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）**

8 Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 6 匹) に重クロム酸カリウム(VI)
9 (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾)
10 を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Arulldhas et al. 2005) [113]。

11 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 3537に示す。

12 100 ppm 以上の投与群において、ライディッヒ細胞の過形成、精子形成異
13 常等の病理組織学的変化が認められた

14 **表 3537 サルその他の生殖毒性試験**

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—
200 以上 (3.4)	
100 以上 (1.7)	精巣相対重量減少、精巣の抗酸化酵素 ¹¹⁾ 減少、グルコース-6-リン酸脱水素酵素減少、ヒドロキシルラジカル及び過酸化水素の増加

15
16 **【田中先生コメント】**

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

17
18 **③その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）**

19 Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI)
20 (0、100、200 又は 400 ppm (0、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾)

¹¹⁾ SOD、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオンレダクダーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ。

1 を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Arulldhas et al. 2006) [114]。

2 100 ppm 以上の投与群において、精巣上体の基底細胞でのリポフスチンの
3 蓄積等の病理組織学的変化が認められた。

4 **【田中先生コメント】**

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

5
6
7 **④その他の生殖毒性試験 (サル、飲水投与)**

8 Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI)
9 (0、50、100、200 又は 400 ppm (0、0.8、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg
10 体重/日⁴⁾) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Subramanian et al.
11 2006) [115]。

12 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 3638 に示す。

13
14 **表 3638 サルその他の生殖毒性試験**

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
400 (6.8)	—
200 以上 (3.4)	精巣及び精漿の GSH 減少
100 以上 (1.7)	精子数及び精子運動量の減少、精巣及び精漿の SOD 及びカタラーゼ活性低下、精巣及び精漿の過 酸化水素増加
50 (0.8)	(毒性所見なし)

15 **【田中先生コメント】**

この試験はその他生殖発生毒性試験に移すべき

16
17
18 **(5) 免疫毒性試験**

19 **①3 週間免疫毒性試験 (ラット)**

20 F344 ラットに、クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 mg Cr(VI)/L) を 3 週
21 間飲水投与して調製した脾臓細胞を調べた (Snyder and Valle 1991) [116]。

1 マイトジェンのコンカナバリン A (ConA) やリポ多糖 (LPS) に対するそ
2 れぞれ T-リンパ球及び B-リンパ球の増殖性反応が、対照群の脾臓細胞と比べ
3 て上昇した (高用量群では、ConA は減少し、LPS は有意ではなかった)。

4 クロム (100 mg Cr(VI)/L) を 10 週間ばく露したラットの脾臓細胞にさらに
5 クロム (0.1 mg Cr(VI)/L) を添加したところ、マイトマイシン C に対する増
6 殖性反応は、クロムを添加されない系と比べ 5 倍亢進した。

7 著者らは、これらの増殖性反応の亢進は、クロムによって感作が誘発された
8 ことを示すものと思われたとしている。

9 10 (6) 遺伝毒性試験

11 ① *in vitro* 試験

12 六価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 3739 に示す。

13 細菌を用いた復帰突然変異試験は陽性及び陰性であった。酵母を用いた前進
14 突然変異試験等は陽性であった。ヒトリンパ球細胞やチャイニーズハムスター
15 卵巣 (CHO) 細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉妹染色分体
16 交換試験、不定期 DNA 合成試験、形質転換試験は陽性であった。ヒト細胞や
17 マウス細胞において DNA-タンパク架橋、DNA-DNA 架橋が形成された。

18 19 ② *in vivo* 試験

20 六価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 3840、表 3941 及び表
21 4042 に示す。

22 ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陽性であった。職業性ばく
23 露したヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換
24 試験、DNA 損傷試験は陽性及び陰性であった。マウスに飲水投与した小核試
25 験はほぼ陰性であった。マウスに強制経口投与した DNA 損傷試験は陽性であ
26 った。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試
27 験、小核試験、DNA 損傷試験は陽性であった。飲水投与試験では陰性結果が
28 多く、強制経口投与試験、腹腔内投与試験では陽性結果が多くみられた。増村

29 先生修正

30 31 【長谷川先生コメント】

重クロム酸ナトリウムは別名二クロム酸ナトリウム (一般的には二水和物 : Sodium Dichromate Dihydrate: SDD) であり、この二種の表記が評価書全体を通して混在しているように思います。例えば、遺伝毒性試験の結果の表 38, 39 などにも混在しています。

【事務局より】

原著に、「Sodium Dichromate Dihydrate」と記載されているものは「SDD」、「Sodium Dichromate」と記載されているものは「重クロム酸ナトリウム」と整理しておりますが、よろしいでしょうか。ご確認お願いいたします。

1

2

表 3739 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (in vitro)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク架橋	クロム酸カリウム	<i>Escherichia coli</i> DNA	ND	陰性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
前進突然変異	クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow and Xu 1989
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	Puc 19 plasmid DNA	ND	陽性	Kortenkamp et al. 1996b
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム	乳頭腫ウイルス	ND	陽性	Kowalski et al. 1996
DNA ポリメラーゼ停止 (arrest)	重クロム酸ナトリウム	PSV2neo-based plasmid DNA	陽性	陰性	Bridgewater et al. 1994b、1998
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	クロム酸カリウム、重クロム酸カリウム	<i>Bacillus subtilis</i>	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、Nakamuro et al. 1975
SOS 反応誘導	クロム酸カリウム、重クロム酸カリウム	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陽性	Olivier and Marzin 1987
SOS 反応誘導	クロム酸クロム、重クロム酸カリウム、三酸化クロム	<i>E. coli</i> AB1157、GC2375、UA4202、PQ30	ND	陽性	Llagostera et al. 1986
復帰突然変異	重クロム酸カリウム、クロム酸カリウム、クロム酸ナトリウム	<i>E. coli</i> WP ₂ 、Hs30R、B/rWP ₂ 増村 先生修正	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、Nakamuro et al. 1978、Venitt and Levy 1974
復帰突然変異	三酸化クロム、重クロム酸ナトリウム	<i>E. coli</i> WP ₂ /pKM101、WP ₂ uvrA/pKM101	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
復帰突然変異	<u>重クロム酸ナトリウム二水和物 (SDD)</u> <u>SDD</u>	<i>E. coli</i> WP ₂ uvrA/pKM101	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異	SDD	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100、TA98	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	ND	陽性	De Flora 1978
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i>	ND	陽性	Bennicelli et

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
(塩基対置換)		TA100			al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA92	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97	ND	陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1537、TA1538	ND	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1978	ND	弱陽性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	陰性	弱陽性	Nakamura et al. 1987
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	陽性	陽性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA98	陰性	弱陽性	Venier et al. 1982
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA102	陽性	陽性	Tagliari et al. 2004
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム、 クロム酸カリウム、 クロム酸カルシウム、 クロム酸アンモニウム、 三酸化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA100	陰性	陰性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム、 クロム酸カリウム、 クロム酸カルシウム、 クロム酸アンモニウム、 三酸化クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535	ND	陽性	De Flora 1981
復帰突然変異 (塩基対置換)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陽性	Haworth et al. 1983
復帰突然変異 (フレームシフト)	クロム酸カルシウム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537	ND	陽性	Haworth et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
復帰突然変異 (フレームシフト)	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1537、 TA1538	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. typhimurium</i> TA1535 pSK1002	陽性	陽性	Yamamoto et al. 2002
復帰突然変異	三酸化クロム、 重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA2638	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
遺伝子変換	三酸化クロム	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982、

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
					Singh 1983
復帰突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Singh 1983
有糸分裂交差	三酸化クロム	<i>S. cerevisiae</i> D7	ND	陽性	Fukunaga et al. 1982
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
遺伝子変換	重クロム酸カリウム	<i>Shizosaccharomyces pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
前進突然変異	重クロム酸カリウム	<i>S. pombe</i>	ND	陽性	Bonatti et al. 1976
トリ (Chickens)					
DNA 損傷 (架橋)、 DNA 鎖切断、 DNA-タンパク架橋	クロム酸ナトリウム	胚 (chick embryos)	ND	陽性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA-タンパク架橋、 DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90)	ND	陽性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	クロム酸カリウム	ヒト気管支上皮細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
一本鎖切断	クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Depault et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000
DNA 二本鎖切断	クロム酸ナトリウム	ヒト皮膚線維芽細胞 (GM03440 細胞)	ND	陽性	Ha et al. 2003、2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Holmes et al. 2006
有糸分裂崩壊	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支線維芽細胞 (WTHBF-6 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006a
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト気管支上皮細胞 (BEP2D 細胞)	ND	陽性	Wise et al. 2006b
DNA ポリメラーゼ停止、 DNA-DNA 架橋	クロム酸ナトリウム	ヒト肺線維芽細胞	ND	陽性	Xu et al. 1996
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線維芽細胞	ND	陽性	Li Chen et al. 2009
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養皮膚細胞	ND	陽性	Li Chen et al. 2012
姉妹染色分体交換、 染色体異常	三酸化クロム、 臭素酸亜鉛、 クロム酸カルシウム、 クロム酸カリウム	チャイニーズハムスター肺 DON 細胞	ND	陽性	Koshi 1979、 Koshi and Iwaski 1983
染色体異常、 DNA 断片化	クロム酸ナトリウム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陽性	Blankenship et al. 1997
DNA 断片化、 DNA-タンパク架橋	クロム酸カリウム	マウス L1210 白血病細胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
染色体異常	クロム酸カルシウム	マウス胚線維芽細胞	ND	陽性	Sugiyama et al. 1986a
不定期 DNA 合成	重クロム酸カリウム	マウス A18BcR 細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換、 染色体異常	重クロム酸カリウム	マウス胎児初代培養細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト胃粘膜	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	ヒト末梢血リンパ球	ND	陽性	Trzeciak et al. 2000
二本鎖切断	クロム酸ナトリウム	ヒト線維芽細胞	ND	陽性	Ha et al. 2004
染色体異常	クロム酸ナトリウム	ヒト初代培養気管支線維芽細胞	ND	陽性	Wise et al. 2002、2004
染色体異常	重クロム酸カリウム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陽性	Seoane and Dulout 1999
染色体異常	重クロム酸カリウム、 クロム酸カリウム、 三酸化クロム	マウス FM3A 乳癌細胞	ND	陽性	Umeda and Nishimura 1979
形質転換	クロム酸カリウム	ラット肝上皮細胞	ND	陽性	Briggs and Briggs 1988

1 ND : データなし

(ATSDR 2012) [2]

2

3

表 3840 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (in vivo)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	重クロム酸カリウム、 重クロム酸ナトリウム、 三酸化クロム、 クロム酸カルシウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Gava et al. 1989b、 Rasmuson 1985、 Rodriguez-Arnaiz and Martinez 1986、 Zimmering et al. 1985
遺伝子突然変異	三酸化クロム	キイロショウジョウバエ	陽性	Olvera et al. 1993
遺伝子突然変異	重クロム酸カリウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Kaya et al. 2002
遺伝子突然変異	クロム酸カリウム、 重クロム酸カリウム	キイロショウジョウバエ	陽性	Amrani et al. 1999
染色体異常	ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Sarto et al. 1982
染色体異常	ステンレス溶接煙	ヒトリンパ球	陰性	Husgafvel- Pursiainen et al. 1982
姉妹染色分体 交換	クロムめっき、 ステンレス溶接煙、 三酸化クロム	ヒトリンパ球	陽性	Koshi et al. 1984、 Lai et al. 1998、 Sarto et al. 1982、 Stella et al. 1982
DNA 鎖切断、 デオキシグア	重クロム酸製造	ヒトリンパ球	陰性	Gao et al. 1994

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
ノシン酸化損傷				
姉妹染色分体交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya et al. 1991
姉妹染色分体交換、DNA 鎖切断	溶接煙	ヒトリンパ球	陽性	Werfel et al. 1998
染色体異常	溶接煙	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Halasova et al. 2008
姉妹染色分体交換	クロムめっき	ヒトリンパ球	陰性	Nagaya 1986
小核	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Vaglenov et al. 1999
小核	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Benova et al. 2002
小核	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陽性	Benova et al. 2002
染色体異常、姉妹染色分体交換	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Benova et al. 2002
DNA 鎖切断	クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Gambelunghe et al. 2003
染色体異常、姉妹染色分体交換	クロムめっき	ヒト口腔粘膜	陰性	Benova et al. 2002
姉妹染色分体交換	電気クロムめっき	ヒト全血細胞	陽性	Wu et al. 2001
染色体異常、小核	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Balachandar et al. 2010
小核	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陰性	Medeiros et al. 2003a
DNA-タンパク架橋	溶接	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	電気クロムめっき	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2011
小核	クロム酸カリウム	多染性赤血球	陽性	LeCurieux et al. 1992
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肺 (気管内投与)	陽性	Izzotti et al. 1998
DNA 変異	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓 (気管内投与)	陰性	Izzotti et al. 1998
DNA-タンパク架橋	クロム酸カリウム	ラット、肝臓 (経口投与)	陽性	Coogan et al. 1991a
DNA-タンパク架橋	重クロム酸ナトリウム	ラット、肝臓、腎臓、肺核 (腹腔内投与)	陽性	Tsapalos et al. 1983b
不定期 DNA 合成	クロム酸カリウム	ラット、肝細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	SDD	B ₆ C ₃ F ₁ マウス、BALB/c マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2007
小核	SDD	am3-C57BL/6 マウス、赤 血球 (経口投与)	陽性	NTP 2007

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
DNA 欠失	重クロム酸カリウム	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	BDF1 マウス、骨髄細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (強制経口投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 母マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 母マウス、骨髄 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 母マウス、骨髄 (腹腔内投与)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与による経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの飲水投与による経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの飲水投与による経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの飲水投与による経胎盤ばく露)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、肝細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	SDD	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
小核	重クロム酸カリウム	Swiss 胎児マウス、末梢血細胞 (母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)	陽性	De Flora et al. 2006
DNA 損傷	重クロム酸カリウム	マウス、リンパ球	陽性	Devi et al. 2001

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陰性	Shindo et al. 1989
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、 Wild 1978
小核	クロム酸カリウム	マウス、赤血球 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1996
DNA 損傷	クロム酸カリウム	マウス、末梢血リンパ球	陽性	Wang et al. 2006
小核	クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (経口投与)	陰性	Mirsalis et al. 1996
染色体異常	三酸化クロム	マウス、骨髄細胞 (強制経口投与)	陽性	Sarkar et al. 1993
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1998
細胞突然変異	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞 (腹腔内投与)	陽性	Itoh and Shimada 1997、1998
小核	重クロム酸カリウム	マウス、骨髄細胞 (腹腔内投与)	陽性	Chorvatovicova et al. 1993、 Wronska-Nofer et al. 1999
優性致死	重クロム酸カリウム	マウス (腹腔内投与)	陽性	Paschin et al. 1982
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、肝細胞、腎細胞 (腹腔内投与)	陽性	Ueno et al. 2001
一本鎖切断	重クロム酸カリウム	マウス、脾臓細胞、肺細胞、 脳細胞 (腹腔内投与)	陰性	Ueno et al. 2001

(ATSDR 2012) [2]

表 3941 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 欠失	重クロム酸 カリウム	C57BL/6J <i>pun/pun</i> 雌 マウス (20 日齢の児マウス)	交配後 10.5~20.5 日、 12.5、25 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陽性 (用量反応)	Kirpnick- Sobol et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細胞、 胎児の末梢血細胞)	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日 ¹²⁾ 、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	SDD	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細胞、 胎児の末梢血細胞)	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日 ²⁾ 、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髄細胞、末梢血細胞)	20 日間、3、6 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲 水投与	陰性	De Flora et al. 2006*

¹²⁾ 飲水/混餌投与量に対する亜急性/亜慢性/慢性ばく露のデフォルト補正因子
(EFSA SC (2012)) を用いて算出 (EFSA 2014)。

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	SDD	BDF1 雌雄マウス	210 日間、雌：1.4～140、雄：1.65～165 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸カリウム	Swiss-Webster マウス (骨髄細胞)	48 時間、0.2～3.6 mg Cr(VI)/kg 体重/日 ²⁾ 、飲水投与	陰性	Mirsalis et al. 1996*
小核	SDD	B6C3F1 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	疑陽性	NTP 2007*
小核	SDD	BALB/c 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陰性	NTP 2007*
小核	SDD	am3-C57BL/6 雄マウス (末梢血細胞)	3 か月間、2.8～8.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陽性	NTP 2007*
小核	SDD	B6C3F1 マウス (末梢血細胞)	3 か月間、3.1～27.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、飲水投与	陰性	NTP 2007*
小核	重クロム酸カリウム	BDF1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強制経口投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	クロム酸カリウム	MS/Ae 雄マウス、CD-1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、5.3～85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強制経口投与	陰性	Shindo et al. 1989*
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	重クロム酸カリウム	Swiss マウス (白血球)	単回、0.21～26.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強制経口投与 (投与から 24 時間～2 週間後に分析)	陽性 (用量反応)	Devi et al. 2001*
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	重クロム酸カリウム	Swiss マウス (末梢血リンパ球)	1 日又は 5 日、8.8～35.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強制経口投与	陽性 (用量反応)	Wang et al. 2006*
DNA 損傷 (コメットアッセイ)	重クロム酸カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髄)	単回、85.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、強制経口投与 (投与から 3～24 時間後に分析)	陽性	Sekishashi et al. 2001

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

表 4042 六価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
突然変異	クロム酸カリウム	LacZ トランスジェニック MutaTM 雄マウス (肝臓、骨髄細胞)	2 回 (24 時間間隔)、10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (2 回目の投与後 1、7	陽性	Itoh and Shimada 1998*

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
			日後に採取)		
突然変異	重クロム酸 カリウム	C57BL/6 Big Blue マウス (肺、腎臓、肝臓)	単回、6.75 mg Cr(VI)/kg 体重/日、気管内投与 (遺伝子発現に4週間)	陽性 (肺、腎臓) 陰性 (肝臓)	Cheng et al. 2000
優性致死 (着床後胚 損失頻度)	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッド雄マウ ス	・単回、0.18~7.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 ・21日間、0.35、0.71 mg Cr(VI)/kg 体重/日、 腹腔内投与 (受胎後12~14日に妊娠 マウスをと殺)	陽性	Paschin et al. 1982*
小核	重クロム酸 カリウム	CBA. C57Bl/6J ハイブリッドマウス (骨髄細胞)	単回、0.35~3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与 (投与から24~72時間 後に分析)	陽性	Paschin and Toropzev 1982
小核	クロム酸カ リウム	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2回(24時間間隔)、8.0 ~13.4 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1996*
小核	クロム酸カ リウム	NMRI マウス (骨髄細胞)	2回(24時間間隔)、3.2 ~13.0 mg Cr(VI)/kg 体 重/日、腹腔内投与	陽性	Wild 1978*
小核	クロム酸カ リウム	MS/Ae 雄マウス、 CD-1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、2.7~21.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Shindo et al. 1989*
小核	クロム酸カ リウム	LacZ トランスジェ ニック MutaTM 雄 マウス (末梢血赤血球)	2回(24時間間隔)、 10.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与	陽性	Itoh and Shimada 1997*
小核	クロム酸カ リウム	MS マウス、ddY マ ウス (骨髄細胞)	単回、3.3~13.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Hayashi et al. 1982
小核	重クロム酸 カリウム	BALB/c マウス (骨髄細胞)	単回、20.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	Wronska -Nofer et al. 1999*
小核	重クロム酸 カリウム	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細 胞、胎児の肝臓、末 梢血細胞)	単回(妊娠17日目)、 17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (妊娠18日目にと殺)	陽性	De Flora et al. 2006*
小核	SDD	Swiss 雌マウス (親動物の骨髄細 胞、胎児の肝臓、末 梢血細胞)	単回(妊娠17日目)、 17.4 mg Cr(VI)/kg 体重/ 日、腹腔内投与 (妊娠18日目にと殺)	陽性	De Flora et al. 2006*
小核	重クロム酸 カリウム	BDF1 雄マウス (骨髄細胞)	単回、17.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与	陽性	De Flora et al. 2006*
染色体異常	重クロム酸 カリウム	Sprague-Dawley ラ ット (骨髄細胞)	単回、0.88~3.54 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔 内投与	陽性 (用量反応)	Patlolla et al. 2008

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	クロム酸カリウム	ddY マウス (胃、結腸、肝臓、 腎臓、膀胱、肺、 脳、骨髄)	単回、32.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 3~24 時間後 に分析)	陽性 (胃、結腸、膀胱、 肺、脳) 陰性 (肝臓、腎臓、骨 髄)	Sekihashi et al. 2001
DNA 損傷 (コメット アッセイ)	重クロム酸カリウム	雄マウス (肝臓、腎臓、脾 臓、肺、脳)	単回、20 mg Cr(VI)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 15 分、3 時 間後に分析)	陽性 (肝臓、腎臓) (投与 15 分後) 陰性 (脾臓、肺、脳)	Ueno et al. 2001*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

③その他

六価クロムの影響を評価するために、未分化及び分化 Caco-2 細胞（ヒト結腸癌由来小腸上皮細胞様細胞）を六価クロム、過酸化水素又はロテノンで 2~24 時間処理した。未分化 Caco-2 では細胞毒性濃度で 3 種ともに 8-OHdG 及び γ -H2AX 免疫染色を増加させたが、24 時間処理の非細胞毒性濃度では 8-OHdG のみが増加した。分化 Caco-2 は未分化より細胞毒性及び DNA 障害により抵抗性があり、アポトーシスマーカーである p53 や annexin-V に変化はみられなかった。しかし、六価クロムは小胞体ストレスタンパク ATF6 (Activating transcription factor 6) の核内への用量依存的移行を誘導した。六価クロムは強い細胞毒性濃度でのみ CHO-K1 細胞における小核形成頻度を増加した。陽性対照の Mitomycin-C に比べ、六価クロムは軽度な細胞毒性濃度で A549 細胞増村先生修正における小核形成頻度を僅かに増加させた。この結果、六価クロムの遺伝毒性は細胞毒性濃度に関連しており、H2AX リン酸化は Caco-2 細胞の増殖における酸化的 DNA 障害よりも高い濃度で起こることを示した。

著者らは、*in vitro* での六価クロムの遺伝毒性は低濃度では主に酸化によるものであると考えられるとしている (Thompson et al. 2012c) [117]。

SKH-1 無毛マウス（雌、各群 10 匹）に SDD (0、5、20 mg Cr(VI)/L (0、1.2、4.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 9 か月間飲水投与し、六価クロムによる DNA 損傷を評価した。

前胃、腺胃及び十二指腸において、六価クロム投与による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加はみられなかった。また、皮膚、前胃、腺胃、十二指腸に腫瘍はみられず、肺に腫瘍の増加はみられなかった。

1 対照群マウスの前胃、腺胃及び十二指腸から細胞を分離し、1.6 mM Cr(VI)
2 の六価クロムにばく露させた *in vitro* 試験では、全ての臓器において、六価ク
3 ロムばく露による DNA-タンパク架橋形成及び 8-OHdG の増加がみられた。

4 著者らは、六価クロムが *in vitro* 試験で消化管細胞に誘発した遺伝毒性及び
5 DNA 酸化損傷の潜在的な能力は、六価クロムを飲水投与した *in vivo* 試験では
6 完全に失われていたとしている (De Flora et al. 2008) [118]。

7
8 Wistar ラット (雌、各群 6 匹) に六価クロム又は *N*-ニトロソジメチルア
9 ミン (NDMA) を表 4143 のような投与群を設定して、15 日間飲水投与する
10 試験が行われた。摘出した肝臓組織に含まれる NDMA 代謝物である DNA
11 付加体 (O6-メチルグアニン (O6-MeG)) を生物指標として使用し、解析を
12 行った。また、CYP2E1 酵素活性と GSH 値を測定した。

13
14 表 4143 用量設定

群	Cr(VI) (mg/L)	NDMA (mg/L)
①	0	0
②	5	0
③	20	0
④	0	0.5
⑤	5	0.5
⑥	20	0.5
⑦	0	1.5
⑧	5	1.5
⑨	20	1.5

15
16 六価クロムのみでの投与により CYP2E1 酵素活性に変化はなかったが、
17 GSH 値は減少した。NDMA (0.5 mg/L) と Cr(VI) (20 mg/L) に共ばく露
18 した肝臓組織中の O6-MeG 形成は、最大 0.45 $\mu\text{mol/mol}$ グアニンまで上昇
19 し、NDMA (1.5 mg/L) のみを投与したグループより有意に高値を示した。
20 また、NDMA (0.5 mg/L) と Cr(VI) (20 mg/L) を共ばく露したラットの肝
21 臓組織中の GSH 値は 4.32 mg/mg protein であり、NDMA (1.5 mg/L) のみ
22 を投与した群より有意に低かった。

23 著者らは、六価クロムは NDMA による O6-MeG 形成を相乗的に増進さ
24 せ、DNA 損傷と発がんの可能性をより一層上昇させると考えられるとして
25 いる (Ma et al. 2015) [119]。

1 <三価クロム>

2 ③ *in vitro* 試験

3 三価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 4244 に示す。

4 細菌を用いた復帰突然変異試験はほぼ陰性であった。ヒトリンパ球細胞や
5 CHO 細胞等を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉妹染色分体交換試
6 験、不定期 DNA 合成試験等は多くの試験で陰性であった。

7
8 ④ *in vivo* 試験

9 三価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 4345、表 4446 及び表
10 4547 に示す。

11 ショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異試験は陰性であった。職業性ばく
12 露したヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性であった。
13 マウスに飲水投与、強制経口投与、混餌投与及び腹腔内投与した小核試験は陰
14 性であった。

15
16 表 4244 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vitro*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
細胞以下 (Subcellular targets)					
DNA-タンパク 架橋	三塩化クロム	<i>E. coli</i> DNA	ND	陽性	Fornace et al. 1981
DNA 断片化	三塩化クロム	マウス L1210 白血病細 胞	ND	陽性	Fornace et al. 1981
複製分析：ヌク レオチドの取り 込み増加	三塩化クロム	バクテリオファージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
前進突然変異	三塩化クロム	<i>E. coli</i> バクテリオファ ージ M13mp2	ND	陽性	Snow 1991、 Snow and Xu 1989
DNA ポリメラ ーゼ停止 (arrest)	三塩化クロム	PSV2neo TS DNA	ND	陽性	Bridgewater et al. 1994b
原核生物 (Prokaryotic organisms)					
DNA 修復	硫酸クロム、 硫酸カリウムクロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Kanematsu et al. 1980
DNA 修復	三塩化クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	陰性	Matsui 1980、 Nakamuro et al. 1978、 Nishioka 1975
DNA 修復	硝酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
DNA 修復	酢酸クロム	<i>B. subtilis</i>	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
遺伝子突然変異	cis-ジクロロビス(2,2'-ビ	<i>E. coli</i>	ND	陽性	Sugden et al.

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
	ピリジル)クロム				1990
遺伝子突然変異	CPM	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陰性	陰性	NTP 2008b
SOS 反応誘導	三塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	<i>E. coli</i> AB1157 GC275、VA4202、 PQ30	ND	陰性	Llagostera et al. 1986
SOS 反応誘導	三塩化クロム六水和物	<i>E. coli</i> PQ37、PQ35	陰性	陰性	Olivier and Martin 1987
SOS 反応誘導	三塩化クロム、 硝酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	陰性	Venier et al. 1989
SOS 反応誘導	酢酸クロム	<i>E. coli</i> PQ37	陰性	弱陽性	Venier et al. 1989
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	三塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム、 塩基性硫酸クロム、 クロムミョウバン、 クロム鉄鉍	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1537、 TA1538	陰性	陰性	De Flora 1981、 Petrilli and De Flora 1978b
復帰突然変異 (塩基対置換)	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA102	陰性	陰性	Bennicelli et al. 1983
復帰突然変異 (塩基対置換) (フレームシフト)	塩化クロム(III)六水和 物、 硝酸クロム一水和物	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 TA98、TA1538	陰性	陰性	Venier et al. 1982
復帰突然変異	CPM	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	CPM	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA104、 TA100、TA1535、 TA97、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	2,2'-ビピリジル (1,10-フ ェナンスロリン) クロム	<i>S. typhimurium</i> TA92、TA98、TA100	ND	陽性	Warren et al. 1981
復帰突然変異	ピコリン酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005
復帰突然変異	塩化クロム(III)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005
復帰突然変異	ナイアシン結合クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA97a、 TA98、TA100、TA102	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	硝酸クロム	<i>S. typhimurium</i> TA1535、pSK1002	陰性	陰性	Yamamoto et al. 2002
真核生物 (Eukaryotic organisms)					
復帰突然変異、 有糸分裂交差	塩化クロム(III)	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Bronzetti et al. 1986
DNA 欠失	三塩化クロム	<i>S. cerevisiae</i>	ND	陽性	Kirpnick- Sobol et al. 2006
トリ (Chickens)					

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
DNA 損傷 (架橋)、 DNA 鎖切断	硝酸クロム	胚 (chick embryos)	ND	陰性	Tsapakos et al. 1983a
哺乳類細胞 (Mammalian cells)					
DNA 損傷	塩化クロム(III)	ヒトリンパ球	ND	陽性	Blasiak and Kowalik 2000
不定期 DNA 合成	三塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
DNA 断片化	三塩化クロム	ヒト皮膚線維芽細胞	ND	陰性	Whiting et al. 1979
染色体異常	三塩化クロム、 硝酸クロム、 酢酸クロム	ヒト白血球	ND	弱陽性	Nakamuro et al. 1978
染色体異常	三塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	弱陽性	Stella et al. 1982
染色体異常	三塩化クロム	ヒト白血球	ND	陰性	Sarto et al. 1980
姉妹染色分体交換	三塩化クロム六水和物	ヒト白血球	ND	陰性	Stella et al. 1982
染色体異常	酢酸クロム	チャイニーズハムスターV79細胞	ND	陰性	Newbold et al. 1979
染色体異常	三塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	シリアンハムスター胚細胞	ND	陰性	Tsuda and Kato 1977
染色体異常	三塩化クロム六水和物、 硫酸クロム四水和物	チャイニーズハムスター肺 DON 細胞	ND	陰性	Ohno et al. 1982
変異	三塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	弱陽性	Levis and Majone 1979
姉妹染色分体交換	三塩化クロム六水和物、 硝酸クロム一水和物、 硫酸カリウムクロム、 酢酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞	ND	陰性	Levis and Majone 1979、 MacRae et al. 1979、 Venier et al. 1982
突然変異	三ピコリン酸クロム	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (<i>hprt</i> 座)	ND	陽性	Coryell and Stearns 2006、 Stearns et al. 2002
突然変異	ナイアシン結合クロム	マウス L5178Y+/-リンパ腫細胞	陰性	陰性	Shara et al. 2005
突然変異	ピコリン酸クロム	マウス L5178Y リンパ腫細胞	陽性	陽性	Whittaker et al. 2005
突然変異	塩化クロム(III)	マウス L5178Y リンパ腫細胞	陰性	弱陽性	Whittaker et al. 2005
染色体異常	三塩化クロム	マウス白血病細胞	ND	陰性	Fornace et al. 1981
染色体異常	硫酸クロム	マウス乳癌細胞	ND	陰性	Umeda and Nishimura 1979

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果		著者名、 発行年
			活性化 あり	活性化 なし	
マウス乳癌由来細胞 (Fm3A cells)					
染色体異常	三塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	弱陽性	Raffetto et al. 1977
形質転換	三塩化クロム	マウス胎児細胞	ND	陽性	Raffetto et al. 1977
不定期 DNA 合成	三塩化クロム	マウス A18BcR 細胞	ND	陰性	Raffetto et al. 1977

1 ND: データなし

(ATSDR 2012) [2]

2

3

表 4345 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
遺伝子突然変異	塩化クロム(III)	キイロシヨウジョウバエ	陰性	Amrani et al. 1999
染色体異常	クロムミョウバン (主に硫酸クロム)	ヒトリンパ球	陰性	Hamamy et al. 1987
小核、 DNA-タンパク 架橋	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Medeiros et al. 2003a
DNA 損傷	皮なめし	ヒト末梢血リンパ球	陽性	Zhang et al. 2008
DNA 架橋、 DNA-タンパク 架橋、 DNA 鎖切断	三酸化二クロム	ラット、肝臓、腎臓 (腹腔内投与)	陰性	Cupo and Wetterhahn 1985
小核	CPM	F344/N ラット、骨髄 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 断片化	ナイアシン結合クロム	SD ラット、肝臓	陰性	Shara et al. 2005
小核	CPM	B6C3F1 マウス (経口投与)	陰性	NTP 2008b
小核	CPM	B6C3F1 マウス、赤血球 (経口投与)	陰性	NTP 2008b
DNA 欠失	塩化クロム(III)	マウス (経胎盤ばく露)	陽性	Kirpnick-Sobol et al. 2006
小核	硫酸カリウムクロム十二 水和物	BDF1 マウス、末梢血細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	硫酸カリウムクロム十二 水和物	BDF1 マウス、骨髄 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006

4

(ATSDR 2012) [2]

5

6

表 4446 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(経口投与)

7

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	ピコリン酸 クロム	F344/N ラット (骨髄赤血球)	3回 (24時間間隔)、 19.4~310.7 mg	陰性	NTP 2010*

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
			Cr(III)/kg 体重/日、強制経口投与		
小核	CPM	B6C3F1 マウス (末梢血赤血球)	3 か月間、雄 2~1,419、 雌 1.7~1,090 mg Cr(III)/kg 体重/日、混餌 投与	陰性	NTP 2010*
小核	硫酸カリウムクロム十二水和物	BDF1 マウス (骨髄細胞、末梢血細胞)	7 か月間、雄 165、雌 140 mg Cr(III)/kg 体重/ 日、飲水投与	陰性	De Flora et al. 2006*
小核	ピコリン酸クロム	SD ラット (骨髄細胞)	単回、4.1~246 mg Cr(III)/kg 体重/日、経口 投与 (投与から 18~42 時間 後に分析)	陰性	Komoro wski et al. 2008
DNA 欠失 (pun reversion assay)	塩化クロム (III)	C57BL/6J マウス (交尾後 17.5 日の胎 児)	375、750 mg Cr(III)/kg 体重/日、母マウスに飲水 投与	陽性	Kirpnick -Sobol et al. 2006*

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

表 4547 三価クロム化合物に関する遺伝毒性の試験成績 (*in vivo*)
(非経口投与)

試験名	試験物質	投与対象 (試験対象)	試験結果		著者名、 発行年
			用量	結果	
小核	塩化クロム (III)	Slc:ddY マウス (骨髄細胞)	2 日間 (24 時間間隔)、 20.5、41 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与	陰性	Itoh and Shimada 1996
小核、 DNA 損傷 (コメット アッセイ)	ピコリン酸 クロム	CBA/Ca マウス (末梢血細胞、リン パ球、肝細胞)	単回、0.4 mg Cr(III)/kg 体重/日、腹腔内投与 (投与から 16、42 時間 後に分析)	陰性	Andersso n et al. 2007

(EFSA 2014) [1]

(7) 毒性のメカニズム

【長谷川先生コメント】

「(7) 毒性のメカニズム」の①以外は発がんのメカニズムではないか。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、①消化管での還元に関する MOA については、体内動態に関する知見ですので「1. 体内動態」の項目に移動しました。

①消化管での還元に関するMOA

ヒトにおける胃液の還元能は 84~88 mg Cr(VI)/日と推定されており (De Flora et al. 1997)、ヒトとげっ歯類の還元能が同等であるとすれば、マウスの還元能は約 0.4 mg Cr(VI)/日 (約 8 mg Cr(VI)/kg 体重/日) となる。この値は NTP の試験用量よりも大きいことから、小腸に腫瘍がみられた用量はマウスの還元能を超えていなかったと考えられる (Stout et al. 2009)。

雄ラット及び雌マウスに六価クロム及び三価クロムを投与し、組織中のクロム濃度を測定した結果、六価クロムをばく露した方が組織中クロム濃度が高かったことから、一部の六価クロムが胃内還元を逃れ全身に分布したことを示している (Collins et al. 2010)。

NTP (2008) が実施した SDD 及び CPM を 25 週間投与した試験において、様々な組織中の総クロム濃度は、CPM の投与量が 1.8~2.8 倍多かったにもかかわらず、SDD として投与した方がラットで 1.4~16.7 倍、マウスで 2.1~38.6 倍高かった。

このことから、著者は六価クロムは消化管において還元されるにもかかわらず、三価クロムよりも六価クロムとして吸収されるとしている。

小腸で腫瘍を生じる高い飲水中六価クロム濃度が、マウスの還元能を超過していたとしたら、六価クロムとして吸収可能となる閾値濃度があり、その結果、様々な組織における総クロムの蓄積率が増加すると考えられる。

閾値より低い濃度では、マウスの還元能によって、わずかな三価クロムのみが吸収が可能となると考えられる。閾値を超えた濃度では、飲水濃度に対する組織中クロム濃度の傾きが大きくなると考えられる。

NTP (2008) の試験でみられた用量反応データは全ての用量において超線形な曲線を示したことから、還元能に閾値が存在するという考えと一致していなかった。

これらの結果は、NTP (2008) の試験での用量がマウスの消化管での還元能を超えていたという仮説を支持しておらず、全ての投与量でマウスの十二指腸にびまん性過形成がみられたことと一致した。

マウスの胃内容排出の半減時間は <5~9 分であることが報告されており、これは六価クロムの胃内還元速度が摂取速度をはるかに上回っていたとしても、相当な量の六価クロムが胃内還元を逃れ、小腸へ運ばれてしまうことを示唆している (Stern 2010)。

①②DNA に直接的／間接的に作用する MOA

六価クロムは細胞内で還元され、還元の間mediateである不安定な四価、五価クロムになり、最終的に三価クロムに還元される。六価クロム自体は、DNA やその他の生体成分とはほとんど反応しないが、還元のプロセスで、還元剤特異的なチオールラジカル及び炭素系ラジカル、時に活性酸素種 (ROS) を生産し、広範囲の DNA 損傷 (付加体、架橋、酸化塩基、脱塩基部位、gaps、切断) とその他の遺伝子変異 (姉妹染色分体交換、マイクロサテライト不安定性、小核、染色体異常) を誘発する。六価クロムのばく露による ROS 濃度の上昇を示す報告は多く、ROS は p53 依存性細胞周期停止、アポトーシス、NF-κB の活性化、代謝酵素の発現等を促すことを示唆した。また五価クロムと四価クロム自体が強い酸化作用を持っており反応性に富むペルオキシ中間体による水素引き抜き反応を通じて、DNA に酸化損傷を与える。また、六価クロムのエピジェネティックな作用として、トランスジェニックチャイニーズハムスターやヒトの肺癌細胞株においてメチル化の異常やヒストンメチル化がみられ、六価クロムに職業ばく露された肺癌患者において DNA メチル化の変化、遺伝子抑制 (gene silencing) がみられている報告がある。代謝機能の攪乱をもたらす可能性のある六価クロムによるエピジェネティックな変化と発がん性との関連を示す証拠はいくつかあるが、決定的な研究はまだ行われていない (Abreu et al. 2014) [120]。

六価クロムの代謝還元産物 (フリーラジカル、四価クロム及び五価クロム) と新たに生成された三価クロムは、ヒトや動物試験でみられた発がん性影響の主因であると考えられている。フリーラジカル、五価クロム、四価クロム、及び三価クロムと DNA の相互作用は、DNA の構造的損傷、機能障害、細胞への影響をもたらす得る。DNA の構造的損傷には、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋形成、DNA 鎖間架橋形成、Cr-DNA 付加体の形成、染色体異常などが含まれる (IPCS 2013) [3]。

六価クロムが細胞内で還元した三価クロムは DNA と結合することにより遺伝子損傷を誘発し、ゲノムの不安定性を与える。六価クロムの細胞内還元により生じる遺伝子に対する構造的損傷は広範囲に及び、DNA 付加体形成、DNA 鎖切断、DNA-タンパク架橋、酸化塩基形成、脱塩基部位の発生、DNA 鎖間架橋及び鎖内架橋等が知られる。この DNA 損傷により、DNA 複製及び転写の機能障害、細胞周期チェックポイントの異常、DNA 修復メカニズムの異常調節、マイクロサテライト不安定性、炎症反応、細胞の生存と死のバランスに関与する重要な調節遺伝子ネットワークの崩壊等につながり、これらの現象は六価ク

1 ロムによる発がんの中心的な機序を与える。

2 六価クロムによって誘発される細胞死抵抗性、六価クロムばく露後に細胞が
3 生存した際の DNA 修復メカニズム、六価クロムによって誘発される遺伝毒性
4 に反応した細胞生存シグナルの活性化の関与が知られている。六価クロムが誘
5 発する細胞死への抵抗メカニズムは、異常な DNA 修復メカニズム、生存シグ
6 ナル経路の異常調節、転写カスケードの再編に関連していると考えられる。

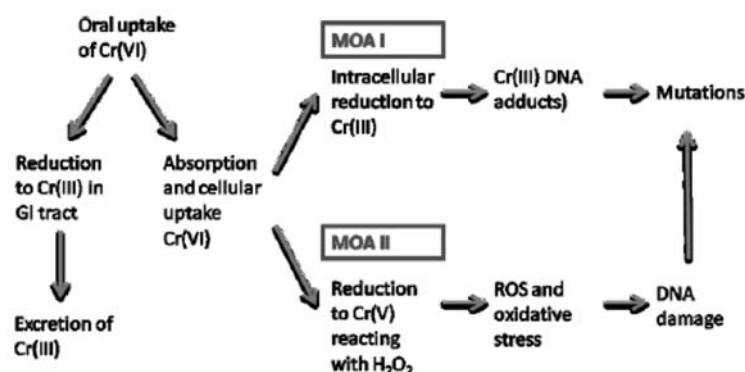
7 著者らは、六価クロムのばく露後に生存を果たした細胞は、遺伝子修復機能
8 と生存シグナルが変化しており、腫瘍に至る前がん状態の細胞を増殖させ、最
9 最終的に腫瘍を形成すると考えられるとしている (Nickens et al. 2010) [66]。

10
11 六価クロムの遺伝毒性作用について重要な点は細胞内での六価クロムから
12 三価クロムへの還元である。六価クロムは一度吸収されると、以下の MOA が
13 考えられる。

14 1) MOA 1: 三価クロムに還元される過程で Cr-DNA 付加体が生成され、ま
15 た、その他の DNA 損傷を起こすことで変異原性をもたらす。

16 2) MOA 2: 五価クロムに還元され、過酸化水素に反応しヒドロキシルラジ
17 カルを生成し、ROS 及び酸化ストレスが生じることで DNA 損傷
18 が起こり変異原性をもたらす。

19 いずれの MOA も起こり得ると考えられ、六価クロムの遺伝毒性影響に寄与
20 している (EFSA 2014) [1]。



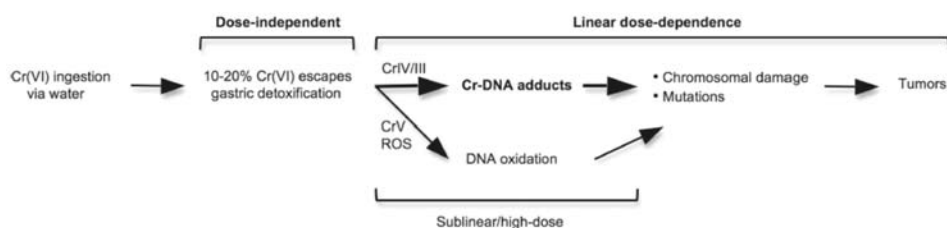
22
23 図 1 六価クロムの発がん性の MOA 案 (EFSA 2014)

24 25 ②③DNA に直接的に作用する MOA

26 六価クロムの細胞内代謝は DNA 損傷を引き起こす可能性がある。六価クロ
27 ムによる DNA 損傷の最も多い型は、Cr-DNA 付加体であり、突然変異と染色
28 体切断をもたらす。

29 六価クロムは常在的に発現している輸送体を經由して体内に吸収され、普遍

1 的に存在する細胞還元剤によって代謝されることから、ヒトの消化器系の細胞
 2 においてもがんを促進する Cr-DNA 損傷を形成すると予想される。広範な遺
 3 伝毒性と共に、六価クロムの様々な動物種 (multispecies) 及び様々な部位
 4 (multisite) での発がん性は、六価クロムが飲料水からのばく露によってヒト
 5 に発がん性があると分類する大きな要因となる。様々な証拠が、六価クロムの
 6 発がん性において DNA 反応性変異メカニズムの重要性を示しており、ヒトの
 7 発がんリスクの線形低用量外挿を支持している。バイオアベイラビリティの評
 8 価とキネティクスによる解析は、環境に存在する濃度でばく露された六価クロ
 9 ムは完全には胃内で解毒されず、10~20%は小腸で吸収され、遺伝毒性代謝が
 10 起こることを示している。直接変異原性 MOA と胃での解毒作用の不完全性
 11 は、六価クロム摂取による発がんリスクの低用量外挿 (low-dose extrapolation)
 12 における閾値の存在と相反することを示している (Zhitkovich 2011) [67]。
 13



14
 15 図2 摂取された六価クロムの遺伝毒性リスク (Zhitkovich 2011)
 16

17 六価クロムの経口ばく露は、胃内還元によって緩和されるが、その一部は還
 18 元による無毒化を逃れ、標的組織に到達する。六価クロムが一度細胞に入ると、
 19 三価クロムに還元され、酸化ストレスの誘発を介した毒性を生じると同時に、
 20 クロムの還元中間体がタンパク質や DNA と反応する。三価クロムは DNA と
 21 付加体を形成し、細胞変異に繋がる恐れがある。経口摂取した六価クロムの一
 22 部は、胃内細胞外還元を逃れることにより、細胞に侵入する。どのような量の
 23 六価クロムでも、細胞内に入れば、腫瘍形成を開始する潜在性を持っている
 24 (Sun et al. 2015) [50]。
 25

26 げっ歯類において六価クロムに誘発された消化管腫瘍が変異原性 MOA に
 27 によるものか解明するためにデータ解析を行った。その際に MOA フレームワー
 28 クを通じて六価クロムの解析を進めた。

29 第一のステップとして、様々な遺伝毒性に関するデータを集め、変異原性を
 30 示す十分な証拠があると認められる基準を満たすか評価した。次に、動物実験
 31 において、発がんが変異原性 MOA を示しているか評価し、その結果はヒトに
 32 も適用することができるか評価した。レビューの対象となった文献の中で、

1 MOA 解析に必要な様々な側面を、明確に網羅しているデータは少なく、よっ
2 て証拠の重みづけ (WOE) アプローチを用いて、不足したデータが最終的な
3 結論に影響を与えるか評価した。

4 MOA フレームワークを用いて様々な文献を解析した結果、腫瘍形成におい
5 て仮定した重要なステップは、DNA と六価クロムの相互作用を経由した三価
6 クロムへの還元、突然変異生成、細胞増殖、消化管腫瘍の形成である。マウス
7 の白血球において、経口投与によりみられた遺伝子変化 (DNA 一本/二本鎖切
8 断) は、用量依存的に上昇した ($p < 0.05$)。この用量反応解析の結果は、遺伝
9 子変化と発がんの因果関係を支持している。また、腫瘍反応に関与する DNA
10 付加体形成と酸化損傷を示す機構的証拠も示されている。WOE は、六価クロ
11 ムが変異原性 MOA を通じて作用する妥当性を支持している。多数の *in vitro*
12 及び *in vivo* 変異原性試験において消化管以外の部位で陽性を示していること
13 から、飲水から六価クロムにばく露されたラットの口腔腫瘍とマウスの小腸腫
14 瘍における部位一致に関するデータの不足は、最終的な結論に影響を与えるほ
15 どのものではないとした。六価クロムは生体 pH において、硫酸やリン酸と似
16 た構造を示しており、ばく露部位から離れた部位へ影響を与えることができ、
17 その際に細胞外の還元力と細胞による吸収率が競い合う。さらに、六価クロム
18 は、他の変異原性発がん性物質と類似した腫瘍プロファイルを示しており、そ
19 れは腫瘍形成が組織部位、動物の種類、性別を越えてみられることである。

20 よって EPA Cancer Guidelines は経口リスク評価を実施する上で、直線外
21 挿法を採用することを推奨している。これは、六価クロムが直接的に DNA 変
22 化を促した時に、MOA が直線的反応を示したためである。また、六価クロム
23 は生殖細胞変異を促し、経胎盤ばく露を受けたマウスの発生中の胚において、
24 DNA 損傷を起こすことから、ADAFs (age dependent adjustment factors)
25 を適用することが推奨される (McCarroll et al. 2010) [121]。

27 ③④DNA に間接的に作用する MOA

28 a. 発がんメカニズムの考察に関する知見

29 腸内組織における組織学的、生化学的、トキシコゲノミクス及び薬物動態
30 学的データを収集するために、六価クロムの 90 日間飲水投与試験によって
31 得られたマウスの細胞を解析し、MOA 分析を行った。その結果、1) 小腸管
32 腔からの六価クロムの吸収、2) 絨毛に対する細胞毒性、3) 損傷した小腸粘
33 膜を修復/置換することによる陰窩での代償性の過形成、及び 4) 陰窩幹細胞
34 の増殖による突然変異誘発の増大から腫瘍発生、を引き起こす、重大な事象
35 を伴う非変異原性 MOA の存在が示唆された。

36 著者らは、腸内組織だけでなく、他の組織についても標的組織に特異的な

1 MOA のデータを蓄積することができれば、より科学的に確かな六価クロム
2 による腸管癌の MOA を評価することができるとしている (Thompson et al.
3 2013) [49]。

4
5 *in vivo* での遺伝毒性強度が発がん強度と比較して弱い場合、遺伝毒性以
6 外の MOA (例えば、内分泌かく乱または再生性過形成) が作用し得る。経
7 口摂取された六価クロムについて、最新の *in vivo* 遺伝毒性および発がん性
8 データを評価した。多くの化合物では、発がん性および遺伝毒性強度の対数
9 値の比は 1 以上であったが、いくつかの六価クロムデータセット (標的組織
10 を含む) の比は 1 未満であった。実際、六価クロムでの対数値の比は、非遺
11 伝毒性の MOA を有すると考えられる 2 つの化学物質 (クロロホルム及びジ
12 エタノールアミン) の比と近い値であった。

13 著者らは、高濃度の六価クロムに飲水ばく露されたげっ歯類で観察された
14 がんにおいて、遺伝毒性が重要な役割を果たしていないことを示唆しており、
15 六価クロムに関する最近の MOA 及び有害転帰経路 (AOP) と一致している
16 としている。この半定量的分析は、伝統的な MOA および AOP 分析を増強
17 するために有用であるとしている (Thompson et al. 2016b) [122]。

18
19 六価クロムの MOA をハイスループットスクリーニング (HTS) データ、
20 *in vitro* データ及び *in vivo* データをもとに解析した。HTS データの結果は、
21 比較トキシコゲノミクスデータベースの *in vitro* データにおける他のデータ
22 と一致していた。90 日間六価クロムにばく露させたマウスの、最も感受性
23 の高い標的組織である十二指腸における、*in vivo* トランスクリプトミクス
24 応答と *in vitro* 応答を比較した。六価クロムによって起こった細胞死/増殖
25 の変化は類似していたが、p53/DNA 損傷シグナル経路の変化では明らかな
26 差がみられた。p53 経路の変化は *in vitro* ではみられたが *in vivo* ではみら
27 れなかった。

28 著者らは、この結果は六価クロム誘発の小腸発がんは非変異原性 MOA で
29 あることを支持している (Rager et al. 2017) [123]。

31 b. 発がん等メカニズム解明試験

32 (a) 90 日間飲水投与試験 (マウス)

33 NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、B6C3F1
34 マウス (雌、各群 5~20 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (SDD)
35 (0、0.3、4、14、60、170 又は 520 mg/L (0、0.024、0.32、1.1、4.6、
36 11.6 又は 31.1 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 90 日間飲水投与する試験が行

1 われた (Thompson et al. 2011) [124]。
 2 各投与群で認められた毒性所見を表 46 に示す。
 3 どの投与群の十二指腸及び口腔においても DNA 酸化損傷の指標となる
 4 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) の増加はみられなかった。
 5 著者らは、飲料水中の六価クロムがマウスの小腸に酸化ストレス、絨毛
 6 細胞毒性、陰窩過形成を起し、それがマウスの小腸発がんの作用機序
 7 (MOA) である可能性を示唆している。

8
9 **表 46 マウス 90 日間毒性試験**

<u>投与群 mg/L</u> <u>(mg Cr(VI)/kg 体重/日)</u>	<u>雌</u>
<u>520</u> <u>(31.1)</u>	<u>十二指腸及び空腸の絨毛萎縮、十二指腸のアポトーシス</u>
<u>170 以上</u> <u>(11.6)</u>	<u>十二指腸及び空腸の陰窩過形成及び絨毛固有層組織球浸潤、</u> <u>血漿の還元型グルタチオン (GSH) と酸化型グルタチオン</u> <u>(GSSG) の比 (GSH/GSSG) 低下</u>
<u>60 以上</u> <u>(4.6)</u>	<u>十二指腸及び空腸の絨毛細胞質空胞化、口腔、腺胃、空腸及</u> <u>び回腸の総クロム濃度増加</u>
<u>14 以上</u> <u>(1.1)</u>	<u>十二指腸及び空腸の GSH/GSSG 低下、十二指腸の総クロム</u> <u>濃度増加</u>
<u>4 以上</u> <u>(0.32)</u>	<u>十二指腸のタンパク質カルボニル増加</u>
<u>0.3</u> <u>(0.024)</u>	<u>(毒性所見なし)</u>

10
11 Thompson ら (2011) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下に
12 示す。

13
14 Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸の絨毛及び陰窩を
15 病理組織学的及び遺伝学的に解析した。また、十二指腸上皮での感受性の
16 高い腫瘍関連変異 (特に *in vivo*-K-Ras コドン 12GAT 変異) の誘発誘導
17 を Allele-competitive blocker PCR を用いて検討した。

18 絨毛における細胞毒性は明らかで、細胞配列の崩壊、落屑、核異型及び
19 鈍化がみられた。91 日目に解析した 60 mg/L 以上投与群において主に絨
20 毛先端での異常核が有意に増加し、170 mg/L 以上投与群において小核が
21 増加した。しかし、陰窩部分では、細胞分裂及びアポトーシス指標、ある

1 いは異常核の形成に用量依存的な影響はみられず、これは六価クロムによる細胞毒性が絨毛に限定されていることを示している。六価クロムは、陰窩部分の増加や陰窩腸上皮細胞の増加によって証明されるように、十二指腸陰窩での用量依存性細胞分裂反応を引き起こした。対照群での自然のK-Ras コドン 12 GAT 変異は期待値よりも高かったが、六価クロムの投与に関連した K-Ras コドン 12 GAT 変異の増加はみられなかった。用量依存的な K-Ras 変異頻度の増加、小核形成、細胞分裂及びアポトーシス指標の変化を伴わず、K-Ras 変異頻度がバックグラウンドレベルで高く、用量依存的陰窩腸上皮細胞増殖の増加がみられたことは、陰窩部分に遺伝毒性がないことと一致し、また MOA は持続する再生性細胞増殖の結果として、がん形成における後半に起こった変異の蓄積が関与していることとも一致している (O'Brien et al. 2013) [125]。 増村先生修正

13
14 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩のクロム量を調査し、 γ -H2AX 免疫染色法を用いて DNA 損傷を調査した。

15
16
17 雌マウスの 180 mg Cr(VI)/L 投与群に十二指腸の絨毛鈍化及び陰窩過形成がみられた。陰窩過形成の証拠として、陰窩腸上皮細胞数が 1.5 倍になり、陰窩部分が最大で 2 倍に延長していた。 γ -H2AX 免疫染色は絨毛で増加したが、陰窩部分では変化はみられなかった。蛍光 X 線分析顕微鏡では陰窩部分より絨毛でクロム濃度が 30 倍以上高く、陰窩部分の平均クロム濃度はバックグラウンドより僅かに高いだけだった。絨毛では高濃度のクロムの存在と γ -H2AX 免疫染色の増加にもかかわらず、形質転換を示す異常巣はみられなかった。

18
19
20
21
22
23
24
25 著者らは、この結果から小腸発がんの MOA は小腸幹細胞におけるクロムと DNA との直接反応ではなく、むしろ小腸絨毛の慢性的傷害障害と陰窩過形成が関与した非変異原性メカニズムであることを示唆している (Thompson et al. 2015a) [126]。

26
27
28
29
【増村先生コメント】

(「慢性的障害」について) 障害? 傷害? (以降全て)

【事務局より】

原著を確認し、「傷害」に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(p1)

These findings do not support a MOA for intestinal carcinogenesis involving direct Cr-DNA interaction in intestinal stem cells, but rather support a non-mutagenic MOA involving chronic wounding of intestinal villi and crypt cell hyperplasia.

1
2
3 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡、 γ -
4 H2AX 免疫染色法を用いて十二指腸の絨毛及び陰窩を調査した。また、シ
5 クロホスファミドを小核誘発の陽性対照とした。

6 21 及び 180 mg Cr(VI)/L で陰窩腸上皮細胞数が増加したが、小核及び
7 γ -H2AX 免疫染色は増加しなかった。反対にシクロホスファミド処理で
8 陰窩小核及び γ -H2AX 免疫染色が定量的に増加した。蛍光 X 線分析顕微
9 鏡で十二指腸絨毛に強いクロム蛍光が認められたが、陰窩部分には認めら
10 れなかった。

11 著者らは、六価クロムは小腸幹細胞のある場所で陰窩に影響を与えず、
12 慢性的な絨毛傷害障害が代償的な陰窩腸上皮細胞の過形成を起こしたこ
13 とを示している (Thompson et al. 2015b) [127]。
14

【増村先生コメント】

(「障害」について) 障害? 傷害?

【事務局より】

原著を確認し、「傷害」に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(p1)

Together, these data indicate that Cr(VI) does not adversely effect the crypt compartment where intestinal stem cells reside, and provide additional evidence that the mode of action for Cr(VI)-induced intestinal cancer in B6C3F1 mice involves chronic villous wounding resulting in compensatory crypt enterocyte hyperplasia.

15
16
17 Thompson ら (2011) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝子
18 発現変動を解析した結果、検出された発現変動遺伝子の機能は、酸化スト
19 レス、細胞周期、脂質代謝、免疫反応であり、それらの機能は対応する飲
20 料水中の SDD 濃度において報告されている酸化還元状態の変化及び病理
21 組織学的変化と一致していた。また、今回の解析データは、酸化ストレス
22 と細胞毒性を初期重要事象として捉えている MOA と一致している。

1 著者らは、六価クロムの慢性経口ばく露による発がん機構は、慢性的な
2 組織傷害障害性と代償的な上皮細胞増殖が必要であることを示唆してい
3 る (Kopec et al. 2012a) [128]。
4

【増村先生コメント】

(「障害」について) 障害? 傷害?

【事務局より】

原著を確認し、「傷害」に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(p1)

Collectively, these data are consistent with a mode of action involving oxidative stress and cytotoxicity as early key events. This suggests that the tumorigenic effects of chronic Cr(VI) oral exposure likely require chronic tissue damage and compensatory epithelial cell proliferation.

5
6
7 Thompson ら (2011) と同じ試験で六価クロムによって誘発されたマウ
8 ス十二指腸の遺伝子発現パターンを 4 種の変異原性肝発がん性物質 (2-ニ
9 トロフルオレン、ジメチルニトロソアミン、4- (メチルニトロソアミノ)
10 -1- (3-ピリジル) -1-ブタノン、アフラトキシン B₁) 及び 4 つの非変異原
11 性肝発がん性物質 (メタピリレン、ジエチルスチルベストロール、Wy-
12 14643、ピペロニルブトキシド) によって誘発されたラット肝遺伝子発現
13 パターンと比較した結果、六価クロム遺伝子応答は変異原性肝発がん性物
14 質のパターンとは異なり、非変異原性肝発がん性物質のパターンに類似し
15 ていた。

16 著者らは、この結果は非変異原性 MOA を支持している他の腸に関する
17 データと一致しているとしている (Thompson et al. 2012a) [129]。
18

19 (b) 90 日間飲水投与試験 (ラット)

20 NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、F344/N
21 ラット (雌、各群 5~15 匹) に SDD (0、0.3、4、60、170 又は 520 mg/L
22 (0、0.02、0.2、3.6、8.7 又は 24 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴)) を 90 日間飲
23 水投与する試験が行われた (Thompson et al. 2012b) [130]。

24 各投与群で認められた毒性所見を表 47 に示す。

25 今回のラットの試験結果と Thompson ら (2011) のマウスの試験結果

1 を比較した結果、ラットとマウスの口腔粘膜中のクロム濃度はほぼ同等で
 2 あった。いずれの種でも十二指腸及び口腔の 8-OHdG の増加はみられず、
 3 還元型グルタチオン値は十二指腸で上昇し、空腸で減少した。また、十二
 4 指腸の組織球浸潤がみられた。GSH/GSSG はラットでは十二指腸では低
 5 下せず、マウスでは口腔では低下しなかった。

6 著者らは、六価クロムばく露によるげっ歯類の消化管発がんは酸化スト
 7 レスが関与していると考えられるが、他の要因による可能性も考えられる
 8 としている。

10 表 47 ラット 90 日間毒性試験

<u>投与群 mg/L</u> <u>(mg Cr(VI)/kg 体重/日)</u>	<u>雌</u>
<u>520</u> <u>(24)</u>	<u>回腸の総クロム濃度増加</u>
<u>170 以上</u> <u>(8.7)</u>	<u>十二指腸のアポトーシス及び陰窩過形成、空腸の絨毛組織球浸潤、血漿の GSH/GSSG 低下、腺胃の総クロム濃度増加</u>
<u>60 以上</u> <u>(3.6)</u>	<u>十二指腸の絨毛組織球浸潤、口腔及び空腸の GSH/GSSG 低下、口腔、十二指腸及び空腸の総クロム濃度増加</u>
<u>4 以下</u> <u>(0.2)</u>	<u>(毒性所見なし)</u>
<u>0.3</u> <u>(0.02)</u>	

11
 12 Thompson ら (2012b) と同じ試験においてさらに解析した知見を以下
 13 に示す。

14
 15 Thompson ら (2012b) と同じ試験で十二指腸上皮及び空腸上皮の遺伝
 16 子発現変動を解析した結果、発現変動遺伝子は酸化ストレス、細胞周期、
 17 細胞死、免疫反応に関連する遺伝子であり、これらは報告にある SDD に
 18 よる酸化還元状態の変化及び病理組織学的変化と一致していた。マウスの
 19 結果 (Kopec et al. 2012a) と比較した結果、ばく露 91 日目にラットの十
 20 二指腸でみられた発現変動遺伝子はマウスの半分以下であり、SDD 濃度
 21 170 mg/L 以上でばく露したラットの組織中のクロム蓄積量もマウスの約
 22 半分であった。

23 著者らは、ラットとマウスの遺伝子発現変動の差異は、クロムの組織蓄
 24 積量の差と相関し、これらが腸腫瘍形成の有無を決定づける一因となると

1 考えられるとしている (Kopec et al. 2012b) [131]。

2
3 六価クロムはげっ歯類に小球性貧血を起こす。Fe²⁺のみが十二指腸を移
4 行すると考えると、高濃度の六価クロムは小腸管腔内で Fe²⁺を Fe³⁺に酸
5 化し、鉄の吸収を妨害すると考えられる。Thompson ら (2011、2012b)
6 と同じ試験において、十二指腸、肝臓、血清、骨髄の鉄濃度が用量依存的
7 に減少した。十二指腸の遺伝子発現解析では鉄欠乏と一致した反応性を示
8 し、二価金属輸送体 1 (DMT1 (遺伝子: *Slc11a2*)) 及びトランスフェリ
9 ン受容体 1 (TFR1 (遺伝子: *Tfr1*)) が有意に誘導された。また、クロム
10 濃度 20 mg Cr(VI)/L 以上ではラットのクロムの赤血球/血漿比率が増加し
11 た。これは還元能が飽和し、六価クロムが赤血球へ吸収されていることを
12 示している。

13 著者らは、これらのデータは高濃度の六価クロムが鉄の吸収を制限し、
14 鉄の恒常性を変えることを示唆しているとし、最近の慢性及び亜慢性試験
15 で高用量の六価クロムばく露においてみられた影響は部分的に鉄の欠乏
16 と恒常性の破壊の可能性と説明できるとしている (Suh et al. 2014) [132]。

17
18 Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験で口腔粘膜における転写物プ
19 ロファイルをゲノムワイドマイクロアレイ分析で調査した結果、両方の動
20 物の口腔粘膜における転写反応は無視できるものであった。ラット及びマ
21 ウスの口腔粘膜における遺伝子変化の総数と同じ研究の動物の十二指腸
22 における応答を比較すると、組織クロム濃度に応じて、組織および種間で
23 顕著な用量反応一致を示した。口腔粘膜における低クロムレベルおよび無
24 視できる転写応答は、組織病変が存在しないことと一致している
25 (Thompson et al. 2016a) [133]。

26
27 NTP (2008) 及び Thompson ら (2011、2012b) の同じ試験における
28 一貫性 (因果関係の重要なヒル基準) が評価された。二人の獣医の病理専
29 門家が 4 つの 13 週間反復投与試験でのラットとマウスの十二指腸障害を
30 統一した方法で疾病分類した。4 つの試験では同様の非腫瘍性小腸障害が
31 みられたが、発生頻度及び重症度はラットよりマウスの方が強かった。

32 著者らは、この結果は試験と動物種が共通しており、小腸病理の標準的
33 基準の重要性を指摘するものであり、非腫瘍性障害の程度の違いはそれぞ
34 れの特異的な腫瘍反応に関連しているようであるとしている (Cullen et al.
35 2016) [134]。

【増村先生コメント】

(「障害」について) 障害? 傷害?

【事務局より】

原著を確認し、「障害」としました。ご確認をお願いいたします。

(p1)

Because intestinal lesions in mice are the basis for proposed safety standards for Cr(VI), and the histopathology data are relevant to the mode of action, consistency (an important Hill criterion for causality) was assessed across the aforementioned studies. Two veterinary pathologists applied uniform diagnostic criteria to the duodenal lesions in rats and mice from the 4 repeated-dose studies. Comparable non-neoplastic intestinal lesions were evident in mice and rats from all 4 studies; however, the incidence and severity of intestinal lesions were greater in mice than rats. These findings demonstrate consistency across studies and species and highlight the importance of standardized nomenclature for intestinal pathology. The differences in the severity of non-neoplastic lesions also likely contribute to the differential tumor response.

1
2
3 (c) 28日間飲水投与試験(トランスジェニックラット)

4 NTP (2008) で行われた試験で口腔腫瘍がみられた用量の SDD (180
5 mg Cr(VI)/L) を雄 Big Blue® TgF344 ラットに 28 日間飲水投与し、遺伝
6 毒性陽性の経口発がん物質である 4-ニトロキノリン-1-オキシド (4NQO)
7 を陽性対照として c II 導入遺伝子の突然変異頻度を調査した。隣接口蓋の
8 内側歯肉と隣接頬組織の外側歯肉において、4NQO は突然変異頻度が上昇
9 したが、SDD は突然変異頻度が上昇しなかった。

10 著者らは、これらのデータはヒトがばく露されている濃度の 18 万倍の
11 六価クロムであっても歯肉表皮に突然変異の増加がないことを示してお
12 り、六価クロムのラット口腔でのメカニズムは突然変異に基づくものでは
13 ないことを示唆している (Thompson et al. 2015c) [135]。

14
15 Thompson ら (2015c) と同じ Big Blue® TgF344 ラットの試験におい
16 て、NTP (2008) の試験で発がん性を示さなかった十二指腸での c II 導入
17 遺伝子の突然変異頻度を調査した。N-エチル-N-ニトロソウレア (ENU)
18 を陽性対照とした。十二指腸でのクロム濃度は増加したが、突然変異頻度

1 は上昇しなかった。ENUは突然変異頻度を顕著に24倍上昇させた。増村
2 先生修正

3 著者らは、変異原性が六価クロムで誘発される小腸発がんの初期事象で
4 はないことを示したとしている (Thompson et al. 2017b) [136]。

5
6 (d) 90日間飲水投与試験 (トランスジェニックマウス)

7 gpt delta マウスに重クロム酸ナトリウム (85.7 mg/L) (2年間の投与に
8 よりマウス小腸に腫瘍が発生する用量) を28日間又は90日間飲水投与
9 し、小腸における突然変異頻度を調査した。いずれの投与期間においても、
10 実験した条件下において、小腸での点突然変異頻度の増加は認められなか
11 った。また、8-oxodG¹³⁾の生成の増加も認められなかった (青木 2014)
12 [137]。

13
14 **【長谷川先生コメント】**

15 Thompson グループ以外からの知見。青木先生の知見は重要。

16 (e) 28日間経口投与比較試験 (マウス)

17 高濃度の六価クロム、キャプタン及びホルペットはマウスに十二指腸腫
18 瘍を誘発させる。標準的な組織採取方法及び診断基準を用いて、これら3
19 つの発がん物質をマウスにばく露させることで十二指腸に同様の組織学
20 的な特徴がみられるかどうかを解析した。

21 B6C3F1 マウス (雌、各群20匹) に①六価クロム (0、180 ppm (NTP
22 (2008) において発がんがみられた用量))、②キャプタン (6,000 及び
23 12,000¹⁴⁾ ppm) 又は③ホルペット (6,000 及び 16,000 ppm) を28日間
24 飲水投与 (六価クロム) 又は混餌投与 (キャプタン及びホルペット) する
25 試験を行った。各群10匹のマウスは投与28日後にと殺し、残りの各群
26 10匹のマウスは28日間の回復期を経てと殺した。投与終了後、絨毛腸上
27 皮細胞の肥大及び増加、軽度の陰窩上皮過形成が投与群のほぼ全てのマウ
28 スにみられた。回復期後に解析した結果、投与群で投与終了後にみられた
29 絨毛及び陰窩への影響の重症度が弱まり、一方で対照群にも同様の影響が
30 みられたことから、投与群及び対照群の重症度に差はみられなくなった。

13¹³⁾ 8-OHdGと同じ。

14¹⁴⁾ 実験開始時は16,000 ppmを混餌投与していたが、数日間で2匹のマウスが死亡し、1匹のマウスを瀕死のためと殺したことから、試験10日目からはキャプタンの投与量を12,000 ppmに減らしている。

1 著者らは、組織学的検査において3つの物質に同様の反応がみられたこと
2 から、これらの腸発がん物質は、絨毛の刺激及び損傷が陰窩の再生性の
3 過形成を引き起こし、長期間高ばく露されることで、自然発生性の突然変
4 異及び腫瘍発生のリスクが増加するということが考えられるとしている
5 (Thompson et al. 2017c) [138]。
6

7 【長谷川先生コメント】

Thompson 2017c の文献は極めて重要で、価値ある情報と考えます。

8 【事務局より】

9 上述の試験の試験名を追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

10 (8) 実験動物等における影響のまとめ (6 ページ II. 食品健康影響評価に転記予
11 定)

12 六価クロムの急性毒性については、種々の六価クロム化合物を経口投与した
13 試験において、LD₅₀はラットで13~811 mg Cr(VI)/kg 体重であった。

14 反復投与毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、貧血、小
15 腸や肝臓の炎症等の毒性影響がみられている。亜急性毒性試験及び慢性毒性試
16 験において最も低い用量でみられた毒性所見は、マウスの2年間飲水投与試験
17 における十二指腸のびまん性上皮過形成、腸間膜リンパ節の組織球浸潤等であ
18 った。

19 発がん性については、マウスを用いた試験において、小腸で発がん頻度の有意
20 な増加がみられており、ラットを用いた試験において、口腔粘膜及び舌で発がん
21 頻度の有意な増加がみられている。これらの結果から、六価クロムは発がん物質
22 であると考えられた。

23 生殖・発生毒性については、マウス及びラットを用いた試験において、着床数
24 や生存胎児数の減少、児動物の骨化遅延等の影響が認められた。

25 遺伝毒性については、六価クロムは、*in vitro* の試験系では、細菌を用いた復
26 帰突然変異試験を含め、培養細胞を用いた染色体異常試験、DNA 損傷試験、姉
27 妹染色分体交換試験等多くの試験において陽性を示した。*In vivo* の試験系では、
28 職業性ばく露したヒトのリンパ球を用いた染色体異常試験、小核試験等は陽性
29 及び陰性であった。ラットに飲水投与した遺伝子突然変異試験は口腔組織およ
30 び十二指腸で陰性であった。マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であ
31 ったが、強制経口投与した DNA 損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹
32 腔内投与した遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験等は陽性を示した。

1 これらの結果から、六価クロムは遺伝毒性を有すると考えられた。増村先生修正

2

【事務局より】

毒性のメカニズムに関する知見から、遺伝毒性と発がんの関係についてどのように判断したらよろしいでしょうか。（遺伝毒性が発がんに直接関与しているか。閾値を設定できるか。）毒性のメカニズムに係るまとめについては、ご審議を踏まえ、今後追記いたします。

【増村先生コメント】

六価クロムの遺伝毒性（と発がん性）に関するコメントを別紙に作文しましたので送ります。ご検討よろしく願いいたします。

【事務局より】

増村先生からのコメント及び長谷川先生からのコメントを、別途資料2として配布しております。ご審議をお願いいたします。

3

4

5 **3. ヒトにおける影響**

6 **（1）栄養学的役割**

7 「食事による栄養摂取量の基準」（平成27年3月31日厚生労働省告示第199
8 号）において、栄養素の食事摂取基準として、クロムの摂取目安量が設定されて
9 いる。（0～5月齢0.8 µg/日、6～11月齢1.0 µg/日、18歳以上10 µg/日）（厚生
10 労働省2015b）[139]

11

12 「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会」報告書において、クロム
13 について以下のとおり記載されている。

14 「クロム投与動物の組織に存在し、インスリン作用を増強するクロモデュリ
15 ンと呼ばれるオリゴペプチドには、四つの3価クロムイオンが結合している。
16 クロモデュリンの主な役割は、インスリンによって活性化されるインスリン受
17 容体のチロシンキナーゼ活性の維持である。クロムが結合していないアポ型ク
18 ロモデュリンにはこの能力がないため、クロムが欠乏するとインスリン作用が
19 低下し、耐糖能低下が生じると考えられる。

20 しかし、実験動物に低クロム飼料を投与しても糖代謝異常は全く観察できな
21 い。また、ヒトの糖代謝改善に必要なクロムの量は、食事からの摂取量を大きく
22 上回っている。これらのことから、クロムによる糖代謝の改善は薬理作用に過ぎ
23 ず、クロムは必須の栄養素ではないという説も展開されている。」（厚生労働省

1 2014d) [140]

2
3 クロムは炭水化物、脂肪、タンパク質の代謝に必要な元素だと考えられており、
4 安全で十分な食事摂取量が設定されていた。しかし、最近の知見に基づくクロ
5 ムが必須元素か疑わしい。SCF (2003) は、三価クロムは明確に生理学的に必
6 要だと定義することができないとしている (EFSA2014) [1]。

7 8 (2) 経口ばく露 (事故的なばく露)

9 22 か月の男児が、重クロム酸ナトリウム(VI) (量不明) を摂取し、18.5 時間
10 後に心肺停止で死亡した。解剖の結果、全身性浮腫、両側性胸膜浸出液 (bilateral
11 pleural effusions)、肺水腫、重度の気管支炎、急性気管支肺炎、心筋に初期の
12 低酸素性変化、尿細管及び消化管の壊死等が認められた (Ellis et al. 1982) [141]。

13
14 17 歳の男性が、重クロム酸カリウム(VI) (5 g (29 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾) を
15 摂取し病院に運ばれた。治療中に、心拍出量、心拍数及び血圧が徐々に低下し、
16 14 時間後に心停止で死亡した。解剖の結果、両側性胸膜浸出液、肺のうっ血、
17 左心室の前乳頭筋に出血、尿細管の壊死、血液の凝固阻害、消化管の重度の出血
18 等が認められた (Clochesy 1984, Iserson et al. 1983) [142, 143]。

19
20 14 歳の少年が、重クロム酸カリウム(VI) (1.5 g (7.5 mg Cr(VI)/kg 体重⁴⁾)
21 を摂取した後、8 日後に死亡した。摂取 48 時間後の血清 AST や ALT 等が高濃
22 度に認められた。解剖の結果、肝臓及び腎臓に壊死等の損傷が認められた
23 (Kaufman et al. 1970) [144]。

24
25 44 歳の男性がクロム酸(VI)溶液 (14.14 g Cr/L (4.1 mg Cr(VI)/kg 体重²⁾) を
26 摂取した後、急性尿細管壊死と腎不全を起こし、1 ヶ月後に重度の消化管出血で
27 死亡した (Saryan and Reedy 1988) [145]。

28
29 1 歳の女児が、重クロム酸アンモニウム(VI) (量不明) を摂取し、12 時間後に
30 心肺停止で死亡した。解剖の結果、口の浅達性熱傷、肺や肝臓のうっ血等が認め
31 られた (Reichelderfer 1968) [146]。

32
33 クロム板金工が、誤ってクロム酸(VI)300 g/L を含むメッキ液 (クロム酸の推
34 定摂取量は 15 g 又は致死量と言われている 1~2g を大きく上回る量) を摂取
35 し、タンパク尿、血尿及びそれに続く無尿を特徴とする急性腎不全、黄疸等の肝
36 臓の損傷、重度の出血に続いて貧血が起きた。血液透析の治療により完全に回復

1 した (Fristedt et al. 1965) [147]。

2
3 18 歳女性が、重クロム酸カリウム(VI)を数グラム摂取し、24 時間後に急性腎
4 不全を発症した。タンパク尿、黄疸、乏尿及び腎臓の尿細管上皮の破壊等が認め
5 られたが、透析後に腎機能を回復した。ヘモグロビン濃度が減少し、血漿ヘモグ
6 ロビン濃度が増加したことは溶血があったことを示している (Sharma et al.
7 1978) [148]。

8
9 25 歳の女性が、重クロム酸カリウム(VI)溶液 (量不明) を摂取し、乏尿、腎臓
10 障害等がみられた。多形核細胞の増加に由来する白血球の有意な増加が認めら
11 れた (Goldman and Karotkin 1935) [149]。

12
13 17 歳の女性 (体重 50 kg) が、化学の授業中に自殺の真似を行い、重クロム
14 酸カリウム(VI) (2~3 g (40~60 mg/kg 体重)) をコーラ飲料と共に摂取した。
15 女性は上腹部痛を訴え、摂取から 15 分後に嘔吐した。その後、活性炭 30 g に
16 よる消化管除染を初期治療として行い、入院後すぐにアスコルビン酸 3 g を静
17 脈内投与した。尿中に排出されるクロム量を増やすために、150 mg/kg 体重の
18 N-アセチルシステインを 30 分間かけて静脈内投与した。

19 入院時の検査結果によると、血中尿素は 22 mg/dL (標準: 10~50)、クレア
20 チニンは 0.8 mg/dL (標準<1.1)、乳酸脱水素酵素は 519 IU/L (標準: 230~
21 439)、腎臓機能テストは標準であった。クロムは吸収された後、尿中に排泄され
22 ていること、糸球体ろ過値は標準であるがクロムによる尿細管毒性が示された。
23 22 日目に測定した 8-OHdG は標準値の 40 倍に上昇しており (420 $\mu\text{mol/mol}$ ク
24 レアチニン (標準: 0.5~10))、強い DNA 酸化損傷を示した。

25 結論として、この症例では六価クロムの経口大量摂取により、近位尿細管に明
26 確な毒作用がみられ、酸化損傷による DNA 損傷を少なくとも部分的には確認し
27 た (Hantson et al. 2005) [150]。

28
29 24 歳の既婚女性が重クロム酸アンモニウム(VI)を自殺意図で摂取し、病院に
30 入院した。摂取直後に、吐き気、吐血及び下痢の症状が表れた。患者は、約 4~
31 5 g の重クロム酸アンモニウム(VI)を摂取したことが推定された。検査において、
32 黄疸、蒼白、四肢に紫斑、圧痛を伴う肝腫大、足の浮腫、タンパク尿及び赤血球
33 円柱と診断された。代謝性アシドーシスの兆候が見られ、プロトロンビン時間は
34 正常値の 1.8 倍であった。入院中は血小板数を回復させるための輸血と共に、継
35 続的な血液透析と高濃度のビタミン C (500 mg/日) を投与した。後に患者の病
36 状は回復し、入院 7 日目に退院した。その後、患者の追跡調査を行い、腎機能検

1 査、尿中クレアチニン、その他の生化学検査値は4～5週間で正常値に回復した
2 (Hasan 2007) [151]。

3
4 58歳の男性が30 g/Lの重クロム酸カリウム(VI) (クロムの推定摂取量は約3
5 g) を事故的に経口摂取し、病院に入院した。腹痛と非出血性下痢、胃炎、十二
6 指腸の紅斑病変 (erythematous lesions) を発症したが、7日間にわたる集中治
7 療室での治療の末、患者は肝不全又は腎不全は無く退院した (Gouille et al. 2012)
8 [63]。(再掲)

9 10 <三価クロム>

11 24歳白人男性が、ピコリン酸クロム(III)含有の栄養補助食品 (1～2カプセル
12 /日) を2週間服用した後、急性腎不全を起こした。CT検査により、患者は右単
13 腎であることがわかり、腎生検により腎尿細管壊死が確認された。血液透析が必
14 要な重篤な腎臓機能障害であった。当初肺腎症候群と診断され、血漿交換とステ
15 ロイドが処方されたが、補体や抗体レベルが正常であったため、その後中止され
16 た。4週間後には患者の腎機能は改善し、その後の外来診療時には腎機能は正常
17 であった。2週間の摂取で発症したのは、患者の単腎が原因と考えられるが、メ
18 ーカーによるサプリメントの成分表示がないため、クロムへのばく露量は不明
19 である。

20 また、文献調査によると、600 µg/日のクロムを6週間摂取した5ヶ月後に腎
21 障害が起こり、1200～2400 µg/日のクロムを4～5か月間摂取した時に血小板減
22 少、中毒性肝炎、腎障害が起こっているとされている (Wani et al. 2006) [152]。

23
24 三価クロム補助食品は多くの2型糖尿病患者の耐糖能を改善したとする報告
25 があるが、体重を落とすためにピコリン酸クロム(III) (1,200～2,400 µg/日を、
26 4～5か月間摂取した女性に、貧血、血小板減少症、溶血、肝機能障害、腎不全
27 がみられたとする報告もある (Vincent 2007) [68]。

28 29 (3) 経口ばく露 (一般集団における疫学調査)

30 ①がん

31 a. 中国

32 中華人民共和国内 (中国遼寧省錦州) でクロム精錬する合金工場近隣の汚
33 染地区の住民について後ろ向き死亡率調査を行ったところ、肺癌及び胃癌の
34 発生率の上昇が認められた。この合金工場は1961年にクロム精錬を開始し、
35 本格生産を始めた1965年には六価クロムを含む排水が劇的に増加した。
36 1970～1978年まで住民を追跡した。ばく露した母集団について調整した全

1 がん死亡率は、その地方の一般住民において 10 万人当たり 65.4 であるのに
2 対して、71.89~92.66 であった。肺癌について調整した死亡率は、一般住民
3 において 10 万人当たり 11.21 であるのに対して、13.17~21.39 であった。
4 胃癌について調整した死亡率は 10 万人当たり 27.68~55.17 であり、これ
5 はその地方全体の平均より高かった（対照群は報告されていない）。廃棄場
6 近くの住民のがん発生率は上昇した（Zhang and Li 1987、ATSDR 2012）
7 [2, 153]。

8 ATSDR（2012）は、汚染過程についての記述を基にしてばく露濃度を推
9 定することはできず、この集団のばく露は主に六価クロムに汚染された飲料
10 水であると考えられるが、大気からのばく露も無視できないとしている
11 （ATSDR 2012） [2]。

12
13 追跡調査によって上述の Zhang and Li（1987）のデータを再評価した。
14 分析した 6 地域の修正を施した全がん死亡率は、10 万人当たり 68.8、68.4、
15 64.7、54.3、57.5 及び 45.9 であった。これらの率は、6 つのばく露地域が
16 所在する省全体の 66.1 という率とほぼ同等であった。汚染水を使用した地
17 域の 5 つの村の全がん死亡率を合わせると、がん発生率は省全体のがん発生
18 率より有意に上昇したことがわかる。しかし、全がん発生率、胃癌発生率、
19 または肺癌発生率は、最低濃度の飲料水にばく露した村でその率が上昇して
20 いるため、六価クロムのばく露程度と関連しなかった。

21 著者らは、がんの原因は六価クロムばく露よりも、むしろ生活様式や環境
22 要因の影響を反映している可能性があるとしている（Zhang and Li 1997）
23 [154]。

24
25 上述の Zhang and Li（1987）のデータを再構築して、リスク比とその信
26 頼区間を算出し、胃癌死亡に対する飲料水からの六価クロムへのばく露のリ
27 スク比とその信頼範囲を求めた。1965~1986 年のフェロクロム（クロム鉄
28 ¹⁵⁾ 工場周辺地域における合計 9 か所（六価クロム汚染地域：5 か所、非汚
29 染地域：4 か所）での、がん死亡率、人口データ、飲料水の六価クロム汚染
30 に関するデータを年代ごとに収集した。

31 全がん死亡率において、六価クロム汚染地域と非汚染地域、又は遼寧省全
32 体との差は無視できる範囲であり、リスク比（RR）は、非汚染地域に対して
33 RR=1.13（95%CI=0.86~1.46）、遼寧省全体に対して RR=1.23（95%CI=0.97
34 ~1.53）とわずかに高いだけであった。胃癌による死亡率は、六価クロム汚
35 染地域において、非汚染地域及び省全体よりも明らかに高く、相対危険度は

15) クロム鉄（ferrochromium）：クロムを 50~70%含有する鉄合金。

1 それぞれ RR=1.82 (95%CI=1.11~2.91) と RR=1.69 (95%CI=1.12~2.44)
2 であった。六価クロム汚染地域の肺癌死亡率は、非汚染地域と比較するとわ
3 ずかに高い (RR=1.15 (95%CI=0.62~2.07)) 程度であったが、省全体と比
4 較するとより高くなった (RR=1.78 (95%CI=1.03~2.87))。その他のがんに
5 よる死亡率に関しては、六価クロム汚染地域において特に高いというデータ
6 は示されなかった。

7 1970~1978年にかけて、六価クロムに汚染された飲料水を利用する地域
8 において、非汚染地域、またその省全体と比較しても、胃癌死亡率の有意な
9 上昇を示す結果であったが、観察期間が短いので確証的とは言えない。しか
10 し、胃癌死亡の観察期間が 14.5 年ではなく約 20 年であり、高ピロリ菌感染
11 率により、クロムの還元率が低下していること等から、六価クロムによる胃
12 癌発症の潜伏期間は短い可能性がある。肺癌の死亡率に有意差がみられな
13 かったのは、非汚染地域にクロム鉄合金工場の社宅があり、多くの作業員がそ
14 こに暮らしていたので、職業性のクロムへのばく露の影響があるためだと考
15 えられた。結論として、六価クロムに汚染された飲料水摂取集団における胃
16 がんリスクの増加が認められた (Beaumont et al. 2008) [155]。

17
18 Smith (2008) は、中国遼寧省の六価クロムばく露における胃がん死亡率
19 の調査には複雑な経緯があるとし、Beaumont らの再解析 (上述の
20 Beaumont ら (2008)) にはデータと解析手法における重大な制限もあると
21 されているが、十分大きな集団を対象として、飲料中の六価クロムへのばく
22 露を追跡調査してがんリスク評価をした研究は他にないことから、極めて重
23 要な報告といえるとしている (Smith 2008) [156]。

24
25 クロム (とくに六価クロム) の経口摂取が発がんに結びつくのかは不明で
26 あった。中国遼寧省からの報告は以下の経緯をたどった。

27 1959 年 中国遼寧省の工場でクロム鉄の生産が開始された。

28 1964 年 工場周辺住民より井戸水の黄色着色が報告された。

29 1965 年 井戸水の六価クロムが高濃度であることが確かめられた。

30 1967 年 改善作業によってクロム濃度が低下したことが文書化された。

31 1987 年 Zhang and Li が Chinese Journal of Preventive Medicine に六
32 価クロムにばく露した住民において胃癌と肺癌が増加している
33 ことを報告した。

34 1997 年 同じ著者が J Occupational and Environmental Medicine
35 (JOEM) にばく露とがん発生に関連はないとする結論を報告し
36 た。

1 2006年 JOEM は、1997年の報告には米国の工業界の意を受けたコンサル
2 ルティング会社に関係したという証拠があるため、これを削除し
3 た。

4 2008年 Beaumont らは遼寧省地域住民についての Zhang and Li の最
5 初の報告を再解析し、飲料水を介して六価クロムにばく露された
6 集団の胃癌死亡率が近隣の非汚染地域集団、及び遼寧省全体に比
7 較して上昇していることを示した。また肺癌死亡率は、非汚染集
8 団とはそれほど大きな差はなかったが、省全体と比較すると上昇
9 していると述べた。

10 Zhang and Li の報告を再解析した Beaumont らの報告には不備もあるが、
11 六価クロムの摂取がヒトにおいて胃癌リスク増加をもたらすことを示すも
12 のといえる (Smith and Steinmaus 2009) [157]。

13
14 Zhang and Li (1987) の報告と同様に、1970～1978年の地下水が六価ク
15 ロムに汚染されている5つの農村と、地下水が六価クロムに汚染されていな
16 い4つの周辺地域(3つの農村と1つの工業都市)のがん発生率を比較し
17 た。

18 地下水が六価クロムに汚染されていない3つの農村と地下水が六価クロ
19 ムに汚染されている5つの農村における、肺癌平均粗死亡率(対10万人)
20 (9.7対17.1)、胃癌平均粗死亡率(28.6対34.9)、全てのがんによる平均年
21 齢調整死亡率(73.7対81.1)には有意な差はみられなかった。また、六価
22 クロムに汚染されている5つの農村において、飲料水中の六価クロム量を
23 示す3つの代替指標とがん死亡率の間に、有意な関連性はなかった。さら
24 に、合金工場(六価クロム発生源)のある工業都市は、周辺農村と比較して異
25 なる人口動態であり、六価クロムによる地下水汚染に関係なく胃癌死亡率
26 (16.9)よりも肺癌死亡率(21.4)が高いという異なる傾向がみられた。また、
27 六価クロムに汚染されている住民の、がん死亡率と遺伝毒性に関する他の報
28 告の結果をレビューした。調査対象住民の総合的研究成果から、肺癌、胃癌
29 または全てのがんによる死亡率と六価クロムに汚染された地下水のばく露
30 との間に、用量反応関係もしくは首尾一貫した関連性はみられなかった。

31 結論として、生態学的研究デザインと短い観察期間による制限があつたも
32 のの、この調査では地下水に六価クロムが含まれている、いないに関わらず
33 人口統計学的に類似した農村を比較した結果、錦州市の地下水汚染事故は、
34 すべてのがん、胃癌、肺癌による死亡率の有意な増加をもたらさなかつた
35 (Kerger et al. 2009) [158]。

36

1 すでに撤回された Zhang and Li (1997) に対して Beaumont らはそのデー
2 ータを再解析し、調査結果を報告した(上述の Beaumont ら(2008))。Kerger
3 はその再解析調査にエラーが含まれていると指摘し、Beaumont らは以下の
4 ように返答している。

5 Kerger は、主要汚染地帯は合金工場と周辺農村の間で局所的であると述
6 べたが、水文地質学的解析 (hydrogeologic investigation and water analysis)
7 の結果は Kerger の述べる結果とは異なり、細長い地下水の流れにそって汚
8 染地帯が形成されていることを示すものである。

9 Kerger は Beaumon らの調査が、誤った比較グループを使用し、人口動
10 態的に異なる地域を比較対象にしていると述べた。しかし、1973~1975 年
11 における、地方での胃癌による死亡率は 19.4 人/100,000 人/年であり、都市
12 部での胃癌による死亡率は 20.1 人/100,000 人/年であることから、1970 年
13 代の都市部と地方での胃癌発生率に差はみられなかった。

14 Kerger は Beaumon らの調査結果が、Zhang and Li による調査結果の解
15 釈を覆したと述べているが、実際は、Beaumon らの調査結果は Zhang and
16 Li による調査結果と一致している。1987 年に、Zhang and Li は汚染地域に
17 おいて全がん死亡率、肺癌死亡率、胃癌死亡率は一般住民より高いと述べて
18 おり (上述の Zhang and Li (1987))、Beaumon らが導き出した結論も近
19 い内容である (Beaumont et al. 2009) [159]。

21 b. ギリシャ

22 ギリシャの工業地帯 Voiotia 県 Oinofita 自治区住民で 1999 年までに市民
23 登録した住民と定住者の 5,842 名を対象に 2009 年まで追跡調査を行った。
24 Voiotia 県民を標準集団として標準化死亡比 (SMR) を算出した。Oinofita
25 自治区を流れる Asopos 川に液体産業廃棄物の投棄を認める条例が 1969 年
26 に出され、Oinofita は 1970 年代早期から産業地帯に変貌した。1990 年代
27 早期から市民から飲料水の変色と混濁に関する抗議が定期的に繰り返し起
28 こっていた。2007~2008 年に 16 か所で測定した水道水中六価クロム濃度
29 は 8~51 µg/L であった。同時期に 35 箇所測定した井戸水中六価クロム
30 濃度は 10~156 µg/L だった。2009 年から飲料水の供給元を Moronos 湖に
31 変更したので、水道水中六価クロム濃度は <0.01~1.53 µg/L になった。

32 Oinofita において、474 名の死亡が確認され、118 名ががんに関連した死
33 亡であった。全死因の SMR は 98 (95%CI=89~107)、全がん SMR は 114
34 (95%CI=94~136) と有意な上昇はみられなかったが、原発性肝臓癌の SMR
35 が 1,104 (95%CI=405~2,403, p<0.001)、肺癌の SMR が 145 (95%CI=100
36 ~203, p=0.047)、及び女性の腎臓癌と泌尿生殖器癌の SMR が 368 (95%

1 CI=119~858、 $p=0.025$) と有意に高かった。この他に口唇・口腔・咽頭癌、
2 胃癌、前立腺癌、白血病及び女性の乳癌の SMR が上昇したが有意ではなかつ
3 った。

4 著者らは、Oinofita 住民のがん死亡率の上昇は、六価クロムの経口摂取に
5 よって発がんが起こるといふ仮説を支持している。飲料水からの六価クロム
6 ばく露と発がんリスクとの関係を調査するためにさらなる研究が必要であ
7 るとしている (Linós et al. 2011) [160]。

8
<参考>

Methods 及び Discussion に以下の記載がありました。

●1970 年代以降 Oinofita 地域に工場が増え (2009 年には 700 工場が稼働)、この地域
を流れる Asopos 川に 500 工場からの産業廃棄物が堆積していた。住民から飲料水の変
色及び濁りが訴えられ、2007 年以降対策がとられた。

(P.2)

「in 2009, there were about 700 industries operating in the Oinofita area, of which
500 generated liquid industrial waste.

Initial concerns were raised after Oinofita area citizens complained about the
discoloration and turbidity of their drinking water. Regular protests ensued from the
1990s onward. In 2007, the Ministry of Environment, Regional Planning and Public
Works of Greece imposed fines on 20 industries for disposing industrial waste with
high levels of hexavalent chromium into the Asopos river.」

●2007 年以前の六価クロム濃度の測定値がない。

(P.3)

「To the best of our knowledge, there are no systematic measurements of Cr(VI)
before 2007.」

●職業ばく露や喫煙等の交絡因子を調整できていない。

(P.7)

「Furthermore, it is not possible to exclude the presence of confounding factors such
as occupational exposures and cigarette smoking.」

●死因を誤分類している可能性がある (肝臓癌及び腎臓癌による死亡はもしかしたら他
の疾患による死亡かもしれない)。

(P.7)

「An additional potential problem would be the misclassification of the cause of death
e.g. attributing deaths to liver cancer or kidney cancer when the real underlying cause
of death was another disease.」

●追跡調査の開始以降に引っ越してきた人も調査の対象としている。

(P.7)

「In our methodology we allowed persons that entered the municipality after the beginning of follow up to be included in the cohort, thus including persons with very low latency period in our population. . . .

Overall the main limitation of our study is the duration of follow-up.]

【吉田先生コメント】

悩ましい結果ですが、飲料水中のクロムの分析データが乏しく、どれくらいの曝露であったのか評価は難しいと判断します。

c. 台湾

台湾の 307 の居住区における口腔癌の事例と台湾全域の土中重金属濃度の地理的相関と潜在的クラスターを、Anselin's Local Moran test を用いて特定した。さらに、口腔癌事例、キンマ（嗜好品）¹⁶⁾ を噛む習慣（BQC : betel quid chewing）、喫煙普及率、土中重金属濃度の間の地理的相関性を、地理的クラスターの比較に基づいて解析した。

高リスク口腔癌クラスター（Moran's $I=0.638$ 、 $P<0.001$ ）は、中央台湾及び東台湾にあり、BQC 及び喫煙の「ホットスポット」は東台湾に特に集中していた。BQC 及び喫煙の生活要因の分布には地理的な関連があった（ $P<0.001$ ）。口腔癌の「ホットスポット」及び BQC の「ホットスポット」は、中央台湾にある彰化県と雲林県を除いて大きな差は示さなかった。しかし、中央台湾のニッケル及びクロムの高い土中濃度は口腔癌事例の高リスク地域の土中濃度と一致していた（ $P<0.001$ ）。

この調査結果は、BQC 及び喫煙に加えて、人為的な汚染（土壌の重金属汚染等）も中央台湾における口腔癌原因論の複雑性に多大な影響を与えている可能性があることを示唆している（Chiang et al. 2010） [161]。

中央台湾の彰化県において口腔・顎顔面外科で診断治療されている 101 名の口腔癌患者を症例群とし、104 名のアレルギー・リュウマチ科患者を対照群とした。人口統計学的情報（demographic information）（喫煙、アルコール

¹⁶⁾ ビンロウ（檳榔子：ヤシ科植物）の種子と石灰とキンマ（コショウ科植物）の葉を混ぜたもの。ビンロウの成分にニコチンと同様の作用を示すものが含まれている。檳榔子にはタバコ同様に依存性がある。国際がん研究機関（IARC）は檳榔子がヒトに対して発がん性（主に喉頭ガン）を示すことを認めている。

1 ル摂取、BQC) と、環境的及び職業性金属ばく露歴に関する問診を行い、ま
2 た、対象者から血液試料を採取し、血中の 8 種の金属濃度を解析した。

3 8 種の金属のうち、口腔癌患者のクロム、ニッケル、銅及び亜鉛の血中濃
4 度が有意に高かった。口腔癌患者の血中クロム濃度 ($0.83 \pm 0.31 \mu\text{g/L}$) は対
5 照群 ($0.61 \pm 0.29 \mu\text{g/L}$) の 1.4 倍高かった。口腔癌患者の血中クロム、ニッ
6 ケル、亜鉛濃度は、喫煙、アルコール摂取、BQC を含む口腔癌のリスク因
7 子を考慮した上で、対照群より有意に高かった ($p < 0.05$)。血中クロム濃度
8 が高い患者 ($> 0.73 \mu\text{g/L}$) は低い患者 ($\leq 0.73 \mu\text{g/L}$) よりオッズ比が 6.80
9 ($95\% \text{CI} = 2.84 \sim 16.3$) と口腔癌を発症する確率が 7 倍高かった。他の 4 種の
10 金属 (カドミウム、ヒ素、水銀及び鉛) の血中濃度は口腔癌患者と対照群で
11 差はみられなかった。

12 本研究は二つの金属 (クロム及びニッケル) の、口腔癌形成メカニズムに
13 おける潜在的役割を示唆したが、さらなる広範な調査を実施し、その役割の
14 詳細を明らかにすることが重要である (Yuan et al. 2011) [162]。

15 ②胃腸等への影響

16 a. 中国

17 中華人民共和国の合金工場による汚染発生地区 (①がん a. 中国の Zhang
18 and Li (1987) の報告と同じ地区) で、20 mg Cr(VI)/L を含む井戸水を飲
19 んだ 155 人の村民について 1965 年に行った横断的調査では、汚染された飲
20 料水の摂取と、口腔潰瘍、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐、白血球増加及び未
21 熟好中球 (桿状核球) 間に関連性が認められた。他の村の 2 件の同様の調査
22 でも同じ様な結果であったが、それ以上の詳細は得られなかった (Zhang
23 and Li 1987、ATSDR 2012) [2, 153]。それぞれ、デフォルトの飲水量 2 L/
24 日と体重 70 kg (これらの数値は中国の調査母集団には適さないかもしれな
25 いことに注意) を用いると、20 mg Cr(VI)/L の濃度は 0.57 mg Cr(VI)/kg 体
26 重/日の用量に相当する (ATSDR 2012) [2]。
27

28 b. インド

29 インドのカーンプル地域において、地下水の六価クロム汚染率が高い地域
30 に住む住民 (n=186) の健康状態と、社会的及び人口統計学的特徴は近いが
31 六価クロムによる汚染がみられない地域に住む住民 (n=230) の健康状態を
32 横断調査により比較した。対象者は 18 歳以上で、該当地域での在住期間が
33 1 年以上の住民とし、クロム化合物を使用する職業 (皮製品製造、塗料産業
34 等) に従事している住民を除外した。
35

36 胃腸に関する訴えを持つ男性は、汚染地域では全体の 39.2%であり、非汚

1 染地域では 17.2%であった（調整オッズ比（AOR）=3.1）。女性では、それ
2 ぞれ 39.3%、21.0%であった（AOR=2.44）。また、皮膚に関する訴えのある
3 男性は、汚染地域では全体の 24.5%であり、非汚染地域では 9.2%であった
4 （AOR=3.48）。女性では、それぞれ 25.0%、4.9%であった（AOR=6.57）。汚
5 染地域住民は、非汚染地域と比較してより高い RBCs、低い MCVs、少ない
6 血小板がみられた。しかし、白血球数と肺活量パラメータに違いはみられな
7 かった。六価クロムに汚染された地下水を使用する地域に住むことは、胃腸
8 及び皮膚の自覚症状と関連性があり、血液機能の異常とも関連性があった。

9 この調査における限界は、サンプルサイズが小さいことや長期にわたるフ
10 ォローアップを行っていないことである（[Sharma et al. 2012](#)） [163]。

11 c. ギリシャ

12 中央ギリシャ、アソポス川の集水流域で横断的疫学研究を実施し、飲料水
13 に含まれるクロムの長期ばく露に関連した健康への影響を調査した。対象地
14 域の配水施設から採取した水試料（n=50）、市販のボトル飲料水（n=16）及
15 び農作物試料（n=48）の六価クロム濃度を解析し、対象地域に最低 7 年間
16 住んでいる男女計 304 名（25～69 歳）の、生活習慣、飲料水摂取量、病歴
17 等を記録した。健康診断及び運動テストを行い、対象者の血液及び髪に含ま
18 れる総クロム濃度を測定し、血液、生化学的及び炎症性パラメータを解析し
19 た。

20 飲料水中のクロム濃度は 1 つの試料（220 µg/L）を除いて、<0.5～90 µg/L
21 の範囲に収まり、中央値は 21.2 µg/L であった。血中クロム濃度は中央値が
22 0.32 µg/L（範囲<0.18～0.92 µg/L）であり、髪に含まれるクロム濃度は、中
23 央値が 0.22 µg/g（範囲<0.03～1.26 µg/g）であり、参考文献による標準範
24 囲内に収まっていた。個人の飲料水からのクロムの生涯ばく露量は、血中及
25 び髪のクロム濃度と関連性を示し、ある程度の血液及び生化学的パラメータ
26 との関連性を示した。しかし、高トリグリセリドまたは低ナトリウムがみら
27 れた対象者群を除いて、血液パラメータまたは生化学的パラメータが標準範
28 囲から外れた対象者群は、クロムにばく露した量との関連性を示さなかった。
29 また、運動テストの成績とクロムへのばく露との関連性はみられなかった
30 （[Sazakli et al. 2014](#)） [164]。

31 ③妊婦への影響

32
33 34 クロム及びニッケルの有毒性のある化合物（六価クロム、ニッケル・カルボ
35 ニル、ニッケル亜硫酸化物）が妊娠期間中に与える影響と、新生児及び幼児に与
36 える影響について、文献のシステマティックレビューを「ナビゲーションガイ

1 ド」にしたがって適用し、選定基準である最低 10 の妊娠中の母親/子供ペアを
2 採用し、妊娠中の母親はニッケル/クロムの有毒化合物に妊娠前または中にば
3 く露していなければならない等を満たす 16 の調査報告を審査した。

4 クロムについて、クロム化合物へのばく露による筋骨格障害へのわずかな影
5 響、クロム化合物と神経芽細胞腫の弱い関連性、クロム化合物と DNA 損傷の
6 弱い関連性、クロム化合物とリンパ球損傷の弱い関連性がみられたが、子供に
7 みられる影響とクロム化合物との間に有意な関連性はみられなかった
8 (McDermott et al. 2015) [165]。

9
10 体外受精 (IVF) は多くの被検体を受精時から追跡することができるため、
11 父性リスク因子を解析する上での新しい研究デザインを提供している。デンマ
12 ークにおいて、IVF を受けた女性における妊娠中の胎児の生存率と IVF に精
13 子を提供した父親の溶接作業経験との関連について調査した。

14 1993 年以降の IVF を受けた 5,879 ペアに対して、初めて妊娠が確認されて
15 以降の妊娠中の胎児の生存率を解析し、自然流産のリスク比を算出した。父親
16 がステンレス鋼溶接を経験していた妊娠 91 例のうち、妊娠 28 週間より前に
17 自然流産していたのは 16 例 (18%) であった。また父親が軟鋼溶接に経験し
18 ていた妊娠 128 例のうち、妊娠 28 週間より前に自然流産していたのは 32 例
19 (25%) であった。アンケートにおいてクロムにばく露していないと回答した
20 対照群 2,925 例の妊娠の流産率は 28% であり、父親がステンレス鋼溶接作業
21 をしていた妊娠のリスク比は 0.6 (95%CI=0.4~1.0) であった。

22 結論として、男性がどのような溶接作業を経験していても、自然流産リスク
23 の上昇はみられなかった。ただし、IVF 妊娠では受精する精子の選択と受精の
24 プロセスが自然妊娠とは異なるため、この否定的な結果は他のタイプの妊娠に
25 適用することは適切でないかもしれない (Hjollund et al. 2005) [166]。

26 27 (4) 吸入及び経皮ばく露 (職業性ばく露)

28 空中に浮遊する六価クロム化合物にヒトが職業性ばく露された場合の影響に
29 は、気道や眼の刺激が含まれ、これらは鼻中隔潰瘍、鼻中隔穿孔、呼吸器癌の発
30 生頻度の増加につながる可能性がある。また、六価クロム化合物へのばく露は、
31 喘息を誘発する可能性もある (IPCS2013) [3]。

32 吸入による六価クロムへの職業性ばく露は、肺癌の発生頻度の増加と因果関
33 係がある。いくつかの試験でも、六価クロムのばく露と鼻及び副鼻腔癌との関連
34 性が示されている (IPCS2013) [3]。

35 皮膚接触による職業性ばく露では、深い穿通性潰瘍を皮膚に生じる場合があ
36 る。六価クロムは、アレルギー性接触皮膚炎を起こすことがよくあり、重症化や

1 長期障害を招く可能性がある (IPCS2013) [3]。

3 ①がん

4 a. 米国

5 米国オハイオ州ペインズヴィルのクロム酸塩生産工場で働いていた元従
6 業員に対し、後ろ向きコホート死亡率調査が実施された。1940 年以降に就
7 業し、1 年以上働いていた 493 名の労働者をコホート対象とした。

8 ばく露状況の評価は、21 件の産業衛生調査 (industrial hygiene surveys)
9 で行われた 800 を超える試料の測定結果に基づいており、それらの産業衛
10 生調査では、1943～1971 年を網羅して六価クロムの大気中濃度が示されて
11 いる。1940 年 1 月から工場の閉鎖された 1972 年 4 月までの毎月、22 箇所
12 のばく露エリアについて、職業ばく露マトリックスが作成された。六価クロ
13 ム平均累積ばく露量は、コホート全体では、1.58 (mg/m³)・年 (SD : 2.5
14 (mg/m³)・年、範囲 : 0.003～23 (mg/m³)・年)、肺癌により死亡した労働者で
15 は、3.28 (mg/m³)・年 (SD : 4.59 (mg/m³)・年、範囲 : 0.06～23 (mg/m³)・年)
16 であった。

17 肺癌の実測値/期待値比は、オハイオで 51/21.2 人 (SMR241、95%CI=180
18 ～317) であった。肺癌の SMR は、最初の 20 年間に雇用されていた労働者
19 で増加しており、1940～1949 年に雇用されていた労働者では最も大きな過
20 剰が示された (SMR326、95%CI=220～465)。SMR は、雇用期間とともに
21 増加しており、20 年以上働いた労働者で増加が示された (SMR497、
22 95%CI=328～723) (Luippold et al. 2003、IPCS 2013) [3, 167]。

23 45 年間、六価クロムとして 1 μg/m³ の職業性ばく露 (20～65 歳までに 1
24 日 8 時間、1 年 365 日中 240 日) を受けていた場合、肺癌による死亡に関す
25 る生涯相対リスクは、累積ばく露が 5 年の停滞期間の後に線形的な用量-反
26 応関係で増えていくと想定した場合、相対リスクモデルでは 0.00205、相加
27 リスクモデルでは 0.00216 と推定された。環境ばく露 (生涯にわたり 1 μg/m³
28 で 1 日 24 時間) では、過剰リスクに相当する値は、相対リスクおよび相加
29 リスクモデルでそれぞれ 0.00978 (90%CI=0.00640～0.0138) と 0.0125
30 (90%CI=0.00833～0.0175) であった (Crump et al. 2003、IPCS 2013)
31 [3, 168]。

32
33 1824 年に米国で初めてクロム酸塩生産を始めたメリーランド州ボルチモ
34 アのクロム酸製造工場に 1950～1974 年に初雇用された 2,357 名の作業員に
35 ついて、後ろ向き調査が行われ、このコホートの追跡調査が、1992 年末ま
36 での期間について実施された。職場の医療記録から、2,137 名の雇用時の喫

1 煙状況（有無）が確認された。

2 調査期間中にわたって、空中に浮遊する六価クロム（ジフェニルカルバジ
3 ド反応）濃度を同時期に 70,000 試料について測定し、その結果に基づき、
4 1950～1985 年の間の同工場における職種ごとの年間平均ばく露量が推算さ
5 れ、六価クロムへの累積ばく露量が算出された（平均：0.134 (mg/m³)・年、
6 中央値：0.009 (mg/m³)・年、範囲：0～5.3 (mg/m³)・年）。

7 コホート全体の肺癌の SMR は 180 (95% =149～214) であった。SMR
8 は、カテゴリー分けしたクロムばく露量に応じて上昇することが判明し、最
9 高用量ばく露群 0.077～5.25 (mg/m³)・年の SMR は 224 (95%CI=160～303)
10 であった。六価クロムへの累積ばく露量と喫煙だけが、肺癌リスクを予測す
11 る上で、統計学的に有意な因子として認められた。クロム生産に携わる労働
12 者における六価クロムへの累積ばく露量は、肺癌との強い用量-反応関係を
13 示した (Gibb et al. 2000、IPCS 2013) [3, 169]。

14
15 上述の Gibb ら (2000) のクロム酸塩製造作業員を対象に、六価クロム、
16 喫煙、雇用年齢及び雇用期間の 4 つの要因それぞれから肺癌リスクを評価し
17 た。

18 肺癌リスクは六価クロムと強い用量反応関係を示し、雇用された年齢は肺
19 癌リスクと負の関連を示した。ばく露量の減少はばく露を中止してから時間
20 が経過するにつれ利益をもたらし、年齢が若い時にばく露量を減少させるほ
21 ど影響が大きかった。同等の累積ばく露量であった場合、短期間 (30 日) に
22 集中してばく露した方が、10 年にわたりばく露した場合よりも影響は大き
23 かった。ばく露した年齢が若いほど発がん効果が高いことは、より若い年齢
24 において細胞内で六価クロムを効率的に還元する傾向と一致していた。この
25 ことは若年期に短期間のうちに六価クロムにばく露したことが、長期にわた
26 って同量の六価クロムにばく露するよりも影響があることを示している。肺
27 癌の SMR について、作業員のばく露後 10 年以内とそれ以降の期間で比較
28 をすると、ばく露後 10 年以内の方が SMR は高く、六価クロムが強力な発
29 がん性物質であり、極度に刺激性を持っていることを表している (Gibb et
30 al. 2011) [170]。

31
32 用量反応関係が明白な 2 つの重要な疫学的調査 (Crump ら (2003) のオ
33 ハイオ州ペインズヴィルの作業員コホートと、Gibb ら (2000) のメリーラ
34 ンド州ボルチモアのコホート) におけるクロム酸製造従事者の高い肺癌死亡
35 率に基づいて、大気中六価クロムの Unit risk factor (URF) を設定した。
36 また、4 つの低用量のクロム酸工場 (ドイツのレバークーゼン及びコルディ

1 ~~ンゲン、テキサス州コーパスクリスティ、ノースカロライナ州キャッスルヘ~~
2 ~~イン)のコホートを使用して補助的な評価を行った。~~

3 ~~Crumpらの調査では、グループ分けされた六価クロム累積ばく露に関連~~
4 ~~した肺癌死亡率の観測値及び期待値を、ポアソン回帰分析を用いた線形乗法~~
5 ~~相対リスクモデルの傾き (β) の漸近分散と最尤推定値の算出に用いた。~~
6 ~~Gibbらの調査では、Cox 比例ハザードモデル化を最適ばく露ラグ (optimal~~
7 ~~exposure lag) を用いて実施し、あわせて共変量 (例：喫煙) による影響を~~
8 ~~調整して β 値を推定した。それぞれの評価、及び補強のための評価に対して、~~
9 ~~URF を設定するために生命表分析を用いた。2つの重要な調査の URFs を、~~
10 ~~重み付け係数を用いて結合させた大気中六価クロムの最新の URF である 1~~
11 ~~$\mu\text{g}/\text{m}^3$ につき 0.0023 は信頼に足るものであり、これに対応する 10^{-4} 、 10^{-5} 、~~
12 ~~10^{-6} の過剰発がん生涯リスクレベルの濃度は 0.042 、 0.0042 、 0.00042~~
13 ~~$\mu\text{g}/\text{m}^3$ である (Haney et al. 2014)。~~

14
【事務局より】

長谷川先生のコメント (P.57、P.61) を踏まえ、評価値を算出している Haney ら (2014) につきましては、「IV.国際機関等の評価」の項目に移動しました。

15
16
17 **b. ドイツ**

18 ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲンのクロム酸生産工場に雇用
19 されていた作業員¹⁷⁾ について、六価クロムばく露とがん死亡率との関連を
20 1998 年まで調査した。六価クロムのばく露量は尿中のクロム濃度をバイオ
21 マーカーとして用いた。全死因の SMR は 0.80 ($95\%CI=0.67\sim 0.95$)、全が
22 んの SMR は 0.98 ($95\%CI=0.72\sim 1.30$) と上昇しなかったが、肺癌の SMR
23 は 1.48 ($95\%CI=0.93\sim 2.25$) であった。雇用期間及び初めてばく露されて
24 からの期間で層別解析を行ったところ、肺癌の SMR に明白な用量-反応関
25 係はみられなかった。尿中クロム濃度で層別解析を行ったところ、肺癌の
26 SMR は高ばく露群 ($\geq 200 \mu\text{g}/\text{L}$ -年) のみで上昇した ($SMR 2.09$ 、 $95\%CI=1.08$
27 ~ 3.65)。また、尿中クロム濃度が $200 \mu\text{g}/\text{L}$ -年以上では肺癌による死亡リス
28 クのオッズ比が 6.9 ($95\%CI=2.6\sim 18.2$) であった。これらの結果は喫煙で
29 調整を行っても変化はみられなかった。

30 著者らは、これらのデータは、肺癌になる六価クロムの職業ばく露濃度
31 には閾値があることを示唆しているとしている (Birk et al. 2006) [171]。

17) クロム酸生産の作業工程に炭酸カルシウムが使用されなくなった 1958 年又は 1964 年以降に雇用され、少なくとも 1 年以上就労している作業員。

1
2 肺において六価クロムが効率的に細胞外還元されることを、六価クロムの
3 発がん MOA における重要事象とみなし、非線形アプローチによって閾値の
4 ある発がん性評価を行った。慢性吸入参照値 (chronic inhalation reference
5 value) を算出するため、オハイオ州ペインズヴィルのコホート (Crump ら
6 (2003)、Luippold ら (2003))、メリーランド州ボルチモアのコホート (Park
7 ら (2004)、Park and Stayner (2006))、4 つの低用量のクロム酸工場 (ド
8 イツのレバークーゼン及びコルディンゲン、テキサス州コーパスクリスティ、
9 ノースカロライナ州キャッスルヘイン) のコホート (Applied Epidemiology
10 (2002)、Birk ら (2006)) を検討した。

11 それぞれのコホートにおける肺癌リスクが上昇しない六価クロムの累積
12 ばく露量を相対リスクモデルによって特定し、最も低かったドイツのコホ
13 ートにおける累積ばく露量 ($0.195 \text{ mg Cr(VI)/m}^3\text{-yr}$) を慢性吸入参照値算出の
14 POD とした。 $0.195 \text{ mg Cr(VI)/m}^3\text{-yr}$ をこのコホートの平均ばく露期間であ
15 る 9.8 年で除した $19.9 \text{ } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$ を POD_{OC} (職業平均大気中濃度：
16 average occupational air concentration) とし、この値を一般集団に適用し
17 た POD_{HEC} (human equivalent concentration) を $7.1 \text{ } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$ とした。
18 UF30 (個体差：10、データベースの検出力等の不確実性：3) で除した
19 $0.2366 \text{ } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$ ($0.24 \text{ } \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$ (有効数字 2 桁)) を慢性吸入参照
20 値とした (Haney et al. 2012)。
21

【事務局より】

長谷川先生のコメント (P.57、P.61) を踏まえ、評価値を算出している Haney ら (2012) につきましては、「IV.国際機関等の評価」の項目に移動しました。

22
23
24 c. スロバキア

25 クロム鉄産業のあるスロバキア北ドルニークビン区住民を対象として、喫
26 煙がもたらすリスクを考慮に入れた、職業性及び環境からのクロムへのばく
27 露が肺癌発症に与える影響を評価するための調査を実施した。

28 1984～1999 年に肺癌と診断されたドルニークビン区民 (男性 574 名、女
29 性 58 名) を調査対象とし、スロバキアの国内がん登録のデータと毎年の肺
30 癌発生率を比較した。また、ばく露水準にもとづいて、男性を 3 つのサブグ
31 ループ (Exp0：クロムにばく露していないドルニークビン区民、Exp1：ク
32 ロムにばく露していないクロム鉄作業員、Exp2：クロムに直接ばく露して
33 いるクロム鉄作業員) に分け解析を行った。さらに、工場周辺の土中及び大

1 気中クロム濃度の解析も行った。

2 肺癌の相対危険度 (RR) は男性 (RR=1.26 (95%CI=1.13~1.32)) と女性
3 (RR=0.67 (95%CI=0.53~0.78)) の間に有意な差がみられ、調査地区にお
4 いて主に男性に肺癌リスクがあることが分かった。Exp0 グループの肺癌発
5 生率 (79.2/100,000) はスロバキア一般市民 (72.6/100,000) と近かったが、
6 Exp1 グループの肺癌発生率は 112.5/100,000 であり、Exp0 グループの 1.42
7 倍高かった。Exp2 グループの肺癌発生率は 320.1/100,000 であり、Exp0 グ
8 ループの 4.04 倍高かった。肺癌発生率はクロム鉄産業に勤めている対象者
9 において有意に高く、クロムにばく露したヒトが肺癌を発症した年齢は、ク
10 ロムにばく露していないヒト (Exp0 グループ) と比較し 5.5 年早かった。
11 クロムにばく露していないヒト (Exp0 グループ) の 62%は喫煙者であり、
12 喫煙者が肺癌を発症した年齢は非喫煙者に比べ 3.4 年早かった (P=0.009)。
13 喫煙は重要なリスク因子であり、クロムにばく露していない対象者 (Exp0
14 グループ) において顕著にみられた。しかし、クロム鉄作業員 (Exp1 及び
15 Exp2 グループ) において喫煙による有意な影響はみられなかった
16 (Exp1:P=0.742、Exp2:P=0.809)。

17 結論として、クロムの職業性ばく露は、喫煙による影響を考慮しても、ド
18 ルニークビン区における肺癌の主要リスク因子であった (Halasova et al.
19 2005) [172]。

21 d. イタリア

22 1951~1981 年に 1 年以上雇用された 178 名のクロムめっき工場作業
23 者 (116 名は硬質めっき工場作業員、62 名は光沢めっき工場作業員) を対象に、
24 死亡率について後向きコホート研究が行われた。

25 対象者の総死亡数 (15 名) は期待死亡数 (15.2 名) と一致したが、腫瘍
26 による死亡数 (8 名) は期待死亡数 (4.2 名) を超えていた。がんによる死
27 亡数のほとんどは、光沢めっきより高ばく露である硬質めっきの作業員に発
28 生し、統計的に有意であった (死亡数 7 名、期待死亡数 2.7 名)。また、全
29 体の肺癌による死亡は、硬質めっきの作業員のコホートで発生した (死亡数
30 3 名、期待死亡数 0.7 名) としている (Franchini et al.1983) [173]。

32 e. メタアナリシス

33 六価クロム化合物へのばく露と 10 の死因に関する一連のメタアナリシス
34 を発展させるため、1950 年以降に発表された 84 の文献における 49 の疫学
35 調査を用いた。多くのばく露は職業環境においてみられた。

36 クロムにばく露したヒトの間で、全ての死因を足した場合に、死亡数の増

1 加はみられなかった。全てのがんによる SMR は 112 であり、そのわずかな
2 差は、ほぼ肺癌の死亡率における差 (SMR=141) に起因するものであった。
3 しかし、信頼性があり、喫煙要因を加味した調査を対象にした場合の肺癌の
4 SMR は 112 であった。胃癌の SMR は 113 であったが、経済的地位を加味
5 した調査では 82 であった。他の 6 つのがん (前立腺癌、腎臓癌、中枢神経
6 系癌、白血病、ホジキンリンパ腫等) に関しては、特筆すべき調査結果は得
7 られなかった。これら一連のメタアナリシス結果は、六価クロムは弱い肺癌
8 発症の要因であるが、他の検討した 7 種のがんでは発症要因にならないこと
9 を示している (Cole and Rodu 2005) [174]。

10
11 ~~六価クロムの職業性ばく露と胃癌発生リスクの関連を評価した 34 の疫学~~
12 ~~的調査のメタ解析を行った。1900～2006 年間に学術雑誌に発表されたコ~~
13 ~~ホート研究と症例対照研究からメタ解析における SMR (メタ SMR) を算出~~
14 ~~した。メタ SMR は六価クロムのばく露水準 (高、中、低) や対象コホートの~~
15 ~~存在地域 (アジア、欧州、北米、スカンディナビア) に関連した変動がなく、~~
16 ~~社会経済的地位や喫煙習慣に関して統計学的調整を行っても変動しな~~
17 ~~かった。作業員の職業性のばく露に関する研究を対象とした今回のメタ解析で~~
18 ~~は六価クロムへのばく露と胃癌発生率との因果関係を裏付けることはでき~~
19 ~~なかった (Gatto et al. 2007)。~~

20
【圓藤先生コメント】

これは、学会発表の抄録なので、引用不可。削除が必要です。

【事務局より】

ご指摘のとおり、削除いたしました。

21
22
23 六価クロムのばく露作業者における、口腔癌、食道癌、胃癌、小腸癌、結
24 腸癌、直腸癌に関してのシステマティックレビューとメタアナリシスを実施
25 した。

26 六価クロムのばく露と胃腸系のがんの関連性を評価した 1950～2009 年
27 までの解析対象選定基準を満たす 32 の報告 (欧州、米国、英国、日本) を
28 解析対象とした。各報告別にメタ SMR を解析した。口腔癌、食道癌、胃癌、
29 結腸癌及び直腸癌において高いメタ SMR は認められなかった。また、各報
30 告別の解析、地理的領域に基づいたサブグループ別の解析、六価クロムのば
31 く露が認知されている産業 (溶接産業、クロムめっき産業、クロム酸塩産業、

1 色素産業)に基づいたサブグループ別の解析において、米国コホート研究の
2 食道癌の場合(メタ SMR=1.49 (95%CI=1.06~2.09))を除いて、より高い
3 ばく露を受けたサブグループだとしても、高いメタ SMR は認められなかつ
4 た。社会経済的地位、食習慣、喫煙、健常労働者効果による偏りが及ぼす潜
5 在的交絡を評価したところ、喫煙、食習慣、経済的地位はメタ SMR を上げ
6 る可能性がある一方、健常労働者効果はメタ SMR にそこまで影響を与えな
7 いようである。小腸癌の報告に関する3つすべての調査において、リスクは
8 統計的有意に増加しなかった。

9 これらのメタアナリシスとシステマティックレビュー結果は、六価クロム
10 にばく露された作業員が一般住民より高い胃腸系のがんのリスクにさらさ
11 れていないことを示している (Gatto et al. 2010) [175]。

12
13 職業性の六価クロムへのばく露に関する最近の疫学的研究が、ヒトにおけ
14 る胃癌の発症と六価クロムに関連があるとする仮説を立証するかをメタア
15 ナリシスにより調査した。

16 56件のコホート及び症例対照研究報告(欧州、米国、アジア)から74の
17 個々の総括相対リスク(RR)推定値をメタアナリシスに用いた。特定した
18 研究は、クロム製造作業、クロムめっき作業、革細工作業、ポルトランドセ
19 メント作業、溶接作業等、六価クロムにばく露される職業と胃癌に関する研
20 究であった。すべての研究を含めた総括 RR は 1.27 (95%CI=1.18~1.38)
21 であり、個々の RR の70%が1より大きかった。また、肺癌リスクの上昇を
22 示した研究のみに絞った解析では、胃癌の総括 RR は 1.41 (95%CI=1.18~
23 1.69)とより高くなっていた。

24 著者らは、これらの結果は、六価クロムがヒトに対して胃癌の発がん性物
25 質であることを示唆しており、Bornneffら(1968)のげっ歯類の腫瘍形成
26 に関する報告と一致しているとしている。しかし、他のメタアナリシスと同
27 様に交絡や出版バイアスによる影響を完全に除外することはできておらず、
28 喫煙等胃癌と関連するいくつかの危険因子を調整した研究はわずかであつ
29 た。喫煙に関しては、交絡の潜在的度合いを解析した結果、1.1を超える RR
30 をもたらす可能性は低く、胃癌との関連性は低いと考えられた (Welling et
31 al. 2015) [176]。

32
33 1950~1992年まで追跡し122人の肺癌死亡が認められた2,357人の化学
34 作業員のコホートにおける、ばく露-反応関係の非線形所見を検討した。平均
35 ばく露濃度は43 µg/m³、平均累積ばく露濃度は0.134 mg-yr CrO₃/m³、雇用
36 期間の中央値は0.39年であった。コホートは作業者を対象に2段階発がん

1 を表す単純モデルを、ポアソン回帰分析により評価した。一段階モデルの視
2 点から、変数変換を検討した。累積ばく露閾値、ばく露強度（濃度）閾値、
3 量-反応効果、累積リスク負荷の減少、それぞれに対応する累積ばく露量指
4 標を解析した。

5 2段階の発がん過程を表す単純モデルは適合できなかった。最適な一段階
6 モデルは、ばく露強度閾値の無い単純累積ばく露を表し、最大 $30 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$
7 ($16 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) の閾値の存在を否定した。わずかに適合性を示したモデ
8 ルは、 $0.03 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値（ばく露人種相互作用項あり）と、
9 $0.5 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値（ばく露人種相互作用項なし）を示した。
10 最適モデルにおいて、最大で $0.4 \text{ mg}\cdot\text{yr CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値は除外さ
11 れた。

12 このリスク評価に用いた集団における六価クロムと肺癌のばく露反応の
13 非線形所見の解析により、濃度の閾値が存在しない、ばく露濃度の直線性が
14 ある、ばく露の継続によるリスクの一定の増加があるという従来の累積ばく
15 露パラダイムの使用が支持された (Park and Stayner 2006) [177]。

16 f. レビュー

17 クロムに関する疫学及びリスク評価研究では、許容濃度の $52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ より
18 低い濃度で、肺癌による死亡の生涯リスクが最大 25%になると報告してい
19 る。米国労働安全衛生庁 (OSHA) は 2006 年に許容濃度をそれまでの 10 分
20 の 1 である $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に引き下げたが、依然としてばく露作業員 1,000 人あた
21 り 10~45 人の過剰死亡が起こり得る。様々な細胞が六価クロムにより遺伝
22 毒性的損傷を受けることがわかっており、肺癌以外にも鼻腔癌のリスクも有
23 意に増加している。クロム酸作業員では扁平上皮癌が最も多い肺癌のタイプ
24 であるが、多発性腫瘍もみられており、感受性に個人差があると考えられる。
25 肺癌がみられたクロム酸作業員の大半は喫煙者であった。しかし、喫煙は肺
26 内のクロム蓄積に影響せず、クロム酸ばく露によるがんは喫煙とは関係性が
27 低いと考えられる (Salnikow and Zhitkovich 2008) [59]。
28

29
30 六価クロムの吸入ばく露によるがん発生率の増加はよく知られているが、
31 胃における六価クロムから三価クロムへの顕著な還元率は、飲料水中の六価
32 クロムのばく露に発がんリスクは伴わないことを示唆している。そこで、六
33 価クロムの毒物動態学、遺伝毒性、発がんメカニズムを検討した研究と入手
34 可能なヒト及び動物のがん研究の再評価を実施した。

35 六価クロムの作用機構に関する研究は、もし六価クロムが細胞内に入れば
36 発がん反応が起こる可能性がある」と指摘した。毒物動態学調査と遺伝毒性研

1 究からは、経口摂取した六価クロムは複数の組織の細胞内に吸収され、DNA
2 損傷を引き起こすことが示された。これまでで唯一の動物を用いた六価クロ
3 ムの経口投与生涯試験においては、投与群の胃腫瘍は対照群と比較して有意
4 に増加した。また、限られた投与期間でのがん研究において、飲料水中の六
5 価クロムと紫外線の同時ばく露はマウスに皮膚腫瘍をもたらした。飲料水中
6 の六価クロムにばく露したヒトに関する入手可能な唯一のがん研究は、胃腫
7 瘍の有意な増加を示した。さらに、職業性ばく露のメタアナリシスは胃がん
8 の統計的有意な増加を示した。毒物動態学的データ、遺伝毒性データ、メカ
9 ニズムのデータと共に、ヒト研究及び動物研究における胃腫瘍率の増加は、
10 六価クロムの経口ばく露が発がんのリスクを伴うことを示していると考え
11 られる (Sedman et al. 2006) [178]。

12 13 g. 肺癌の MOA 分析

14 六価クロムの吸入は、多くの産業労働者の肺癌リスクの増加と関連してお
15 り、特に高濃度の六価クロム ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) にばく露されたクロム酸生産
16 労働者では明確なばく露-反応関係及び呼吸器刺激性及び組織損傷が報告さ
17 れている。六価クロム誘発肺腫瘍に対して、公表された又は十分に認識され
18 た MOA が存在しないため、現在のばく露でのリスクを評価するために、過
19 去の職業疫学データを低用量外挿することにはかなりの不確実性がある。そ
20 のため、ヒトおよびげっ歯類におけるトキシコキネティクスおよび毒物学的
21 データ及び機構データ (**mechanistic data**) を評価して、六価クロム誘発肺
22 癌の MOA 分析を行った。

23 *in vivo* の遺伝毒性および突然変異誘発データは、ほとんどが陰性であり、
24 突然変異原性 MOA を支持していない。さらに、慢性バイオアッセイ及び疫
25 学文献は、組織損傷を引き起こすばく露で肺癌が生じることを支持している。
26 この MOA 分析に基づいて、全体的な証拠の重みは、肺の分岐部における微
27 粒子クロムの堆積及び蓄積を伴う MOA を支持している。細胞内に入ると、
28 六価クロムの還元は酸化ストレス及びクロム配位子の形成をもたらす。その
29 結果としてタンパク質および DNA 損傷は、組織の刺激、炎症及び細胞傷害
30 をもたらす。これらの影響は、細胞増殖の増加と同時に、DNA 配列及び/又
31 は腫瘍形成につながるメチル化状態の変化をもたらす。この MOA は、高濃
32 度の職業性ばく露で生じる肺癌リスクを、環境に関連したばく露に外挿する
33 際の非線形アプローチの使用を支持している (Proctor et al. 2014) [179]。

34

②その他

a. 喘息

スペインにおいて、職業に関連した金属塩によって喘息を発症した4名の男性患者について、皮膚プリックテストで、重クロム酸カリウム(VI)への反応を調べた。患者はメタコリン吸入テストと特定物質吸入誘発(SIC)テストを受け、クロム塩への反応を調べた。

2名の患者が、皮膚プリックテストにおいて、重クロム酸カリウム(VI)に対して陽性を示した。全ての患者が、メタコリンに対して気管支過感受性を示し、それはSICテストの24時間後に増加した。重クロム酸カリウム(VI)のSICにおいて2名の作業員が遅発型喘息反応、1名が早期喘息反応、もう1名が2相性喘息反応を示した。

クロム塩はばく露を受ける作業員に、職業性喘息を発症させる可能性がある(Fernandez-Nieto et al. 2006) [180]。

b. DNA 損傷

インドの皮なめし工業地帯に住む住民は継続的に三価クロムにばく露しているため、なめし工場近くの住民100名と、なめし工場から離れている住民100名における健康リスク、特に酸化ストレスパラメータ(マロンジアルデヒド(MDA)、GSH及びSOD)とDNA損傷の評価をするため、横断的研究を実施した。

クロムにばく露したグループは、血中総クロム濃度、SOD活性、MDA濃度、DNA損傷率が有意に高く($P < 0.05$)、GSH濃度は有意に低かった($P < 0.05$)。酸化ストレスパラメータ及びDNA損傷率の変化は、どちらのグループにおいても女性の住民にわずかに多く見られた。単純相関分析及び潜在的交絡因子を調節した重相関分析において、どちらのグループにおいても血中クロム濃度はGSH濃度と有意な逆相関関係を示し、MDA濃度、SOD濃度、DNA損傷率と有意な正相関関係を示した。全体的な罹患率はクロムにばく露したグループの方が有意に高かった($P < 0.05$)。ばく露したグループにおいて呼吸器系疾患の罹患率が最も高く、次いで糖尿病、消化管系疾患、皮膚系疾患の順に高かった。

結論として、三価クロムにばく露している住民は健康障害をもたらす高い危険にさらされており、女性の住民の方がわずかに三価クロムによるばく露の影響を受けやすい(Khan et al. 2012) [181]。

(5) ヒトにおける影響のまとめ (7ページ II.食品健康影響評価に転記予定)

ヒトにおいて、一般集団及び職業性ばく露を対象とした、六価クロムとがんや

1 その他の影響指標との関連が調査されている。

2
3 がんの発生率との関連について、一般集団を対象とした調査において、クロム
4 鉄合金工場周辺で六価クロムに汚染された地域の住民に胃癌や肺癌等による死
5 亡率が有意に上昇したとする報告があるが、関連はなかったとしている報告も
6 あり一貫した傾向はみられていない。職業性ばく露においては、肺癌との関連は
7 明白であり、胃腸でのがんとの関連を示す報告もある。

8
9 その他の影響について、六価クロムに汚染された飲料水の摂取と胃腸や皮膚
10 への自覚症状及び血液機能の異常とに関連があるとする報告がある。また、職業
11 性ばく露と喘息との関連が報告されている。

12 妊婦への明らかな影響はみられなかった。

13
【事務局より】

疫学の知見について、定量評価を行うための経口からのばく露量が不明であるため、六
価クロムの定量評価に用いることは困難であると判断してよろしいでしょうか。ご審議
をお願いいたします。

14
15
16 **IV. 国際機関等の評価**

17 **1. 国際がん研究機関（IARC）**

18 IARC は、六価クロム化合物のヒトに対する発がん性の証拠が十分あるとして
19 いる。六価クロム化合物は肺癌を引き起こすとし、六価クロムばく露と鼻及び
20 副鼻腔でのがんに関連があるとしている。

21 また、IARC は、実験動物に対する発がん性の証拠が十分あるとしている。

22 以上から、IARC は六価クロム化合物をグループ 1（ヒトに対して発がん性が
23 ある：carcinogenic to humans）に分類している（IARC 2012）[4]。

24
25 **2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）**

26 評価書なし。

27
28 **3. 世界保健機関（WHO）**

29 **（1）WHO 飲料水水質ガイドライン**

30 2011 年の飲料水水質ガイドライン第 4 版において、飲料水中の総クロムに関
31 して、暫定ガイドライン値として 0.05 mg/L が提示されている。このガイドラ
32 イン値は毒性学上のデータベースに不確実性があるため、暫定とするとされて

1 いる。ガイドライン値導出の根拠は、「NOAEL の根拠とし得る適切な毒性研究
2 が見当たらない。1958 年に初めて提示されたガイドライン値は健康上の懸念に
3 基づくもので、六価クロムについてであったが、六価クロムのみを分析すること
4 が難しいため、のちに総クロムに関するガイドライン値に変更された。」とされ
5 ている。

6 また、クロムについて以下のように記載されている。

7 「経口ばく露により三価クロムを与えられたラットによる長期発がん性研究
8 においては、腫瘍発生増加は観察されなかった。ラットの場合、六価クロムは吸
9 入経路では発がん物質となるが、NTP の研究で、高い用量の経口ばく露で発が
10 ん性の証拠が示された。しかし、胃及び消化管の中では六価クロムは三価クロム
11 に還元されるので、低用量では用量-反応関係が非線形であるという証拠がある。
12 疫学調査においては、吸入経路による六価クロムへのばく露と肺癌との関連性
13 が証明されている。IARC では、六価クロムをグループ 1 (ヒトに対して発がん
14 性のある物質) に、三価クロムをグループ 3 (ヒトに対して発がん性による分類
15 ができない物質) に分類している。六価クロム化合物は各種の *in vitro* および *in*
16 *vivo* の遺伝毒性試験で陽性を示すが、三価クロム化合物は陽性を示さない」
17 (WHO 2011) [5, 6]。

18 19 (2) 国際化学物質安全性計画 (IPCS)

20 IPCS は、無機六価クロム化合物の非発がん影響について、NTP (2008) にお
21 いて雌マウスに 重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) (SDD) ~~SDD~~ を飲水投与し
22 てみられた十二指腸のびまん性上皮過形成から $BMDL_{10}$ 0.094 mg/kg 体重/日
23 を算出し、不確実係数 100 を適用して TDI を 0.9 µg/kg 体重/日としている。

24 発がん影響については、NTP (2008) において SDD を飲水投与したマウス及
25 びラットに良性及び悪性腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、この知見と、ヒ
26 トが六価クロム化合物に経口ばく露された場合の発がんリスクとの関連は不確
27 実性が高いとしている (IPCS 2013) [3]。

28 29 4. 米国環境保護庁 (EPA) / 統合リスク情報システム (IRIS)

30 EPA/IRIS では、化学物質の評価を、TDI に相当する慢性経口参照用量
31 (Chronic Oral RfD) として、慢性非発がん性の情報を提供している。また、一
32 方で、発がん影響について、発がん性分類についての情報や経口曝露によるリス
33 クについての情報を提供している (EPA 1998a, 1998b) [7, 8]。

1 (1) 慢性経口参照用量 (Chronic Oral RfD)

影響 (Critical Effect)	用量*1	不 確 実 係 数 (UF)	修 正 係 数 (MF)	参 照 用 量 (RfD)
影響の報告なし ラット 1 年間飲水 (クロム酸カリウムとして) 投与試験 (換算値 : 2.5 mg/kg 体重/ (Mackenzie et al.1958)	NOAEL : 25 mg /L	300*2	3*3	3×10 ⁻³ mg/kg 体 重/日
	LOAEL : なし			

2 *1 飲水量を 0.1 L/kg 体重/日 (報告値) として換算。

3 *2 10 (種差) ×10 (個体差) ×3 (ばく露期間が生涯より短いため)

4 *3 Zhang & Li (1987) で報告された懸念に対して。

5

6 (2) 発がん性

7 ①発がん性分類

8 1986 年の EPA ガイドラインでは、六価クロム化合物は吸入ばく露でグルー
9 プ A (既知のヒト発がん物質 : known human carcinogen) と分類されている。
10 経口ばく露による発がん性は判定不可能とされ、グループ D に分類されてい
11 る。

12 1996 年の EPA ガイドライン案では、六価クロム化合物は以下のような理由
13 に基づいて、吸入経路による既知のヒト発がん物質とされるとしている。

14

15 1) クロムに職業ばく露された労働者の疫学研究の結果は、いずれの研究者や
16 調査の母集団のものであっても一致していた。クロムばく露と肺癌の間には、
17 用量-反応関係が確立されている。クロムにばく露された労働者は、三価クロ
18 ムと六価クロムの両方の化合物にばく露されているが、動物実験では六価ク
19 ロムのみが発がん性が認められていることから、六価クロムのみがヒト発が
20 ん物質に分類されるべきであると結論された。

21 2) 動物実験のデータは、六価クロムに関するヒトの疫学研究の結果と一致し
22 ている。六価クロム化合物はラットやマウスの筋肉内注射及びラットの胸膜
23 内注入や気管支内注入でそれぞれの部位のがん、ラットの皮下注射で肉腫を
24 引き起こしている。

25 3) *in vitro* データは、潜在的な六価クロムの発がん性 MOA を示唆している。
26 六価クロムによる発がんは、六価クロムが細胞内で三価クロムにまで還元さ
27 れる時、酸化により突然変異を起こす DNA 損傷を発生させることが原因な
28 のかもしれない。

29

②経口ばく露によるリスク

EPA は、経口経路での発がん性を示すデータがないため、六価クロム化合物の経口発がん性は評価できないとしている。

5. 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

ATSDR は、六価クロムについて慢性経口ばく露の最小リスクレベル (MRL) を設定している。NTP (2008) において雌マウスに SDD を飲水投与してみられた十二指腸のびまん性上皮過形成から $BMDL_{10}$ 0.09 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して MRL を 0.0009 mg/kg 体重/日としている (ATSDR 2012) [2]。

6. 欧州食品安全機関 (EFSA)

EFSA のフードチェーンにおける汚染物質に関する科学パネル (CONTAM パネル) は 2014 年、食品中及び飲料水中のクロムについて、科学的意見書を公表している。CONTAM パネルは、食品中のクロムを全て三価クロム、飲料水中のクロムを全て六価クロムと仮定し評価を行った。

六価クロムに関して、46,234 点の飲料水データ及び 67,000 名以上 (22 か国の 32 の調査) の食事調査から、六価クロムのばく露量を推定している。全ての調査及び年齢群における平均値を 0.7~159.1 ng/kg 体重/日、95 パーセンタイル値を 2.8~320.2 ng/kg 体重/日と推定した。非発がん影響については、NTP (2008) でみられた雄マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の $BMDL_{10}$ 0.11 mg Cr(VI)/kg 体重/日、発がん影響については NTP (2008) でみられた雌雄マウスの小腸腺腫/腺癌の $BMDL_{10}$ 1.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日、また、血液への影響については、NTP (2008) でみられた雄ラットのヘマトクリット減少の $BMDL_{05}$ 0.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日を基準点として、それぞれ MOE を算出した。非発がん影響及び血液影響の MOE はいずれも 100 を上回っていた。発がん影響の MOE は平均的ばく露で 1,400,000~6,300、95 パーセンタイル値で 360,000~3,100 であった。CONTAM パネルは、現行レベルにおける六価クロムのばく露量は、非発がん影響に関する懸念はないと結論づけた。発がん影響については、平均的なばく露集団では懸念は低いと考えられるが、高ばく露集団 (特に乳児、幼児及びその他の子ども) では潜在的な懸念があるかもしれないと結論づけた。

なお、三価クロムに関して、NTP (2010) の CPM を 2 年間マウス及びラットに混餌投与した試験において発がん及びその他の有害影響がみられなかった

1 ことから、最高用量の 286 mg/kg 体重/日を NOAEL とした。生殖への影響につ
2 いて、三価クロムを投与したいくつかの試験において、方法論に欠点はあるが
3 30 mg/kg 体重/日前後の用量で生殖及び発達毒性がみられたが、NTP (2010)
4 では 3 か月間の投与でも生殖器重量、精子パラメータ及び性周期に影響がみら
5 れなかった。以上から、CONTAM パネルは、NOAEL の 286 mg/kg 体重/日に、
6 不確実係数として種差及び個体差の 100 に、生殖及び発達毒性の十分なデー
7 がないことの不確実性として 10 を加えた 1,000 を適用し、TDI を 300 µg
8 Cr(III)/kg 体重/日としている (EFSA 2014) [1]。

9 10 7. 厚生労働省

11 「水道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
12 環境水道部会水質管理専門委員会)には、毒性評価について以下の記載がある。

13 「吸入経路とその遺伝毒性によるクロム(VI)の発がん性のため、IARC ではク
14 ロム(VI)はグループ 1 に分類されている (IARC 1990) [182]。金属クロムとク
15 ロム(III)は、ヒト及び実験動物での発がん性に関しては評価可能な適切な情報は
16 ないためグループ 3 (ヒト発がん性ありに分類できない) に分類されている
17 (IARC 1990) [182]。1958 年の WHO の International Standard for Drinking
18 Water で六価クロムの健康影響に基づく最大耐容濃度 (Maximum allowable
19 concentration) として、0.05 mg/L が提案された。前回の評価及び WHO (1996)
20 の評価においてこの指針値 0.05 mg/L について再検討がなされたが、利用可能
21 な毒性データは新しい値を導かないとされた。人の吸入曝露により肺がん発生
22 が認められているが、経口毒性試験では、顕著な毒性も腫瘍も認められていない。
23 実際的手段として、追加情報が利用可能になりクロムが再評価されるまでは、健
24 康を著しく害すことは無いと考えられる 0.05 mg/L が暫定的指針として維持さ
25 れている。

26 その後、評価値算出にかかわる新たな毒性情報は報告されていない。」

27 水質基準値(案)として、クロムの毒性については従来どおり六価のものに着
28 目することが妥当であることから、現行値どおり、0.05 mg/L 以下とすることが
29 適当であるとしている(厚生労働省 2003b) [183]。

30 31 8. その他の評価に関する知見

32 【事務局より】

長谷川先生のコメント (P.57、P.61) を踏まえ、スロープファクター、経口参照用量等
を算出している知見については、以下に記載いたしました。

1
2 (1) 動物実験 (NTP (2008)) を用いた評価

3 Stern (2010) は、NTP (2008) の試験結果からスロープファクターを算出し
4 ている。雄マウスの小腸腫瘍をエンドポイントとし、BMDL₁₀ 1.18 mg Cr(VI)/kg
5 /日を POD とした。10⁻⁶ 発がんリスクでの動物投与量を 1.17~1.73×10⁻⁵ mg
6 Cr(VI)/体重 kg/日と計算し、種差外挿には体重に基づく補正によりヒト投与量に
7 変換した。

8 ヒト投与量 (HED) = (動物体重 (0.05 kg) /ヒト体重 (70 kg))^{0.25}×動物投
9 与量の計算式から、10⁻⁶ 発がんリスクでのヒト投与量は 1.91~2.83×10⁻⁶ mg
10 Cr(VI)/体重 kg/日となり、スロープファクターは 0.35~0.52 (mg/体重 kg /日)
11 ⁻¹となった。このうち、10⁻⁶ 発がんリスクでのヒト投与量 1.9×10⁻⁶ mg Cr(VI)/
12 体重 kg/日を採用し、スロープファクターを 0.5 (mg Cr(VI)/体重 kg/日)⁻¹とし
13 た (Stern 2010) [58]。

14
15 Haney (2015) は、六価クロムの発がん性について、非線形閾値無し
16 の低用量外挿アプローチと、非線形閾値有りのアプローチについてよって検証を行っ
17 ており、非線形閾値有りのアプローチから非発がん及び発がんを回避する慢性
18 経口参照用量 (RfD) を算出している。マウスの 90 日間飲水投与試験における、
19 各投与群の十二指腸あたりの六価クロム濃度 (Kirman ら (2012)、Thompson
20 ら (2011b)) と NTP (2008) の雌マウスの十二指腸のびまん性上皮過形成の発
21 生数をもとに BMD 及び BMDL を算出し、フィットしたモデル (log-logistic、
22 Dichotomous-hill) の BMDL₁₀ の平均値 1.39 mg/kg 十二指腸を RfD 算出のため
23 の POD とした。この値を Hill Model の式を用いてマウスの経口投与量の
24 POD に換算し (0.31 mg/kg 体重/日)、UF100 (種差 10、個体差 10) で除し、
25 RfD 0.0031 mg/kg 体重/日を算出した (Haney 2015) [184]。

26
27 <PBPK モデルを使用した評価>

28 Thompson ら (2014) は、NTP (2008) の用量反応データセットから、小腸
29 傷害障害とそれに引き続く発がんを回避する慢性経口参照用量 (Chronic Oral
30 Reference Dose : RfD) を導出している。

31 はじめに、マウスの PBPK モデル (Kirman et al. 2012) を用いて小腸組織
32 (十二指腸、空腸、回腸) での六価クロム量を推定し、びまん性過形成の発現を
33 引き起こさない BMDL₀₅ を 0.84 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日
34 とした。この値をマウスからヒトへ外挿する際に種差のうち毒性作用
35 (pharmacodynamics) の不確実係数 (UF) として 3 を適用し、ヒトの PBPK
36 モデル (Kirman et al. 2013) を用いてヒトでの胃からの流下量を 0.75 mg

1 Cr(VI)/kg SI/日、小腸組織全体の取り込み量を 0.092 mg Cr(VI)/kg SI/日と算出
2 した。これらの値からヒト生涯平均ばく露量をそれぞれ 0.061 及び 0.059 mg
3 Cr(VI)/kg 体重/日と算出した。この 2 つの値からヒト生涯平均ばく露量を 0.06
4 mg Cr(VI)/kg 体重/日とし、個体差の UF として 10 を適用して、腫瘍形成に進
5 行する影響としてのびまん性過形成に対して RfD を 0.006 mg Cr(VI)/kg 体重/
6 日とした。この RfD は小腸での非発がん及び発がんのいずれも回避する値であ
7 り、体重を 70 kg、一日飲水量を 2 L/日とすると、飲料水濃度として 210 µg
8 Cr(VI)/L となる (Thompson et al. 2014) [185]。
9

【増村先生コメント】

(「障害」について) 障害? 傷害? (以降全て)

【事務局より】

原著を確認し、「傷害」に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(p1)

High concentrations of hexavalent chromium [Cr(VI)] in drinking water induce villous cytotoxicity and compensatory crypt hyperplasia in the small intestines of mice (but not rats). Lifetime exposure to such cytotoxic concentrations increases intestinal neoplasms in mice, suggesting that the mode of action for Cr(VI)-induced intestinal tumors involves chronic wounding and compensatory cell proliferation of the intestine. Therefore, we developed a chronic oral reference dose (RfD) designed to be protective of intestinal damage and thus intestinal cancer.

10
11
12 また、Thompson ら (2017a) は、改良された PBPK モデル (Kirman ら 2017)
13 を用いて、NTP (2008) の用量反応データセットから、経口参照用量 (RfD) を
14 導出している。

15 マウスの PBPK モデルを用いて小腸組織 (十二指腸、空腸、回腸) での六価
16 クロム量を推定し、びまん性上皮過形成の発現を引き起こさない BMDL₀₅ を 1.1
17 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日とした。この値をマウスからヒト
18 へ外挿する際に種差のうち toxicodynamic factor の UF として 3 を適用し、ヒ
19 トの PBPK モデルを用いて POD_{HED} を 0.020 mg Cr(VI)/kg /日と算出した。こ
20 の値に、個体差の UF として、toxicodynamic factor の 3、toxicokinetic factor
21 の 2.4 を適用して、マウスのびまん性上皮過形成の RfD を 0.003 mg Cr(VI)/kg
22 体重/日とした。今回の解析では、ラットの肝臓の慢性炎症及びマウスの肝臓の

1 組織球浸潤の RfD も同様に 0.003 mg Cr(VI)/kg 体重/日となったが、マウスの
2 小腸腫瘍の初期重要事象であるびまん性上皮過形成の RfD を採用した。この
3 RfD は消化管での発がん影響だけでなく、非発がん影響も回避する値である
4 (Thompson et al. 2017a) [186]。

6 (2) 疫学研究（職業ばく露（吸入））を用いた評価

7 用量反応関係が明白な 2 つの重要な疫学的調査 (Crump ら (2003) のオハイ
8 オ州ペインズヴィルの作業員コホートと、Gibb ら (2000) のメリーランド州ボル
9 ルチモアのコホート) におけるクロム酸製造従事者の高い肺癌死亡率に基づい
10 て、大気中六価クロムの Unit risk factor (URF) を設定した。また、4 つの低
11 用量のクロム酸工場 (ドイツのレバークーゼン及びユルディンゲン、テキサス州
12 コーパスクリスティ、ノースカロライナ州キャッスルヘイン) のコホートを使用
13 して補助的な評価を行った。

14 Crump らの調査では、グループ分けされた六価クロム累積ばく露に関連した
15 肺癌死亡率の観測値及び期待値を、ポアソン回帰分析を用いた線形乗法相対リ
16 スクモデルの傾き (β) の漸近分散と最尤推定値の算出に用いた。Gibb らの調
17 査では、Cox 比例ハザードモデル化を最適ばく露ラグ (optimal exposure lag)
18 を用いて実施し、あわせて共変量 (例：喫煙) による影響を調整して β 値を推定
19 した。それぞれの評価、及び補強のための評価に対して、URF を設定するため
20 に生命表分析を用いた。2 つの重要な調査の URFs を、重み付け係数を用いて
21 結合させた大気中六価クロムの最新の URF である $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ につき 0.0023 は信
22 頼に足るものであり、これに対応する 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の過剰発がん生涯リス
23 クレベルの濃度は 0.042、0.0042、0.00042 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である (Haney et al. 2014)
24 [187]。

26 肺において六価クロムが効率的に細胞外還元されることを、六価クロムの発
27 がん MOA における重要事象とみなし、非線形アプローチによって閾値のある
28 発がん性評価を行った。慢性吸入参照値 (chronic inhalation reference value)
29 を算出するため、オハイオ州ペインズヴィルのコホート (Crump ら (2003)、
30 Luippold ら (2003))、メリーランド州ボルチモアのコホート (Park ら (2004)、
31 Park and Stayner (2006))、4 つの低用量のクロム酸工場 (ドイツのレバーク
32 ーゼン及びユルディンゲン、テキサス州コーパスクリスティ、ノースカロライナ
33 州キャッスルヘイン) のコホート (Applied Epidemiology (2002)、Birk ら (2006))
34 を検討した。

35 それぞれのコホートにおける肺癌リスクが上昇しない六価クロムの累積ばく
36 露量を相対リスクモデルによって特定し、最も低かったドイツのコホートにお

1 ける累積ばく露量 (0.195 mg Cr(VI)/m³ yr) を慢性吸入参照値算出の POD とし
2 た。0.195 mg Cr(VI)/m³ yr をこのコホートの平均ばく露期間である 9.8 年で除
3 した 19.9 μg Cr(VI)/m³ を POD_{OC} (職業平均大気中濃度 : average occupational
4 air concentration) とし、この値を一般集団に適用した POD_{HEC} (human
5 equivalent concentration) を 7.1 μg Cr(VI)/m³ とした。UF30 (個体差 : 10、デ
6 ータベースの検出力等の不確実性 : 3) で除した 0.2366 μg Cr(VI)/m³ (0.24 μg
7 Cr(VI)/m³ (有効数字 2 桁)) を慢性吸入参照値とした (Haney et al. 2012) [188]。
8

1 <略号等>

4NQO	4-nitroquinoline -1-oxide : 4-ニトロキノリン-1-オキシド
8-OHdG	8-hydroxydeoxyguanosine : 8-ヒドロキシデオキシグアノシン
AAS	Atomic Absorption Spectrometry : 原子吸光光度法
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOM	Azoxymethane : アゾキシメタン
AOP	Adverse outcome pathway : 有害転帰経路
AOR	adjusted odds ratios : 調整オッズ比
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry : 米国毒性物質疾病登録機関
BMD	benchmark dose : ベンチマークドーズ
BMDL	benchmark dose lower confidence limit : ベンチマークドーズ信頼下限値
BQC	betel quid chewing : キンマを噛む習慣
CI	Confidence Interval : 信頼区間
Codex	Codex Alimentarius Commission : 国際食品規格委員会
ConA	Concanavalin A : コンカナバリン A
CPM	chromium picolinate monohydrate : ピコリン酸クロム一水和物(III)
CV	coefficient of variation : 変動係数
DRC	dynamic reaction cell : ダイナミックリアクションセル
DSS	dextran sodium sulfate : デキストラン硫酸ナトリウム
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
ENU	N-ethyl-N-nitrosourea : N-エチル-N-ニトロソウレア
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
ETAAS	Electrothermal atomic absorption spectrometry : 電気加熱原子吸光分析法
EU	European Union : 欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization : 国際連合食糧農業機関
FAAS	flame atomic absorption spectrometry : フレーム-原子吸光光度法
GC	Granulosa cell : 顆粒膜細胞
GFAAS	graphite furnace atomic absorption spectrometry : グラファイト炉加熱原子吸光分析法
GSH	glutathione : 還元型グルタチオン

GSSG	glutathione disulphide : 酸化型グルタチオン
GST	glutathione <i>S</i> transferase : グルタチオン- <i>S</i> トランスフェラーゼ
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
IC	Ion chromatography : イオンクロマトグラフ法
ICP	Inductively Coupled Plasma : 誘導結合プラズマ
ICP-AES	Inductively coupled plasma atomic emission spectrometry : 誘導結合プラズマ発光分光分析法
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry : 誘導結合プラズマ質量分析法
ICSC	International Chemical Safety Cards : 国際科学物質安全性カード
IPCS	International Programme on Chemical Safety : 国際化学物質安全性計画
ISO	International organization for standardization : 国際標準化機構
IVF	In vitro fertilization : 体外受精
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOD	Limit of detection : 検出限界
LSP	Liposaccharide : リポ多糖
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin : 平均赤血球血色素量
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration : 平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume : 平均赤血球容積
MDA	Malondialdehyde : マロンジアルデヒド
MDL	method detection limit : (測定法に基づく) 検出下限値
MF	modifying factor : 修正係数
MOA	mode of action : 作用機序
MOE	margin of exposure : ばく露マージン
MRL	minimal risk level : 最小リスクレベル
MS	mass spectrometry : 質量分析
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced) : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソドリン酸
NDMA	N-nitrosodimethylamine : <i>N</i> -ニトロソジメチルアミン
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect-Level : 無毒性量

NTP	National Toxicology Programme : (米国)国家毒性プログラム
OSHA	Occupational Safety and Health Administration : 米国労働安全衛生庁
PBPK	physiologically based pharmacokinetic : 生理学的薬物動態
PCE/NCE	Polychromatic erythrocytes /normochromatic erythrocytes : 多染性赤血球/正染性赤血球
PCR	Polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
POF	premature ovarian failure : 早期閉経
RBC	Red Blood Cell Counts : 赤血球数
RfD	Reference Doce : 参照用量
ROS	Reactive Oxygen Species : 活性酸素種
RR	Relative Risk : 相対リスク
SDD	Sodium dichromate dihydrate : 重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)
SI	small intestine : 小腸
SIC	specific inhalation challenges : 特定物質吸入誘発 (試験)
SIGC	Spontaneously immortalized rat granulosa cell line : 自然に不死化したラット顆粒膜細胞株
SMR	standardised mortality ratio : 標準化死亡比
SOD	Superoxide Dismutase : スーパーオキシドジスムターゼ
TC	Theca : 卵胞膜細胞
TDI	Tolerable daily intake : 耐容一日摂取量
UF	Uncertainty Factor : 不確実係数
URF	unit risk factor : ユニトリスクファクター
WHO	World Health Organization : 世界保健機関
WOE	Weight of evidence : 証拠の重み

1
2
3
4

1 <参照>

- 2 1. EFSA: Scientific Opinion on the risks to public health related to the
3 presence of chromium in food and drinking water. EFSA Panel on
4 Contaminants in the Food Chain (CONTAM). EFSA Journal 2014; 12:
5 3595
- 6 2. ATSDR: TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CHROMIUM. 2012
- 7 3. IPCS: Concise International Chemical Assessment Document 78.
8 INORGANIC CHROMIUM(VI) COMPOUNDS. 2013
- 9 4. IARC: CHROMIUM (VI) COMPOUNDS. 2012
- 10 5. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water
11 Quality. Fourth edition. 2011
12 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44584/1/9789241548151_eng.pdf)
13 .pdf) (2018年2月27日時点)
- 14 6. WHO: 飲料水水質ガイドライン第4版. Japanese version (国立保健医療
15 科学院). 2012
16 ([http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_g](http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/who_gdwq_japanese_4thed.pdf?ua=1)
17 dwq_japanese_4thed.pdf?ua=1) (2018年2月27日時点)
- 18 7. EPA: Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-
19 29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk
20 Information System (IRIS). 1998a
- 21 8. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI)
22 (CASRN 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD);
23 Carcinogenicity assessment for lifetime exposure. 1998b
- 24 9. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カー
25 ド.
- 26 10. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
- 27 11. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc.
28 Whitehouse Station, NJ. 2013
- 29 12. 厚生労働省: 水質基準に関する省令 (平成15年5月30日厚生労働省令
30 第101号) 最終改正平成27年3月2日厚生労働省令第29号. 2015a
31 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2018
32 年2月27日時点) .
- 33 13. 厚生労働省: 水道施設の技術的基準を定める省令 (平成12年2月23日
34 厚生省令第15号) 最終改正平成26年2月28日厚生労働省令第15号.
35 2014a
36 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html>) (2018

- 1 年 2 月 27 日時点) .
- 2 14. 厚生労働省: 給水装置の構造及び材質の基準に関する省令(平成 9 年 3 月
3 19 日厚生省令第 14 号) 最終改正平成 26 年 2 月 28 日厚生労働省令第 15
4 号. 2014b
5 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html>) (2018
6 年 2 月 27 日時点) .
- 7 15. 厚生労働省: 乳及び製品の成分規格等に関する省令 及び食品、添加物等
8 の規格基準の一部改正について (平成 26 年 12 月 22 日食安発 1222 第 2
9 号) . 2014c
10 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenu/0000069713.pdf)
11 [Shokuhinanzenu/0000069713.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzenu/0000069713.pdf)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 12 16. EPA: (Environmental Protection Agency). National Primary Drinking
13 Water Regulations. 2017
14 ([https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-](https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations)
15 [primary-drinking-water-regulations](https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations)) (2018 年 2 月 27 日時点) . 2017
- 16 17. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May
17 2003 establishing the list, concentration limits and labelling
18 requirements for the constituents of natural mineral waters and the
19 conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural
20 mineral waters and spring waters. 2003
21 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)
22 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0040&from=en)) (2018 年 2
23 月 27 日時点) .
- 24 18. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998
25 on the quality of water intended for human consumption. Official
26 Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998
27 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN)
28 [content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0083-20151027&from=EN))
29 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 30 19. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural
31 mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment
32 2001, 2011. 2011
33 (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2018 年
34 2 月 27 日時点) .
- 35 20. 厚生労働省: 水質基準に関する省令の規定に基づき厚生労働大臣が定め
36 る方法 (平成 15 年厚生労働省告示第 261 号) 最終改正平成 29 年 3 月 28

- 1 日厚生労働省告示第 87 号. 2017a
2 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000045881.pdf)
3 [Kenkoukyoku/0000045881.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000045881.pdf)).
- 4 21. 社団法人日本水道協会: 上水試験方法 2011 年版Ⅲ.金属類編. 2011
5 22. 環境省: 要調査項目等調査マニュアル平成 14 年 3 月Ⅲ.三価クロムの分
6 析法. 2002
7 23. EPA: Method 218.6: Determination of Dissolved Hexavalent
8 Chromium in Drinking Water, Groundwater, and Industrial
9 Wastewater Effluents by Ion Chromatography, Rev. 3.3. 1994
10 24. EPA: METHOD 218.7: DETERMINATION OF HEXAVALENT
11 CHROMIUM IN DRINKING WATER BY ION CHROMATOGRAPHY
12 WITH POST-COLUMN DERIVATIZATION AND UV-VISIBLE
13 SPECTROSCOPIC DETECTION. 2011
14 25. 今中壮一, 森實圭二, 林広宣: 微量濃度の六価クロムの分析法の確立と水
15 道における実態及びその酸化生成特性に関する調査. 水道協会雑誌
16 2013; 82: 2-15
17 26. 経済産業省: 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 平成 19 年度結
18 果(確報). 2008
19 27. 環境省: 化学物質の環境リスク評価第 10 巻 第 1 編化学物質の環境リス
20 ク初期評価等(第 10 次とりまとめ)6 価クロム化合物. 2012
21 28. Imanaka S and Hayashi H: Behavior of hexavalent chromium in the
22 water supply system by IC-ICP-MS method. Water Science and
23 Technology: Water Supply 2013; 13: 96-103
24 29. Lindsay D R, Farley K J, and Carbonaro R F: Oxidation of Cr(III) to
25 Cr(VI) during chlorination of drinking water. J Environ Monit 2012;
26 14: 1789-1797
27 30. 今中壮一, 林広宣: IC-ICP/MS 法を用いた水道試料中の六価クロムのス
28 ペシエーション分析. 全国水道研究発表会講演集 2011; 62: 564-565
29 31. Sumida T, Ikenoue T, Hamada K, Sabarudin A, Oshima M, and
30 Motomizu S: On-line preconcentration using dual mini-columns for the
31 speciation of chromium(III) and chromium(VI) and its application to
32 water samples as studied by inductively coupled plasma-atomic
33 emission spectrometry. Talanta 2005; 68: 388-393
34 32. 石坂慎治, 古谷博: 水道水中のクロムイオン種のポストカラム/イオン
35 クロマトグラフィーによる測定. 第 58 回全国水道研究発表会 8.水道部
36 門 2007: 574-575

- 1 33. Sutton H: Chromium-6 in U.S. Tap Water. 2010
- 2 34. Catalani S, Fostinelli J, Gilberti M E, and Apostoli P: Application of a
3 metal free high performance liquid chromatography with inductively
4 coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) for the
5 determination of chromium species in drinking and tap water.
6 International Journal of Mass Spectrometry 2015; 387: 31-37
- 7 35. Kaprara E, Kazakis N, Simeonidis K, Coles S, Zouboulis A I, Samaras
8 P, et al.: Occurrence of Cr(VI) in drinking water of Greece and relation
9 to the geological background. Journal of Hazardous Materials 2015;
10 281: 2-11
- 11 36. 厚生労働省: 「水質基準の見直し等について(案)」に対する意見及びその
12 回答 (平成 15 年 4 月 21 日水質管理専門委員会) . 2003a
13 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0428-7d.html>) (2018 年 2 月 27
14 日時点) .
- 15 37. (公益社団法人) 日本水道協会: 水道水質データベース。平成 27 年度水
16 道統計水質分布表 (給水栓水) 最高値
17 (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2015-b-03Kyu-01max.pdf>) (2018 年 2
18 月 27 日時点) .
- 19 38. 厚生労働省: 平成 29 年度第 1 回水質基準逐次改正検討会 資料 1 参考 4.
20 2017b
21 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183130.html>) (2018 年 2 月 27
22 日時点) .
- 23 39. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 小澤蘭, 滝澤和宏, 穠山浩.: ミネラルウォ
24 ーター類製品における六価クロム濃度の実態調査. 食品衛生学雑誌
25 2017a; 58: 275-280
- 26 40. Marcinkowska M, Komorowicz I, and Baralkiewicz D: New procedure
27 for multielemental speciation analysis of five toxic species: As(III),
28 As(V), Cr(VI), Sb(III) and Sb(V) in drinking water samples by advanced
29 hyphenated technique HPLC/ICP-DRC-MS. Anal Chim Acta 2016;
30 920: 102-111
- 31 41. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 林智子, 穠山浩, 手島玲子.: ミネラル
32 ウォーター類中の元素類一斉分析法の妥当性確認と実態調査. 食品衛生
33 学雑誌 2017b; 58: 59-64
- 34 42. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治,
35 他: 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究. 飲料水の
36 水質リスク管理に関する総合的研究—寄与率分科会—. 平成 24 年度総

- 1 括・分担研究報告書. 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策
2 総合研究事業. 2013
- 3 43. Sykuła-Zajac A and A P: Chromium in food products. *Biotechnology*
4 *and Food Sciences* 2012; 76: 27-34
- 5 44. Mandiwana K L, Panichev N, and Panicheva S: Determination of
6 chromium(VI) in black, green and herbal teas. *Food Chemistry* 2011;
7 129: 1839-1843
- 8 45. Kovács R, Béni Á, Karosi R, Sógor C, and Posta J: Investigation of
9 chromium content in foodstuffs and nutrition supplements by GFAAS
10 and determination of changing Cr(III) to Cr(VI) during baking and
11 toasting bread. *Food Chemistry* 2007; 105: 1209-1213
- 12 46. Novotnik B Z T, Scancar J and Milacic R,: Chromate in food samples:
13 an artefact of wrongly applied analytical methodology? *Journal of*
14 *Analytical Atomic Spectrometry* 2013; 28: 558-566
- 15 47. Aung N N, Yoshinaga J, and Takahashi J I: Dietary intake of toxic and
16 essential trace elements by the children and parents living in Tokyo
17 Metropolitan Area, Japan. *Food Addit Contam* 2006; 23: 883-894
- 18 48. 環境省: 有害大気汚染物質モニタリング調査結果の概要. 2015
- 19 49. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Kirman C R, and
20 Harris M A: Assessment of the mode of action underlying development
21 of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent
22 chromium and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 244-274
- 23 50. Sun H, Brocato J, and Costa M: Oral Chromium Exposure and Toxicity.
24 *Curr Environ Health Rep* 2015; 2: 295-303
- 25 51. Kerger B D, Paustenbach D J, Corbett G E, and Finley B L: Absorption
26 and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans
27 following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl*
28 *Pharmacol* 1996; 141: 145-158
- 29 52. De Flora S, Camoirano A, Micale R T, La Maestra S, Savarino V,
30 Zentilin P, et al.: Reduction of hexavalent chromium by fasted and fed
31 human gastric fluid. I. Chemical reduction and mitigation of
32 mutagenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 306: 113-119
- 33 53. Donaldson R M, Jr. and Barreras R F: Intestinal absorption of trace
34 quantities of chromium. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 484-493
- 35 54. De Flora S, Petruzzelli S, Camoirano A, Bennicelli C, Romano M, Rindi
36 M, et al.: Pulmonary metabolism of mutagens and its relationship with

- 1 lung cancer and smoking habits. *Cancer Res* 1987; 47: 4740-4745
- 2 55. De Flora S, Camoirano A, Bagnasco M, Bennicelli C, Corbett G E, and
3 Kerger B D: Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in
4 human body compartments as a mechanism for attenuating its
5 potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1997; 18: 531-
6 537
- 7 56. Suzuki Y and Fukuda K: Reduction of hexavalent chromium by
8 ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung.
9 *Arch Toxicol* 1990; 64: 169-176
- 10 57. Stout M D, Herbert R A, Kissling G E, Collins B J, Travlos G S, Witt K
11 L, et al.: Hexavalent Chromium Is Carcinogenic to F344/N Rats and
12 B6C3F1 Mice after Chronic Oral Exposure. *Environmental Health*
13 *Perspectives* 2009; 117: 716-722
- 14 58. Stern A H: A quantitative assessment of the carcinogenicity of
15 hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human
16 exposure. *Environ Res* 2010; 110: 798-807
- 17 59. Salnikow K and Zhitkovich A: Genetic and Epigenetic Mechanisms in
18 Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and
19 Chromium. *Chemical research in toxicology* 2008; 21: 28-44
- 20 60. Collins B J, Stout M D, Levine K E, Kissling G E, Melnick R L, Fennell
21 T R, et al.: Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly
22 higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium
23 following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1
24 mice. *Toxicol Sci* 2010; 118: 368-379
- 25 61. Witt K L, Stout M D, Herbert R A, Travlos G S, Kissling G E, Collins B
26 J, et al.: Mechanistic insights from the NTP studies of chromium.
27 *Toxicol Pathol* 2013; 41: 326-342
- 28 62. Rankov J T A, Negrea, P and Steliac S,: POTASSIUM DICHROMATE
29 EXPOSURE CONSEQUENCES ON CHROMIUM LEVEL IN RATS
30 GENITAL ORGANS AND SEXUAL ACCESSORY GLANDS. TWO
31 GENERATION STUDY. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte*
32 *Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara* 2010: 128-133
- 33 63. Gouille J P, Saussereau E, Grosjean J, Doche C, Mahieu L, Thouret J
34 M, et al.: Accidental potassium dichromate poisoning. Toxicokinetics of
35 chromium by ICP-MS-CRC in biological fluids and in hair. *Forensic Sci*
36 *Int* 2012; 217: e8-12

- 1 64. Danielsson B R G, Hassoun E, and Dencker L: Embryotoxicity of
2 chromium: distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells
3 in vitro. . Arch Toxicol 1982; 51: 233-245
- 4 65. Casey C E and Hambidge K M: Chromium in human milk from
5 American mothers. Br J Nutr 1984; 52: 73-77
- 6 66. Nickens K P, Patierno S R, and Ceryak S: Chromium genotoxicity: A
7 double-edged sword. Chem Biol Interact 2010; 188: 276-288
- 8 67. Zhitkovich A: Chromium in drinking water: sources, metabolism, and
9 cancer risks. Chem Res Toxicol 2011; 24: 1617-1629
- 10 68. Vincent J: The Nutritional Biochemistry of Chromium(III). Elsevier
11 2007
- 12 69. O'Flaherty E J: A physiologically based model of chromium kinetics in
13 the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1996; 138: 54-64
- 14 70. Mertz W: Chromium occurrence and function in biological systems.
15 Physiol Rev 1969; 49: 163-239
- 16 71. Kirman C R, Hays S M, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C
17 M, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for rats and
18 mice orally exposed to chromium. Chem Biol Interact 2012; 200: 45-64
- 19 72. Kirman C R, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C M, Haws
20 L C, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for humans
21 orally exposed to chromium. Chem Biol Interact 2013; 204: 13-27
- 22 73. Kirman C R, Suh M, Proctor D M, and Hays S M: Improved
23 physiologically based pharmacokinetic model for oral exposures to
24 chromium in mice, rats, and humans to address temporal variation and
25 sensitive populations. Toxicol Appl Pharmacol 2017; 325: 9-17
- 26 74. Proctor D M, Suh M, Aylward L L, Kirman C R, Harris M A, Thompson
27 C M, et al.: Hexavalent chromium reduction kinetics in rodent stomach
28 contents. Chemosphere 2012; 89: 487-493
- 29 75. NTP: (National Toxicology Program). Final report on the reproductive
30 toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-
31 9)administered in diet to BALB/c mice. . 1996a
- 32 76. NTP: (National Toxicology Program).Final report. Potassium
33 dichromate (hexavalent): the effects of potassium dichromate on
34 BALB/c mice when administered in the diet. . 1996b
- 35 77. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicity
36 studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No.7789-12-0)

- 1 Administered in drinking water to male and female F344/N rats and
2 B6C3F1 mice and male BALB/c and am3-C57BL/6 mice. . Toxicity
3 Report Series 2007; 72
- 4 78. Kumar A and Rana S V: Lipid accumulation in chromium poisoned rats.
5 Int J Tissue React 1982; 4: 291-295
- 6 79. Kumar A, Rana S V, and Prakash R: Dysenzymia induced by
7 hexavalent chromium in rat liver. Int J Tissue React 1985; 7: 333-338
- 8 80. Diaz-Mayans J, Laborda R, and Nunez A: Hexavalent chromium
9 effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino
10 rats. Comp Biochem Physiol C 1986; 83: 191-195
- 11 81. Quinteros F A, Poliandri A H, Machiavelli L I, Cabilla J P, and
12 Duvilanski B H: In vivo and in vitro effects of chromium VI on anterior
13 pituitary hormone release and cell viability. Toxicol Appl Pharmacol
14 2007; 218: 79-87
- 15 82. NTP: (National Toxicology Program).Final report on the reproductive
16 toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-
17 9)administered in diet to SD rats. . 1996c.
- 18 83. Rafael A I, Almeida A, Santos P, Parreira I, Madeira V M, Alves R, et
19 al.: A role for transforming growth factor-beta apoptotic signaling
20 pathway in liver injury induced by ingestion of water contaminated
21 with high levels of Cr(VI). Toxicol Appl Pharmacol 2007; 224: 163-173
- 22 84. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicology
23 and carcinogenesis studies of CHROMIUM PICOLINATE
24 MONOHYDRATE(CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1
25 mice (feed studies) 2010
- 26 85. De Flora S, Ilcheva M, and Balansky R M: Oral chromium(VI) does
27 not affect the frequency of micronuclei in hematopoietic cells of adult
28 mice and of transplacentally exposed fetuses. Mutation
29 Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2006;
30 610: 38-47
- 31 86. NTP: (National Toxicology Program).Technical report on the toxicology
32 and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS
33 No.7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water
34 studies) 2008
- 35 87. Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, and Reichert J:
36 Carcinogenic substances in water and soils. 22. Drinking trial on mice

- 1 with 3,4-benzpyrene and potassium chromate. Arch. Hyg., Berlin 1968;
2 152: 45-53
- 3 88. Acharya S, Mehta K, Krishnan S, and Rao C V: A subtoxic interactive
4 toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. Alcohol
5 2001; 23: 99-108
- 6 89. Mackenzie R D, Byerrum R U, Decker C F, Hoppert C A, and Langham
7 R F: Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium
8 administered in drinking water to rats. AMA Arch Ind Health 1958; 18:
9 232-234
- 10 90. Costa M and Klein C B: Toxicity and carcinogenicity of chromium
11 compounds in humans. Crit Rev Toxicol 2006; 36: 155-163
- 12 91. Wang X, Mandal A K, Saito H, Pulliam J F, Lee E Y, Ke Z J, et al.:
13 Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a
14 mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential
15 mechanism is ROS-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway.
16 Toxicol Appl Pharmacol 2012; 262: 11-21
- 17 92. Ivankovic S and Preussman R: Absence of toxic and carcinogenic effects
18 after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute
19 and long-term feeding experiments in rats. Food Cosmet Toxicol 1975;
20 13: 347-351
- 21 93. Elbetieha A and Al-Hamood M H: Long-term exposure of male and
22 female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect
23 on fertility. Toxicology 1997; 116: 39-47
- 24 94. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryo- and fetotoxicity of
25 chromium in pregestationally exposed mice. Bull Environ Contam
26 Toxicol 1996a; 57: 327-334
- 27 95. Trivedi B, Saxena D K, Murthy R C, and Chandra S V: Embryotoxicity
28 and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice.
29 Reprod Toxicol 1989; 3: 275-278
- 30 96. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryotoxicity of orally
31 administered chromium in mice: exposure during the period of
32 organogenesis. Toxicol Lett 1996b; 84: 143-148
- 33 97. Al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bataineh H: Sexual maturation and
34 fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to
35 trivalent and hexavalent chromium compounds. Reprod Fertil Dev
36 1998; 10: 179-183

- 1 98. NTP: (National Toxicology Program).Final report on the reproductive
2 toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9)administered in
3 diet to BALB/c mice. . 1997
- 4 99. Bataineh H, al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bani Hani I: Effect of
5 long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex
6 behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20:
7 133-149
- 8 100. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Chromium induced
9 teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-213
- 10 101. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Embryo and fetotoxicity of
11 hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998; 95: 165-
12 172
- 13 102. Sivakumar K K, Stanley J A, Arosh J A, Pepling M E, Burghardt R C,
14 and Banu S K: Prenatal exposure to chromium induces early
15 reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and
16 advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Dev Biol* 2014;
17 388: 22-34
- 18 103. Banu S K, Stanley J A, Sivakumar K K, Arosh J A, Barhoumi R, and
19 Burghardt R C: Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase
20 (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest
21 breakdown and follicle development in rats. *Biol Reprod* 2015; 92: 67
- 22 104. Murthy R C, Junaid M, and Saxena D K: Ovarian dysfunction in mice
23 following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 1996; 89: 147-154
- 24 105. Zahid Z R, Al - Hakkak Z S, Kadhim A H H, Elias E A, and Al -
25 Jumaily I S: Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium
26 on spermatogenesis of the mouse. *Toxicological & Environmental*
27 *Chemistry* 1990; 25: 131-136
- 28 106. Chowdhury A R: Spermatogenic and steroidogenic impairment after
29 chromium treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 480-484
- 30 107. Banu S K, Samuel J B, Arosh J A, Burghardt R C, and Aruldas M M:
31 Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by
32 impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary
33 hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicology and Applied*
34 *Pharmacology* 2008; 232: 180-189
- 35 108. Samuel J B, Stanley J A, Roopha D P, Vengatesh G, Anbalagan J, Banu
36 S K, et al.: Lactational hexavalent chromium exposure-induced

- 1 oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and
2 impaired gonadotropin levels. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 91-101
- 3 109. Stanley J A, Sivakumar K K, Nithy T K, Arosh J A, Hoyer P B,
4 Burghardt R C, et al.: Postnatal exposure to chromium through
5 mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through
6 increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free
7 Radic Biol Med* 2013; 61: 179-196
- 8 110. De Lucca R C, Dutrey P L, Villarino M E, and Ubios A M: Effect of
9 different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and
10 tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61: 347-
11 352
- 12 111. Yousef M I, El-Demerdash F M, Kamil K I, and Elaswad F A:
13 Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in
14 reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male
15 rabbits. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 322-328
- 16 112. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Hasan G C, Govindarajulu
17 P, and Akbarsha M A: Microcanalization in the epididymis to overcome
18 ductal obstruction caused by chronic exposure to chromium - a study
19 in the mature bonnet monkey (*Macaca radiata* Geoffroy). *Reproduction*
20 2004; 128: 127-137
- 21 113. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekar P, Vengatesh G, Chandrahasan
22 G, Govindarajulu P, et al.: Chronic chromium exposure-induced
23 changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative
24 stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Hum
25 Reprod* 2005; 20: 2801-2813
- 26 114. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Vengatesh G, Govindarajulu
27 P, and Akbarsha M A: In vivo spermatotoxic effect of chromium as
28 reflected in the epididymal epithelial principal cells, basal cells, and
29 intraepithelial macrophages of a nonhuman primate (*Macaca radiata*
30 Geoffroy). *Fertil Steril* 2006; 86: 1097-1105
- 31 115. Subramanian S, Rajendiran G, Sekhar P, Gowri C, Govindarajulu P,
32 and Aruldhas M M: Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet
33 monkeys (*Macaca radiata* Geoffrey). Reversible oxidative stress in the
34 semen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 237-249
- 35 116. Snyder C A and Valle C D: Immune function assays as indicators of
36 chromate exposure. *Environ Health Perspect* 1991; 92: 83-86

- 1 117. Thompson C M, Fedorov Y, Brown D D, Suh M, Proctor D M, Kuriakose
2 L, et al.: Assessment of Cr(VI)-induced cytotoxicity and genotoxicity
3 using high content analysis. *PLoS One* 2012c; 7: e42720
- 4 118. De Flora S, D'Agostini F, Balansky R, Micale R, Baluce B, and Izzotti
5 A: Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells
6 of mice receiving chromium(VI) with the drinking water. *Mutat Res*
7 2008; 659: 60-67
- 8 119. Ma F, Zhang Z, Jiang J, and Hu J: Chromium (VI) potentiates the DNA
9 adducts (O6-methylguanine) formation of N-nitrosodimethylamine in
10 rat: Implication on carcinogenic risk. *Chemosphere* 2015; 139: 256-259
- 11 120. Abreu P L, Ferreira L M, Alpoim M C, and Urbano A M: Impact of
12 hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic
13 changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced
14 lung cancer. *Biomaterials* 2014; 27: 409-443
- 15 121. McCarroll N, Keshava N, Chen J, Akerman G, Kligerman A, and Rinde
16 E: An evaluation of the mode of action framework for mutagenic
17 carcinogens case study II: chromium (VI). *Environ Mol Mutagen* 2010;
18 51: 89-111
- 19 122. Thompson C M, Bichteler A, Rager J E, Suh M, Proctor D M, Haws L
20 C, et al.: Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to
21 augment mode of action analysis: Case study with hexavalent
22 chromium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental*
23 *Mutagenesis* 2016b; 800–801: 28-34
- 24 123. Rager J E, Ring C L, Fry R C, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.:
25 High-Throughput Screening Data Interpretation in the Context of In
26 Vivo Transcriptomic Responses to Oral Cr(VI) Exposure. *Toxicological*
27 *Sciences* 2017; 158: 199-212
- 28 124. Thompson C M, Proctor D M, Haws L C, Hebert C D, Grimes S D,
29 Shertzer H G, et al.: Investigation of the mode of action underlying the
30 tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to
31 hexavalent chromium. *Toxicol Sci* 2011; 123: 58-70
- 32 125. O'Brien T J, Ding H, Suh M, Thompson C M, Parsons B L, Harris M A,
33 et al.: Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus
34 incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to
35 Cr(VI) in drinking water. *Mutat Res* 2013; 754: 15-21
- 36 126. Thompson C M, Seiter J, Chappell M A, Tappero R V, Proctor D M, Suh

- 1 M, et al.: Synchrotron-Based Imaging of Chromium and γ -H2AX
2 Immunostaining in the Duodenum Following Repeated Exposure to
3 Cr(VI) in Drinking Water. *Toxicological Sciences* 2015a; 143: 16-25
- 4 127. Thompson C M, Wolf J C, Elbekai R H, Paranjpe M G, Seiter J M,
5 Chappell M A, et al.: Duodenal crypt health following exposure to
6 Cr(VI): Micronucleus scoring, γ -H2AX immunostaining, and
7 synchrotron X-ray fluorescence microscopy. *Mutation
8 Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2015b;
9 789–790: 61-66
- 10 128. Kopec A K, Kim S, Forgacs A L, Zacharewski T R, Proctor D M, Harris
11 M A, et al.: Genome-wide gene expression effects in B6C3F1 mouse
12 intestinal epithelia following 7 and 90days of exposure to hexavalent
13 chromium in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012a; 259: 13-
14 26
- 15 129. Thompson C M, Gregory Hixon J, Proctor D M, Haws L C, Suh M,
16 Urban J D, et al.: Assessment of genotoxic potential of Cr(VI) in the
17 mouse duodenum: an in silico comparison with mutagenic and
18 nonmutagenic carcinogens across tissues. *Regul Toxicol Pharmacol*
19 2012a; 64: 68-76
- 20 130. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Hebert C D, Mann J
21 F, et al.: Comparison of the effects of hexavalent chromium in the
22 alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in
23 drinking water: implications for carcinogenic modes of action. *Toxicol
24 Sci* 2012b; 125: 79-90
- 25 131. Kopec A K, Thompson C M, Kim S, Forgacs A L, and Zacharewski T R:
26 Comparative toxicogenomic analysis of oral Cr(VI) exposure effects in
27 rat and mouse small intestinal epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*
28 2012b; 262: 124-138
- 29 132. Suh M, Thompson C M, Kirman C R, Carakostas M C, Haws L C,
30 Harris M A, et al.: High concentrations of hexavalent chromium in
31 drinking water alter iron homeostasis in F344 rats and B6C3F1 mice.
32 *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 381-388
- 33 133. Thompson C M, Rager J E, Suh M, Ring C L, Proctor D M, Haws L C,
34 et al.: Transcriptomic responses in the oral cavity of F344 rats and
35 B6C3F1 mice following exposure to Cr(VI): Implications for risk
36 assessment. *Environ Mol Mutagen* 2016a; 57: 706-716

- 1 134. Cullen J M, Ward J M, and Thompson C M: Reevaluation and
2 Classification of Duodenal Lesions in B6C3F1 Mice and F344 Rats
3 from 4 Studies of Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Toxicol*
4 *Pathol* 2016; 44: 279-289
- 5 135. Thompson C M, Young R R, Suh M, Dinesdurage H R, Elbekai R H,
6 Harris M A, et al.: Assessment of the mutagenic potential of Cr(VI) in
7 the oral mucosa of Big Blue(R) transgenic F344 rats. *Environ Mol*
8 *Mutagen* 2015c; 56: 621-628
- 9 136. Thompson C M, Young R R, Dinesdurage H, Suh M, Harris M A, Rohr
10 A C, et al.: Assessment of the mutagenic potential of hexavalent
11 chromium in the duodenum of big blue(R) rats. *Toxicol Appl Pharmacol*
12 2017b; 330: 48-52
- 13 137. 青木康展: 内閣府食品安全委員会 食品健康影響評価技術研究「酸化スト
14 レスを誘導する遺伝毒性物質の低用量における量反応関係の解析 (研究
15 機関:平成 24 年度~平成 25 年度) 」.2014
16 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920131201>)
17 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 18 138. Thompson C M, Wolf J C, McCoy A, Suh M, Proctor D M, Kirman C R,
19 et al.: Comparison of Toxicity and Recovery in the Duodenum of
20 B6C3F1 Mice Following Treatment with Intestinal Carcinogens
21 Captan, Folpet, and Hexavalent Chromium. *Toxicol Pathol* 2017c; 45:
22 1091-1101
- 23 139. 厚生労働省: 食事による栄養摂取量の基準 (平成 27 年 3 月 31 日厚生労
24 働省告示第 199 号) . 2015b
25 ([http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-](http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391)
26 [bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=](http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391)
27 [NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391](http://www.whoirei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe.cgi?MODE=hourei&DMODE=CONTENTS&SMODE=NORMAL&KEYWORD=&EFSNO=391)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 28 140. 厚生労働省: 「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 (平
29 成 26 年 3 月) . 2014d
30 ([http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)
31 [Soumuka/0000114399.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 32 141. Ellis E N, Brouhard B H, Lynch R E, Dawson E B, Tisdell R, Nichols
33 M M, et al.: Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute
34 dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 249-258
- 35 142. Clochesy J M: Chromium ingestion: a case report. *J Emerg Nurs* 1984;
36 10: 281-282

- 1 143. Iserson K V, Banner W, Froede R C, and Derrick M R: Failure of
2 dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med*
3 1983; 1: 143-149
- 4 144. Kaufman D B, DiNicola W, and McIntosh R: Acute potassium
5 dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child*
6 1970; 119: 374-376
- 7 145. Saryan L A and Reedy M: Chromium determinations in a case of
8 chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 1988; 12: 162-164
- 9 146. Reichelderfer T E: Accidental death of an infant caused by ingestion of
10 ammonium dichromate. *Southern Medical Journal*, 61(1), 96-97.
11 *Southern Medical Journal* 1968; 61: 96-97
- 12 147. Fristedt B, Lindqvist B, Schuetz A, and Ovrum P: SURVIVAL IN A
13 CASE OF ACUTE ORAL CHROMIC ACID POISONING WITH
14 ACUTE RENAL FAILURE TREATED BY HAEMODIALYSIS. *Acta*
15 *Med Scand* 1965; 177: 153-159
- 16 148. Sharma B K, Singhal P C, and Chugh K S: Intravascular haemolysis
17 and acute renal failure following potassium dichromate poisoning.
18 *Postgrad Med J* 1978; 54: 414-415
- 19 149. Goldman M and Karotkin R H: Acute potassium bichromate poisoning. .
20 *Am J Med Sci* 1935; 189: 400-403
- 21 150. Ph. Hantson O V C, I. Decordier, V. Haufroid and D. Lison: Hexavalent
22 Chromium Ingestion: Biological Markers of Nephrotoxicity and
23 Genotoxicity. *Clinical Toxicology* 2005; 43: 111-112
- 24 151. Hasan A: A Case report: Ammonium dichromate poisoning. *Biomedical*
25 *Research* 2007; 18: 35-37
- 26 152. Wani S, Weskamp C, Marple J, and Spry L: Acute tubular necrosis
27 associated with chromium picolinate-containing dietary supplement.
28 *Ann Pharmacother* 2006; 40: 563-566
- 29 153. Zhang J D and Li X L: [Chromium pollution of soil and water in
30 Jinzhou]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21: 262-264
- 31 154. Zhang J D and Li S: Cancer mortality in a Chinese population exposed
32 to hexavalent chromium in water. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 315-
33 319
- 34 155. Beaumont J J, Sedman R M, Reynolds S D, Sherman C D, Li L H, Howd
35 R A, et al.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to
36 hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19: 12-23

- 1 156. Smith A H: Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a
2 convoluted saga. *Epidemiology* 2008; 19: 24-26
- 3 157. Smith A H and Steinmaus C M: Health Effects of Arsenic and
4 Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual review*
5 *of public health* 2009; 30: 107-122
- 6 158. Kerger B D, Butler W J, Paustenbach D J, Zhang J, and Li S: Cancer
7 mortality in chinese populations surrounding an alloy plant with
8 chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72:
9 329-344
- 10 159. Beaumont J J, Sedman R M, Sandy M S, Zeise L, and Reynolds S D:
11 Chromium(VI) Ingestion and Cancer. *Epidemiology* 2009; 20: 628
- 12 160. Linos A, Petralias A, Christophi C A, Christoforidou E, Kouroutou P,
13 Stoltidis M, et al.: Oral ingestion of hexavalent chromium through
14 drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece--
15 an ecological study. *Environ Health* 2011; 10: 50
- 16 161. Chiang C T, Hwang Y H, Su C C, Tsai K Y, Lian Ie B, Yuan T H, et al.:
17 Elucidating the underlying causes of oral cancer through spatial
18 clustering in high-risk areas of Taiwan with a distinct gender ratio of
19 incidence. *Geospat Health* 2010; 4: 230-242
- 20 162. Yuan T H, Lian Ie B, Tsai K Y, Chang T K, Chiang C T, Su C C, et al.:
21 Possible association between nickel and chromium and oral cancer: a
22 case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ* 2011; 409:
23 1046-1052
- 24 163. Sharma P, Bihari V, Agarwal S K, Verma V, Kesavachandran C N,
25 Pangtey B S, et al.: Groundwater Contaminated with Hexavalent
26 Chromium [Cr (VI)]: A Health Survey and Clinical Examination of
27 Community Inhabitants (Kanpur, India). *PLoS ONE* 2012; 7: e47877
- 28 164. Sazakli E, Villanueva C M, Kogevinas M, Maltezis K, Mouzaki A, and
29 Leotsinidis M: Chromium in drinking water: association with
30 biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*
31 2014; 11: 10125-10145
- 32 165. McDermott S, Salzberg D C, Anderson A P, Shaw T, and Lead J:
33 Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During
34 Pregnancy and Impact on Child Outcomes. *J Toxicol Environ Health A*
35 2015; 78: 1348-1368
- 36 166. Hjollund N H, Bonde J P, Ernst E, Lindenberg S, Andersen A N, and

- 1 Olsen J: Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding
2 exposure. *Hum Reprod* 2005; 20: 1793-1797
- 3 167. Luippold R S, Mundt K A, Austin R P, Liebig E, Panko J, Crump C, et
4 al.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup*
5 *Environ Med* 2003; 60: 451-457
- 6 168. Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E, et al.:
7 Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium
8 and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23: 1147-1163
- 9 169. Gibb H J, Lees P S, Pinsky P F, and Rooney B C: Lung cancer among
10 workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38:
11 115-126
- 12 170. Gibb H, Hoffman HJ , and C H: Biologic Implications from an
13 Epidemiologic Study of Chromate Production Workers. *The Open*
14 *Epidemiology Journal* 2011; 4: 54-59
- 15 171. Birk T, Mundt K A, Dell L D, Luippold R S, Miksche L, Steinmann-
16 Steiner-Haldenstaett W, et al.: Lung cancer mortality in the German
17 chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 426-
18 433
- 19 172. Halasova E, Baska T, Kukura F, Mazurova D, Bukovska E, Dobrota D,
20 et al.: Lung cancer in relation to occupational and environmental
21 chromium exposure and smoking. *Neoplasma* 2005; 52: 287-291
- 22 173. Franchini I, Magnani F, and Mutti A: Mortality experience among
23 chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health*
24 1983; 9: 247-252
- 25 174. Cole P and Rodu B: Epidemiologic studies of chrome and cancer
26 mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43:
27 225-231
- 28 175. Gatto N M, Kelsh M A, Mai D H, Suh M, and Proctor D M: Occupational
29 exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal
30 tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 388-399
- 31 176. Welling R, Beaumont J J, Petersen S J, Alexeeff G V, and Steinmaus
32 C: Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current
33 epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2015; 72: 151-159
- 34 177. Park R M and Stayner L T: A search for thresholds and other
35 nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and
36 lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26: 79-88

- 1 178. Sedman R M, Beaumont J, McDonald T A, Reynolds S, Krowech G, and
2 Howd R: Review of the evidence regarding the carcinogenicity of
3 hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C*
4 *Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 155-182
- 5 179. Proctor D M, Suh M, Campleman S L, and Thompson C M: Assessment
6 of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer
7 following inhalation exposures. *Toxicology* 2014; 325: 160-179
- 8 180. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, and Sastre J: Occupational
9 asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ*
10 *Health* 2006; 79: 483-486
- 11 181. Khan F H, Ambreen K, Fatima G, and Kumar S: Assessment of health
12 risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium
13 exposed population. *Sci Total Environ* 2012; 430: 68-74
- 14 182. IARC: IARC MONOGRAPHS on the evaluation of carcinogenic risks to
15 humans.chromium,nickel and welding. 1990
- 16 183. 厚生労働省: 基 04 クロム (六価クロム)。水質基準の見直しにおける検討
17 概要 (平成 15 年 4 月) . 2003b
18 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k04.pdf>)
19 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 20 184. Haney J, Jr.: Consideration of non-linear, non-threshold and threshold
21 approaches for assessing the carcinogenicity of oral exposure to
22 hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 73: 834-852
- 23 185. Thompson C M, Kirman C R, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Hays S
24 M, et al.: A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-
25 induced intestinal cancer. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 525-536
- 26 186. Thompson C M, Kirman C R, Hays S M, Suh M, Harvey S E, Proctor D
27 M, et al.: Integration of mechanistic and pharmacokinetic information
28 to derive oral reference dose and margin-of-exposure values for
29 hexavalent chromium. *J Appl Toxicol* 2017a
- 30 187. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
31 Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium.
32 *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 68: 201-211
- 33 188. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
34 Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for
35 hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic
36 assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 466-480

