

(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4月3日

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>	4
<食品安全委員会委員名簿>	4
<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 >	5
<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>	5
要約	6
I. 評価要請の経緯	7
II. 食品健康影響評価	7
1. 体内動態	7
2. 実験動物等における影響	8
3. ヒトにおける影響	9
4. 用量反応評価	9
5. 評価値の算出	9
6. 一日摂取量の推計	9
7. まとめ	9
<別添>	10
I. 評価対象物質の概要	10
1. 起源・用途	10
2. 名称等	10
3. 物理化学的性状	11
4. 現行規制等	16
(1) 国内	16
(2) 国際機関等	17
5. 分析方法	17
(1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法	17
(2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)	17
(3) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)	18
(4) 原子吸光光度法 (AAS)	18
(5) イオンクロマトグラフ法 (IC)	19
6. 製造及び輸入量	21
7. 環境中の分布・動態	21
(1) 水域・底質・地下水	21
(2) 大気	22
(3) 土壌	23

1	8. 水道水浄化処理による生成.....	23
2	II. ばく露状況.....	24
3	1. 飲料水からのばく露.....	24
4	(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)	
5	24
6	(2) 水道水における検出状況(総クロム).....	27
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).....	27
8	(4) ミネラルウォーター類における検出状況(総クロム).....	28
9	(5) 摂水量調査.....	29
10	2. 食品からのばく露.....	29
11	(1) 食品からのばく露(六価クロム).....	29
12	(2) 食品からのばく露(総クロム).....	36
13	3. 環境等からのばく露.....	36
14	(1) 大気.....	36
15	(2) 水域・土壌.....	36
16	(3) 喫煙.....	36
17	(4) 職業上のばく露.....	36
18	III. 安全性に係る知見の概要.....	37
19	1. 体内動態.....	37
20	(1) 吸収.....	37
21	(2) 分布.....	42
22	(3) 代謝.....	45
23	(4) 排泄.....	46
24	(5) PBPK モデル.....	46
25	2. 実験動物等における影響.....	51
26	(1) 急性毒性.....	51
27	(2) 亜急性毒性.....	52
28	(3) 慢性毒性及び発がん性.....	57
29	(4) 生殖・発生毒性.....	63
30	(5) 免疫毒性試験.....	76
31	(6) 遺伝毒性試験.....	77
32	(7) 毒性のメカニズム.....	94
33	3. ヒトにおける影響.....	107
34	(1) 栄養学的役割.....	107
35	(2) 経口ばく露(事故的なばく露).....	107
36	(3) 経口ばく露(一般集団における疫学調査).....	110

1	(4) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露）	118
2	IV. 国際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見	127
3	1. 国際機関等の評価	127
4	(1) 世界保健機関（WHO）	127
5	(2) 国際がん研究機関（IARC）	128
6	(3) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）	128
7	(4) 米国環境保護庁（EPA）／統合リスク情報システム（IRIS）	129
8	(5) 米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）	131
9	(6) 欧州食品安全機関（EFSA）	131
10	(7) 厚生労働省	132
11	2. 健康影響に基づく指標値を算出した知見	133
12	(1) 動物実験（NTP（2008））を用いた知見	133
13	(2) 疫学研究（職業ばく露（吸入））を用いた知見	134
14	<略号等>	136
15	<参照>	139
16		
17		
18		
19		
20		

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

2018年4月25日 第3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

*1 : 2007 年 2 月 1 日から

2

*2 : 2007 年 4 月 1 日から

3

*3 : 2009 年 7 月 9 日から

4

*4 : 2011 年 1 月 13 日から

5

6

7 < 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

8 >

(2007 年 10 月 1 日から)

千葉百子 (座長)

9

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

10

11

12 < 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)

13

龜山 浩

浅見真理

圓藤陽子

太田 茂

齋藤嘉朗

渋谷 淳

高橋 智

広瀬明彦

増村健一

松井 徹

村山典恵

吉田宗弘

14

15

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。~~

32 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、
33 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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 (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
4 る。髪や爪からはあまり排泄されないとされている。

5 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
6 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
7 いて経胎盤移行が認められている。

8 六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通過して細胞に侵入し、アスコル
9 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
10 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
11 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。

12 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
13 する。

14 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
15 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
16 ムのまま移行する割合が高く、高用量ではヒト及びマウスよりもラットの方が
17 低く、マウスとヒトにおいて移行する割合の差は大きくなかったヒトの移行割
18 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
19 とが報告されている。

20 **【事務局より】**

<別添>に記載しておりました、体内動態のまとめを移動いたしました。

21 **【松井先生コメント】**

(「高用量ではヒトの移行割合が最も高かった。」の記載について)

Kirman et al. 2017 の Fig.6 を踏まえ、「マウスとヒトにおいて移行する割合の差は大きくなかった。」と修正してはいかがでしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

22
23
24 **2. 実験動物等における影響**

25 <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。

【事務局より】

別途資料 2 - 3 に整理しております。

1

2 3. ヒトにおける影響

3 <別添>Ⅲの3. ヒトにおける影響のまとめを転記予定。

【事務局より】

別途資料2-2に整理しております。

4

5 ~~4. ばく露~~

6 ~~ばく露情報のまとめを今後記載予定。~~

7

8 4-5. 用量反応評価

9 今後記載予定。

10

11 5-6. 評価値の算出

12 今後記載予定。

13

14 6. 一日摂取量の推計

【事務局より】

別途資料2-4に整理しております。

15

16 7. まとめ

17 今後記載予定。

18

19

20

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の
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。

7 1. 起源・用途

8 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
9 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
10 が最も安定した形態である (EFSA 2014) [1]。

11 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
12 る (ATSDR 2012) [2]。

13 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。
14 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
15 下で、急速に還元されて三価クロムになる (IPCS 2013) [3]。

16 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
17 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
18 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]。

19 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
20 っき、皮なめし等に使用されている (IARC 2012) [4]。

21 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
22 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
23 (WHO 2011, 2017) [5-7]。

25 2. 名称等

26 和名：六価クロム

27 英名：Hexavalent chromium

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

30 <参考>

31 和名：クロム

32 英名：Chromium

33 CAS 登録番号：7740-47-3 (ICSC) [10]

34 元素記号：Cr

35 原子量：52.0 (ICSC) [10]

36 原子番号：24

1 同位体組成： ^{52}Cr (83.7895%)、 ^{53}Cr (9.5006%)、 ^{50}Cr (4.3452%)、 ^{54}Cr (2.3467%)
 2 (化学大辞典 1989) [11]

3
 4 和名：三価クロム

5 英名：Trivalent chromium

6 CAS 登録番号：16065-83-1 (EFSA 2014) [1]

7
 8 **3. 物理化学的性状**

9 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
 10 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。

11
 12 **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 <u>(二クロム酸 ナトリウム)</u>	クロム酸 カリウム	重クロム酸 カリウム <u>(二クロム酸 カリウム)</u>
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_2CrO_4 (無水物) $\text{Na}_2\text{CrO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}^*$ (四水和物)	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (無水物) $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}^*$ (二水和物)	K_2CrO_4	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$
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*) [10, 12]

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*) [10, 12]

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*) [10, 12]

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*) [10, 12]

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*) [10, 12]

【松井先生コメント】

(分子量の記載について)

分子量の小数点以下の表記をすべてそろえたほうが良いでしょう。

【事務局より】

ICSC 及び Merck Index に記載されている数値のとおりに記載しておりますが、表記を揃えた方がよろしいでしょうか。

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))

1 六価クロム：0.05 mg/L以下

2 (厚生労働省 2014a*、厚生労働省 2014b**、厚生労働省 2014c***、厚生労働
3 省 2015a****) [13-16]

4
5 (2) 国際機関等

6 WHO：総クロム 0.05 mg/L (暫定値) (WHO 2011、2017) [5-7]

7 EPA：総クロム 0.1 mg/L (Maximum Contaminant Level) (EPA 2017) [17]

8 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)
9 [18]。

10 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
11 mg/L (指標値) (EU 1998) [19]。

12 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
13 2011) [20]

14
15 5. 分析方法

16 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
17 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

18 (ISO23913:2006、ISO18412:2006) が存在している。最近ではHPLC-ICP-MS
19 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
20 ている (EFSA 2014) [1]。

21
22 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
23 労働大臣が定める方法」において、フレイムレスー原子吸光光度計による一斉
24 分析法、フレイムー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
25 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
26 分析法が規定されている (厚生労働省 2017a) [21]。

27
28 (1) ジフェニルカルバジドによる吸光光度分析法

29 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
30 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
31 540 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)
32 [22]。

33
34 (2) 誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)

35 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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 値における測定精度は CV10%以下である。

6 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
7 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。

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 さを要求するうえで重要である（上水試験方法 2011）[22]。

15 16 (3) 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS)

17 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
18 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。

19 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
20 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
21 おける測定精度は CV10%以下である。

22 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
23 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。

24 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
25 験方法 2011）[22]。

26 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
27 ~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
28 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、
29 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
30 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
31 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）[23]。

32 33 (4) 原子吸光光度法 (AAS)

34 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
35 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
36 炎によるフラーム法と化学炎を用いない電気加熱炉 (フラームレス) 法がある。

1 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
2 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
3 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
4 析はできない。

5 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
6 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
7 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
8 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） [22]。

9 10 ①フレイム-原子吸光光度法 (FAAS)

11 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
12 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
13 値 0.005 mg/L における測定精度は CV10%以下である。

14 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
15 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
16 る（上水試験方法 2011） [22]。

17 18 ②電気加熱炉（フレイムレス）-原子吸光光度法 (ETAAS (FLAAS))

19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 における測定精度は CV10%以下である。

25 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
26 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
27 る（上水試験方法 2011） [22]。

28 29 (5) イオンクロマトグラフ法 (IC)

30 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
31 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
32 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
33 （上水試験方法 2011） [22]。

34 35 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 36 -ポストカラム法 (HPLC-IC-PC)

【松井先生コメント】

(HPLC-IC-PC の記載について)

HPLC と IC が入っています。IC をイオン交換カラムとするなら良いでしょうが、表現が適切かご確認をお願いします。

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。

1
2
3 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
4 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
5 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) [22]。

6
7 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
8 提唱している。

9 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
10 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
11 (Method Detection Limit) は0.3 µg/Lである。サンプルは収集時にろ過
12 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～
13 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
14 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
15 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、
16 530 nmの波長で分光測定により分析する (EPA Method 218.6Rev.3.3)
17 [24]。

18
19 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
20 マトグラフィーポストカラムとUV可視検出器を用いたEPA Method 218.7を提
21 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
22 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)
23 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
24 0.0044～0.015 µg/L、LCMRLs (Single laboratory Lowest Concentration
25 Minimum Reporting Levels) は、保存方法と溶離液の種類に依存し、0.012
26 ～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
27 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
28 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
29 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

1 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 CrO_4^{2-}
2 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
3 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
4 分析する (EPA Method 218.7) [25]。

5 6 ②IC-ICP-MS /HPLC-ICP-MS法

7 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
8 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
9 (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
10 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、 CrO_4^{2-} が脱水縮
11 合して、酸化還元電位が高い二クロム酸イオン ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) になり、IC部の分
12 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
13 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、
14 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
15 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
16 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
17 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
18 を除去するため、コリジョンガスとして8% H_2 -Heガス松井先生修正を使用し
19 ている (今中ら 2013) [26]。

20 21 6. 製造及び輸入量

22 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
23 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、
24 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) [27]。

25
26 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、
27 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
28 は 19,757 tであった (環境省 2012) [28]。

29 30 7. 環境中の分布・動態

31 (1) 水域・底質・地下水

32 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
33 pH 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
34 $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) を形成する。松井先生修正環境中に存在する六価クロムの化学種は、
35 三価クロムよりも溶解性は高いが、バリウムイオンが存在すると相対的に溶け
36 にくいバリウム塩を生成する。このような塩の生成は、環境中における六価クロ

1 ムの溶解性を制限する。

2 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
3 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。

4 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
5 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
6 ロムにより制限され、中性からアルカリ性の溶液中では $\text{Cr}(\text{OH})_3$ の沈殿を生じ
7 るために制限される。

8 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
9 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。

10 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
11 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
12 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
13 い。

14 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
15 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
16 る（環境省 2012 (EU RAR 2005)）[28]。

17
18 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、
19 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
20 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
21 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
22 なると考えられる (IPCS 2013) [3]。

23
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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、
30 $\text{Cr}(\text{OH})^{2+}$ 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、
31 $\text{Cr}(\text{OH})_3$ や $\text{Cr}(\text{OH})_4^-$ が優勢である (IPCS 2013 (Calder 1988)) [3]。

32 33 (2) 大気

34 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
35 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
36 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

1 　り土壌へ移行する（環境省 2012）[28]。

2
3 　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、
4 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、
5 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
6 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
7 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
8 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～
9 約 5 日間と報告されている（IPCS 2013）[3]。

10 11 　（3）土壌

12 　土壌中における六価クロムの挙動は、底質中与類似している。土壌マトリック
13 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
14 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
15 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。

16 　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
17 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
18 度は低下する。三価クロムの六価クロムへの酸化は、二酸化マンガンが豊富な土
19 壌に限られる（環境省 2012）[28]。

20
21 　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。
22 六価クロムは、三価クロムほどは土壌に吸着されないと思われる。土壌中の可溶
23 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
24 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
25 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]。

26
27 　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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 高くなる（IPCS 2013）[3]。

34 35 　8. 水道水浄化処理による生成

36 　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

1 オゾン処理、粒状活性炭（GAC : Granular Activated Carbon）処理、次亜塩素
2 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
3 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 $\mu\text{g/L}$ ）。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 った。

10 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）
11 にオゾン処理（オゾン注入率（0.25 mg- $\text{O}_3\text{/L/min}$ ））を 15 分間行った結果、三
12 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
13 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 $\mu\text{g/L}$ 、
14 急速砂ろ過水約 8 $\mu\text{g/L}$ ）。

15 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
16 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
17 （Imanaka and Hayashi 2013） [29]。

18
19 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
20 水（n=14）（全有機炭素（TOC : Total Organic Carbon）1.7 mg/L、遊離塩素濃
21 度 0.5 mg/L、pH7.0）25 mL に、次亜塩素酸ナトリウム（0~100 mg $\text{Cl}_2\text{/L}$ ）を
22 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
23 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
24 が多かった。塩素濃度 100 mg $\text{Cl}_2\text{/L}$ の精製水では硝酸クロムは完全に六価クロ
25 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 $\text{Cl}_2\text{/L}$ 以
26 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
27 97.3 μM ）（Lindsay et al. 2012） [30]。

30 II. ばく露状況

31 1. 飲料水からのばく露

32 (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）

33 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、
34 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~
35 0.104 $\mu\text{g/L}$ 、総クロムの検出範囲は 0.114~0.157 $\mu\text{g/L}$ であった（六価クロムの
36 検出限界値 0.020 $\mu\text{g/L}$ ）。また、六価クロム濃度/総クロム濃度は、0.56~0.74

1 であった（今中ら 2011） [31]。

2
3 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
4 で測定した結果、六価クロムは $0.37 \pm 0.02 \mu\text{g/L}$ 、三価クロムは $0.43 \pm 0.03 \mu\text{g/L}$
5 であった（ $n=3$ ）（検出限界値：六価クロム $0.15 \mu\text{g/L}$ 、三価クロム $0.08 \mu\text{g/L}$ ）
6 （Sumida et al. 2005） [32]。

7
8 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
9 ドを反応液とした IC-PC、~~ポストカラム吸光検出によりイオンクロマトグラフ~~
10 ~~ィー~~で、総クロム濃度を ICP-MS で測定した（定量下限 $0.02 \mu\text{g/L}$ ）。給水栓 22
11 箇所の水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
12 ム濃度はいずれも $0.11 \mu\text{g/L}$ 、総クロム濃度はそれぞれ $0.18 \mu\text{g/L}$ 、 $0.23 \mu\text{g/L}$ で
13 あった。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
14 存在していないことを示唆しているとして（石坂ら 2007） [33]。

15
【松井先生コメント】

（「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よりイオンクロマト
グラフィ」の記載について）

前で説明済みですので、IC-PC で良いのでは？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

16
17
18 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
19 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
20 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、
21 六価クロムの検出範囲は $0.03 \sim 12.9 \mu\text{g/L}$ であった（Sutton 2010） [34]。

22
23 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
24 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
25 出限界値 $0.1 \mu\text{g/L}$ ）。

26 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
27 $0.19 \sim 10.88 \mu\text{g/L}$ （1 試料は検出限界未満以下松井先生修正）、三価クロムの検
28 出範囲は $0.1 \sim 0.33 \mu\text{g/L}$ （3 試料は検出限界未満以下松井先生修正）であった。

29 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

1 検出濃度範囲は 1 試料 (2.8 µg/L) を除いて <1.0~2.8 µg/L (2 試料は検出限界
2 未満以下 **松井先生修正**)、三価クロムの検出濃度範囲は 8 試料で <0.1 µg/L (8
3 試料は検出限界以下) であった (Catalani et al. 2015) [35]。
4

【事務局より】

原著を確認し、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(p. 34)

The point 1 to 9 of Fig. 4 represent the values of chromium in tap water collected in city of Brescia and its province, the Cr(III) ranged from 0.33 to 0.1 µg/L (3 samples below the detection limit) while Cr(VI) ranged from 10.88 to 0.19 (1 sample < LOD).

In particular, in the samples of water collected in the site 1,2,3 and 9 the levels of Cr(VI) were 10.88,2.11,6.07 and 2.6, respectively while in the other site of the province of Brescia the levels were <1 µg/L

The position of the samplings were illustrated in figure 1.

In the tap water colleaed in other cities of Italy (point 10-19, Fig. 4), the Cr(III) concentrations are <0.1 µg/L in 8 samples and, except the water sampled in Milano (Cr(VI) 2.8 µg/L), the Cr(VI) concentrations are <1 µg/L and under the detection limit in 2 samples.

【松井先生コメント】

(「検出限界以下」について)

訳としては検出限界未満が適切なような気がします。ご検討ください。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

5
6
7 ギリシャの超苦鉄質鉍物 (オフィオライト岩等) が多く含まれる地質の地域
8 600 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
9 ジド法で、総クロムを ~~グラフアイト炉加熱原子吸光分析法 (GFAAS)~~ で分析し
10 た (検出限界値 1.4 µg/L)。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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

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触に起因するものだとしている (Kaprrara et al. 2015) [36]。

(2) 水道水における検出状況 (総クロム)

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⁾[37]) 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みると、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 平成 27 年度調査結果 (給水栓水)) [38]。

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

①実数、②測定地点数

※1 最高値は 0.009 mg/L

※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認されている (厚生労働省 2017b) [39]。

(3) ミネラルウォーター類における検出状況 (六価クロム)

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度を、EPA Method 218.6 及び EPA Method 218.7 を基礎とした IC-PC イオンクロマ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 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) [40]。

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)。

【松井先生コメント】

(「イオンクロマトグラフィーポストカラム誘導体化ー吸光度法」の記載について)
IC-PC法でよいのでは？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

1
2
3
4
5
6
7
8

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、国産6試料を、ジフェニルカルバジドを反応液とした IC-PC、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測定した結果、外国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は $0.10\sim 0.42\ \mu\text{g/L}$ 、国産ミネラルウォーター中の六価クロム濃度は $0.02\sim 0.39\ \mu\text{g/L}$ であった (石坂ら 2007) [33]。

【松井先生コメント】

(「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よりイオンクロマトグラフィーで測定」の記載について)
IC-PC法？

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

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、検出濃度は $0.196\pm 0.004\ \mu\text{g/L}$ であった (検出限界値 $0.098\ \mu\text{g/L}$) (Marcinkowska et al. 2016) [41]。

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価クロムを HPLC-ICP-MS で測定した (検出限界値 $0.1\ \mu\text{g/L}$)。

その結果、六価クロムの検出範囲は $0.25\sim 3.4\ \mu\text{g/L}$ (7試料は検出限界未満以下)、三価クロムの検出範囲は $0.11\sim 0.80\ \mu\text{g/L}$ (8試料は検出限界未満以下) であった (Catalani et al. 2015) [35]。松井先生修正

(4) ミネラルウォーター類における検出状況 (総クロム)

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

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、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 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）であった。また、2014 年度は 110 銘柄（110 試料）中 102 試料（検出率 93%）で検出され、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 0.0066～2.9 µg/L）であった（片岡ら 2017b）[42]。

（５）摂水量調査

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 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、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 2,400 mL、冬 2,200 mL であった。結果を表 3 に示す（松井ら 2013）[43]。

表 3 夏期と冬期の摂水量調査結果
（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%

2. 食品からのばく露

（１）食品からのばく露（六価クロム）

Sykuła-Zajac and Pawlak 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アルカリ抽出後に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±5.44 µg/kg（検出範

1 囲<5.60~18.80 µg/kg) は、全粒粉パン中の六価クロム濃度は 6.82±4.88 µg/kg
2 (検出範囲<5.60~19.70 µg/kg) であった。また、パン試料中の乾燥重量当
3 りの総クロム濃度を ETAAS で測定し、精白パン中の総クロム濃度の平均値は
4 47.3±20.0 µg/kg (検出範囲 5.0~111.0 µg/kg) は、全粒粉パン中の総クロム濃
5 度は 50.8±22.2 µg/kg (検出範囲 15.1~126 µg/kg) であった。この結果から、
6 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。

7 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
8 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
9 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±0.07 µg/L (総
10 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
11 は 33.2±0.90、一番高い総クロム濃度は 57.1±1.8 µg/L であった。

12 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
13 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
14 気加熱原子吸光分析法 (ETAAS) で測定した。六価クロムを分別するために、
15 前処理として、試料中のタンパク質を沈殿させ、クロマボンド NH₂ カラムを用
16 いて六価クロムを硝酸で溶離させた。六価クロム濃度 (検出範囲<0.15~1.20
17 µg/L) は総クロム濃度 (検出範囲<0.63~5.70 µg/L) の約二分の一から四分の
18 一低かった (Sykuła-Zajac and Pawlak et al. 2012) [44]。
19

●Soares ら (2010) について

【松井先生コメント】

(「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」の
記載について)

測定法をどこまで記述するのか統一するほうが良いでしょう。(以下同です。)

ETAAS のみでは六価クロムは測定できないと思います。ご確認をお願いします。

アンモニア-アルカリ性処理でしょうか？

また、電気加熱原子吸光分析法 (ETAAS) は前出ですので ETAAS のみでよいのでは？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、原著を確認し、前処理について追記いたしました。また既出の「電
気加熱原子吸光分析法 (ETAAS)」は「ETAAS」と記載しました。

(p. 28)

Soraes et al. [3] (※) performed chromium speciation analysis in white and whole
bread samples by electrothermal atomization atomic absorption spectrometry
(ETAAS). The method was applied to determine the total and hexavalent
chromium in 152 bread samples, 76 white bread and 76 whole bread samples,

were randomly acquired in 20 bakeries of the local market of Porto (Portugal). The aim of the above study was the selective quantification of the expected low levels of hexavalent chromium in the presence of relatively high levels of trivalent chromium, the predominant species of the metal. Thus, the attention was focused on the prevention of the alteration of the oxidation state of hexavalent chromium. In this order, the alkaline extraction of chromium (VI) was applied. The method is often used to determine the connections with soils, nevertheless during the study of bread samples in respect of chromium (VI) presence the procedure has proved to be very affective.

(※) 「Soraes」は原著の「References」から「Soares」の誤りだと思われる。

●Ambushe ら (2009) について

【松井先生コメント】

(「ICP-MS」の記載について)

六価クロム測定には HPLC/IC が必要なのでは？

ご確認お願いします。

【事務局より】

原著 (Sykuła-Zajac et al. 2012) で引用されている文献 (Ambushe et al.2009) には、以下のとおり六価クロムと三価クロムを分別するために、六価クロムをクロマボンド NH₂ イオン交換カラムで吸着させ、硝酸で溶出させた後に測定していることが記載されていましたが、原著 (Sykuła-Zajac et al. 2012) にはそのことが確認できなかったため、修正しておりません。

(p. 31)

Therefore, Abayneh et.al. [17] (※) determined the concentration of total chromium and chromium (VI) in eight different brands of pasteurised cow's milk purchased from supermarkets in Tshwane, South Africa. ICP-MS method used in the analysis enabled to determine selective and accurate low concentrations of chromium (VI) in the presence of total chromium.

(※) 「Abayneh」は原著の「References」から「Ambushe」の誤りだと思われる。

(Ambushe et al.2009 Abstract)

In this study, total Cr was determined by DRC-ICP-MS after mineralisation of freeze-dried milk samples. Chromabond NH₂ ion-exchange columns were used to separate Cr(VI) from Cr(III). During the separation process, Cr(VI) was selectively adsorbed onto the Chromabond NH₂ column. The retained Cr(VI) was subsequently

eluted with two column volumes of 2 M HNO₃ and diluted to a final volume of 10 mL. After separation, the Cr(VI) was quantified by DRC-ICP-MS, using O₂ as the reactive gas, to alleviate polyatomic ion interference. An O₂ gas flow rate of 0.85 ml/min and a high-pass rejection parameter q (Rpq) . 0.5, provided the best compromise signal-to-noise ratio. The method was validated through determining the recovery in milk samples spiked with Cr(VI).

●Lameiras ら (1998) について

【松井先生コメント】

(「電気加熱原子吸光分析法 (ETAAS)」の記載について)

ETAAS のみでは六価クロムは測定できないと思います。ご確認お願いします。アンモニア-アルカリ性処理でしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、原著を確認し、前処理について追記いたしました。また既出の「電気加熱原子吸光分析法 (ETAAS)」は「ETAAS」と記載しました。

(p. 32)

The other research team [19] also focused on the quantitative determination of total chromium and Cr (VI) but in 60 UHT (Ultra High Treatment) milk samples of different commercial brands acquired at random in the local market in Porto (Portugal). Total chromium was determined directly in milk with the addition of a surfactant and a mixture of Pd and Mg as a chemical modifier. For the selective separation of hexavalent chromium, the sample pre-treatment consisted in precipitation of proteins and elution of the supernatant through a Chromabond NH₂ column. The chromium was eluted by nitric acid. Atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization (ETAAS) was used in the determination of the metal. The detection limits were 0.2 and 0.15 µg/l for total chromium and hexavalent chromium, respectively. The validation of both procedures was performed by the standard additions method and the recoveries were higher than 93% in all cases.

【松井先生追加コメント】

・「クロムを硝酸で溶離させた。」は「The chromium」ですので六価クロムと読めます。

【事務局より】

ご指摘のとおり、「クロム」を「六価クロム」に修正いたしました。（網掛け部分）

●文献名について

【松井先生追加コメント】

・ Sykuła-Zajac A and A P:→Sykuła-Zajac A and Pawlak A

【事務局より】

ご指摘のとおり、文献名を「Sykuła-Zajac et al.2012」から「Sykuła-Zajac and Pawlak 2012」に修正いたしました。（網掛け部分）

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

市販の紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉から抽出した試料に 0.1M の炭酸ナトリウムを加え、加熱し、中の六価クロム濃度及び総クロム濃度を試料中の六価クロム濃度を、 グラファ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 $1.07 \pm 1.14 \mu\text{g/g}$ （検出範囲 $0.03 \sim 3.15 \mu\text{g/g}$ ）、緑茶中の六価クロム濃度の平均値は $0.09 \pm 0.034 \mu\text{g/g}$ （検出範囲 $0.03 \sim 0.14 \mu\text{g/g}$ ）、ハーブティー中の六価クロム濃度は検出限界 ($0.020 \mu\text{g/g}$) 未満以下であった。

また、市販の紅茶、緑茶、ハーブティーの茶葉に硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理した後、150℃で加熱した試料中の総クロム濃度を GFAAS で測定した結果総クロムについては、 紅茶中の総クロム濃度の平均値は $4.38 \pm 4.23 \mu\text{g/g}$ （検出範囲 $0.28 \sim 14.0 \mu\text{g/g}$ ）、 緑茶中の総クロム濃度の平均値は $0.70 \pm 0.29 \mu\text{g/g}$ （検出範囲 $0.22 \sim 0.95 \mu\text{g/g}$ ）、 ハーブティー中の総クロム濃度の平均値は $0.95 \pm 0.27 \mu\text{g/g}$ （検出範囲 $0.68 \sim 1.24 \mu\text{g/g}$ ）であった（Mandiwana et al. 2011） [45]。

【松井先生コメント】

（「グラファイト炉加熱原子吸光分析法（GFAAS）」の記載について）

GFAAS のみでは六価クロムは測定できないと思います。ご確認お願いします。アンモニア-アルカリ性処理でしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、原著を確認し、追記しました。

(p.1840)

2.4.2. Sample preparation for the determination of the total chromium

A portion of approximately 0.2500 g of dried tea was accurately weighed and placed into High Pressure Teflon vessel of a microwave to which 3.0 mL of concentrated HNO₃ (Merck, Germany) and 2.0 mL concentrated H₂O₂ were added. The samples were digested at 150°C for 10 min, cooled and transferred into polypropylene (PP) test tubes (CELLSTAR, 50 mL) and diluted to 25.0 mL with deionized water. A blank sample was digested in the same way as samples.

2.4.4. Sample preparation for the determination of total Cr(VI)

For the extraction of Cr(VI), approximately 0.2500 g of dry tea sample was weighed and placed into a glass beaker with 25.0 mL of 0.1 M Na₂CO₃. The mixture was then boiled for about 3 min and allowed to cool. After cooling the solutions were transferred into polypropylene test tubes and filled with deionized water up to 25.0 mL.

1
2
3 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
4 ため、始めに小麦粉とパンに濃硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理し
5 た後に、を添加した試料中の三価クロム濃度を GFAAS で測定し、三価クロムが
6 同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
7 加え、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
8 を加え、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
9 果、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
10 は、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
11 (Kovács et al. 2007) [46]。
12

【松井先生コメント】

(「三価クロムを GFAAS で測定し、」の記載について)

GFAAS のみで測定できるのは総クロムです。ご確認お願いします。アンモニア-アルカリ性処理で分別でしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、原著を確認し、追記しました。

(p.1210)

2.1. Reagents and apparatus

To prepare sample solutions ultra pure water was used, which was made by a Millipore Milli-Q RG apparatus. We used 65% nitric acid and 30% hydrogen-peroxide (made by Spektrum 3D Co.) for the wet digestion of the samples. For the microwave

digestions a MILESTONE-MLS-1200 Mega MDR apparatus was used.

For the calibration of the AAS instrument 1000 mg/LCr(III)-nitric MERCK standard was applied. For the thermal investigations solid chromium compounds which were made by MERCK. All the reagents were analytical grade. For the chromium analysis a graphite furnace atomic absorption spectrometer (Perkin Elmer AAnalyst type 600 apparatus with Zeemann background correction) was used. The injected volume of the samples was 20-40 μ l. The temperature program of the furnace was made by the manufacturer. We performed the flame atomic absorption spectrometric determinations by UNICAMSP 1900 Spectrometer. The thermal experiments were carried out with a Paulik-Paulik-Erdey thermogravimetric analyzer made by MOM.

【松井先生追加コメント】

「濃硝酸及び過酸化水素を添加した試料中」は

「the microwave digestions a MILESTONE-MLS-1200 Mega MDR apparatus was used.」となっています。

P33L5（本資料では P33L10）と同じに、「始めに小麦粉とパンに濃硝酸及び過酸化水素を加え、マイクロ波で処理した後に」が良いと思います。

【事務局より】

ご指摘のとおり修正いたしました。（網掛け部分）

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

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リ抽出物の各試料に $[^{50}\text{Cr(VI)}]$ 及び $[^{53}\text{Cr(III)}]$ をそれぞれ 10 $\mu\text{g/L}$ ずつ加え、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った。

Novotnik らは、この結果は、添加した $[^{53}\text{Cr(III)}]$ がお茶の浸出液やパンのアルカリ抽出物中で酸化されなかったこと、添加した $[^{50}\text{Cr(VI)}]$ のほとんどがお茶浸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からも一部の $[^{50}\text{Cr(VI)}]$ 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している (Novotnik et al. 2013) [47]。

1 (2) 食品からのばく露 (総クロム)

2 日本人の親子 25 組 (成人: 28~40 歳 (平均 34 歳)、子供: 3~6 歳 (平均
3 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摂
4 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
5 れている (Aung 2006) [48]。
6

7 3. 環境等からのばく露

8 (1) 大気

9 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
10 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
11 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
12 いる (環境省 2015) [49]。
13

14 (2) 水域・土壌

15 地表水中の六価クロムの平均濃度は、3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以下と報告されている。六価ク
16 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、
17 産業廃水における六価クロムの濃度は、最高で 648 $\mu\text{g}/\text{L}$ と報告されている
18 (IPCS 2013) [3]。
19

20 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。
21 海洋水中の総クロムの平均濃度は 0.3 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、範囲は 0.2~50 $\mu\text{g}/\text{L}$ である。水域
22 の懸濁物質や底質中の総クロム濃度は、1~500 mg/kg である。土壌中の総クロ
23 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
24 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、1~2000 mg/kg の
25 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
26 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~6230
27 mg/kg)、硝酸抽出法で 22 mg/kg (1 mg/kg 未満~2340 mg/kg) であった。汚染
28 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]。
29

30 (3) 喫煙

31 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
32 (Schroeder et al. 1962)) [1]。
33

34 (4) 職業上のばく露

35 平均勤続年数 5~20 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
36 六価クロム濃度は、クロム酸塩生産で 100~500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ステンレス鋼溶接で 50

1 ~400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、クロムめっきで5~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、クロム鉄合金製造で10~140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
2 クロム顔料製造で60~600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Stern 1982)。ドイツのステンレス鋼溶接工
3 の労働環境における酸化クロム濃度は、最高値が80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、中央値が4
4 ~10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (Angerer et al.1987) (IPCS 2013) [3]。

5
6 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事した労働者と、
7 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
8 ばく露量は、1日あたり、それぞれ0~0.1 mg/cm^2 と0.1~1 mg/cm^2 である (IPCS
9 2013) [3]。

10
11 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
12 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
13 ベルは数百 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。現在の施設においては、一般的に20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満で
14 ある (IPCS 2013) [3]。

17 III. 安全性に係る知見の概要

18 1. 体内動態

19 (1) 吸収

20 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 (CrO_4^{2-}) として
21 存在する。このアニオンは硫酸塩 (SO_4^{2-}) 及びリン酸塩 (PO_4^{2-}) に構造的に類
22 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
23 (Thompson et al. 2013) [50]。

24
25 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%、
26 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
27 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
28 2014) [1]。

29
30 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
31 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、
32 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
33 ている (EFSA 2014) [1]。

34
35 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
36 からより吸収されると報告されている (EFSA 2014) [1]。

1
2 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
3 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
4 (Sun et al. 2015) [51]。

5
6 4名の成人に重クロム酸カリウム(VI)溶液 (5 mg Cr) 及び重クロム酸カリウ
7 ム(VI)を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
8 結果、重クロム酸カリウム(VI)のみの摂取では、累積尿中排泄量から得られたク
9 ロムの松井先生修正バイオアベイラビリティが 6.9 (1.2~17.5) %、半減期が 39
10 (36~43) 時間であった。また、オレンジジュースで還元した重クロム酸カリウ
11 ムクロム松井先生修正のバイオアベイラビリティは 0.60 (0.31~0.82) %、半減
12 期は 15 (10~19) 時間であった (Kerger et al. 1996) [52]。

13
14 健康な成人 (男性 6 名、女性 2 名) の食前 (一晩絶食後) 及び食後 (昼食の
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 能を 1 時間測定した結果、全体の還元の 72.1%が初めの 1 分以内に起こり、
22 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
23 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
24 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)
25 [53]。

26
27 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
28 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)
29 ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) 又は^[51Cr]塩化クロム(III) ($^{51}\text{CrCl}_3$) を絶食後に経口摂取させた結
30 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
31 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
32 取の方がわずかに吸収率が高かった。

33 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
34 泄率は 56.5%であり、約半分が吸収された。

35 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
36 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

1 較して吸収率は低下した。

2 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
3 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、
4 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
5 は減少し、尿中への排泄は増加した (Donaldson and Barreras 1966) [54]。

6
7 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
8 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
9 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
10 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
11 2~3 時間であり、そのときの六価クロム還元量は 40~60 $\mu\text{g/ml}$ であった。ま
12 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)
13 [55]。

14
15 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
16 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。

17 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 ($1.4 \pm 0.2 \mu\text{g}$
18 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)
19 /日と推定された。

20 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
21 $\mu\text{g Cr(VI)/mL}$ 胃液、摂食時 $31.4 \pm 6.7 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$ 胃液) 及び胃液の量 (空腹
22 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
23 mg Cr(VI)/日、摂食時で 84~88 mg Cr(VI)/日以上と推定された。

24 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
25 捉量 ($3.8 \pm 1.7 \mu\text{g Cr(VI)/10}^9$ バクテリア) 及び糞中のバクテリア量 (2.9~6.3
26 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
27 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。

28 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
29 血漿での還元量 ($52.1 \pm 5.9 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及び血液量 (男性 4,490 mL 及び女
30 性 3,600 mL) から、男性 234 mg Cr(VI)及び女性 187 mg Cr(VI)と推定された。

31 また、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)
32 の還元量 ($63.4 \pm 8.1 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及び赤血球量 (男性 2,030 mL 及び女性
33 1,470 mL) から、男性 128 mg Cr(VI)及び女性 93 mg Cr(VI)と推定された。

34 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
35 存在下) の還元量 (組織の湿重量当たり $2.2 \pm 0.9 \text{ mg Cr(VI)/g}$) 及び肝重量 (1,500
36 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

1 された。

2 肺については、肺上皮被膜液 (ELF : Epithelial lining fluid) の還元能は、15
3 名から気管支肺胞洗浄により得た ELF の還元量 ($23.7 \pm 15.9 \mu\text{g Cr(VI)/mL}$) 及
4 び ELF 量 ($37.5 \sim 75 \text{ mL}$) から、 $0.9 \sim 1.8 \text{ mg Cr(VI)}$ と推定された。また、肺
5 胞マクロファージ (PAM : Pulmonary alveolar macrophages) の還元能は、同
6 様に気管支肺胞洗浄を行った 23 名から得た PAM のホモジネート (S9mix 存在
7 下) の還元量 ($4.4 \pm 3.9 \mu\text{g}/10^6 \text{ PAM}$) 及び PAM 量 ($23 \times 10^9 \text{ PAM}$) から、 136
8 mg と推定された。さらに、末梢肺実質の還元能は、外科手術を受けた 71 名か
9 ら得た末梢肺実質のホモジネート (S9mix 存在下) の還元量 (組織の湿重量当
10 たり $0.24 \pm 0.07 \text{ mg Cr(VI)/g}$) 及び末梢肺実質量 ($1,300 \text{ g}$) から、 260 mg Cr(VI)
11 と推定された。

12 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
13 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
14 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
15 還元を逃れた六価クロムは、門脈系の血中で解毒され、及び肝臓で還元されるこ
16 とから、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
17 al.1997) [56]。

18

【松井先生コメント】

(「門脈系の血中で解毒され、」の記載について)

「The chromium(VI) escaping reduction in the digestive tract will be detoxified in the blood of the portal vein system and then in the liver, having an overall reducing capacity of 3300 mg. 」の部分の訳でしょうか？

そうならば、直訳ですと「門脈系次いで肝臓で解毒」となり、「門脈系と肝臓で還元」でよいと思います。

御確認お願いします。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。

19

20

21 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
22 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
23 ($20 \mu\text{M}$) 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
24 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、
25 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

1 六価クロムの還元能を調査した。

2 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～
3 300 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
4 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
5 方が長かったが、これは還元のプロセスにおいて L-アスコルビン酸が減少したことが
6 が原因と考えられる。

7 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
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 酸化防御する役割を果たしているとしている (Suzuki and Fukuda 1990) [57]。

14 <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>

15 ~~Stoutら(2009)は、六価クロムを2年間飲水投与したNTP(2008)の試験~~
16 ~~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~~
17 ~~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~~
18 ~~の全身に分配した証拠になるとしている。~~

19 【事務局より】

20 内容が分布に関する記載であったため、(2) 分布に移動しました。

21
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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) [58]。

27
28 ~~NTP(2008)が実施した重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD及びピコリ~~
29 ~~ン酸クロム一水和物(III)CPMを25週間投与した試験において、様々な組織中~~
30 ~~の総クロム濃度は、ピコリン酸クロム一水和物(III)CPMの投与量が1.8～2.8倍~~
31 ~~多かったにもかかわらず、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDDとして投与~~
32 ~~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。~~

33 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、
34 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。

1 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
2 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、
3 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。

4 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
5 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
6 中クロム濃度の傾きが大きくなると考えられる。

7 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
8 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
9 かった。

10 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
11 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
12 にびまん性過形成がみられたことと一致した。

13 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、
14 また、NTP (2008) の試験でマウスがばく露しされた最低用量の約18%でも尿
15 中に摂取量の6.9%が回収された (Kerger et al. 1996) ことから、六価クロムの
16 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、また、低濃度のばく
17 露量であっても、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
18 うことを示唆している (Stern 2010) [59]。

19 (2) 分布

20 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
21 に、腎臓、肝臓及び骨に高濃度に存在する (IARC 2012) [4]。

22
23
24 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
25 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
26 組織中クロム濃度が増加する (EFSA 2014) [1]。

27
28 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、
29 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
30 与よりもかなり低い量であると報告されている。

31 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
32 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
33 クロムよりも低い (EFSA 2014) [1]。

34
35 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
36 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

1 (Salnikow and Zhitkovich 2008) [60]。

2
3 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
4 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
5 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
6 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]。

7
8 Stout ら (2009) は、六価クロムを 2 年間飲水投与した NTP (2008) の試験
9 は、六価クロムに経口ばく露されたマウス及びラットに明らかな発がん性を示
10 したとし、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
11 トの全身に分布した証拠になるとしている (Stout et al. 2009) [58]。

12
13 **【事務局より】**

14 (1) 吸収から移動しました。

15 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
16 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、
17 172 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
18 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
19 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
20 クロム一水和物(III) ~~(CPM)~~ (0, 2,000, 10,000 又は 50,000 ppm (雄ラット 0、
21 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
22 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
23 た。

24 182 日間投与した ピコリン酸クロム一水和物(III) CPM 2,000 ppm 投与群 (雄
25 ラット 15.18 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌マウス 36.73 mg Cr(III)/kg 体重/日 : 雄
26 雌それぞれ 重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) SDD の 1.7、2.8 倍) と比較して
27 182 日間投与した 重クロム酸ナトリウム二水和物(VI) SDD 516 mg/L 投与群 (雄
28 ラット 8.95 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌マウス 13.2 mg Cr(VI)/kg 体重/日) によ
29 るクロム濃度は、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
30 39 倍、腎臓で 22 倍であった。

31 本 NTP の試験について、Collins ら (2010) は、六価クロムを にばく露し
32 れたマウス及びラットの方が組織中クロム濃度が高かったことから、一部の六
33 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としている
34 (Collins et al. 2010) [61]。また、Witt ら (2013) も、三価クロムを混餌投与し

1 た試験と比較して、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
2 ったことから、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
3 (Witt et al. 2013) [62]。

4
5 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、
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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.
12 2010) [63]。

13
14 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
15 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
16 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
17 及び 10 µg/L に減少した。

18 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
19 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
20 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
21 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.
22 2012) [64]。

23
24 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
25 られている (IPCS 2013 (Saxena et al. 1990)) [3]。

26
27 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
28 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)
29 [65]。

30
31 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
32 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.
33 1984) [66]。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
34 ウンド濃度を表しているとされている (EPA 1998a) [8]。

35
36 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

1 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
2 る (IPCS 2013 (Kargacin et al. 1993)) [3]。

3 4 (3) 代謝

5 六価クロムは非特異的アニオンチャンネルを通過して細胞に侵入し、アスコルビン
6 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
7 ム、三価クロムに還元される (Nickens et al. 2010) [67]。

8
9 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
10 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
11 って、95%以上の六価クロムが還元される (Zhitkovich 2011) [68]。

12
13 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
14 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
15 シルラジカルを生成する (IPCS 2013 (Shi and Dalal 1990a, 1990b, Leonard
16 et al. 2000)) [3]。

17
18 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
19 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
20 Zhitkovich 2008) [60]。

21
22 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
23 クロムは細胞内に捕捉される (Nickens et al. 2010) [67]。

24
25 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
26 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
27 れ、還元され、タンパク質と結合する (IARC 2012) [4]。

28
29 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
30 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
31 働く (IPCS 2013 (Liu et al. 1995)) [3]。

32
33 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。
34 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
35 2014) [1]。

1 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
2 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、
3 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
4 2007) [69]。

5 6 (4) 排泄

7 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
8 ロムは主に糞便として排泄される (IARC 2012) [4]。

9
10 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
11 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
12 らはあまり排泄されない (IPCS 2013) [3]。

13 14 (5) PBPK モデル

15 EPA (1998a) [8]には以下の報告がある。

16 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
17 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
18 組み込まれている (O'Flaherty 1996) [70]。このモデルは、ラットを用いた溶
19 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
20 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
21 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
22 価クロムはどちらも、肺及び胃腸管からわずかしか吸収されない。吸入ばく露の
23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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
28 する。このモデルは、六価クロムの還元は血漿内では起きないとしている。六価
29 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胞内に
30 入る。三価クロムは、主としてアミノ酸やその他の有機酸、またグロブリンのよ
31 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、低分子量の配位子
32 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) [71]。
33 吸収されたクロムの多くは骨に集積する。クロムは肝臓、腎臓及び脾臓の組織内
34 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ビリテ
35 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ること
36 を示唆している (O'Flaherty 1996) [70]。

1
2 三価クロム及び六価クロムにをラットおよびマウスに長期経口ばく露せられ
3 たマウス及びラット際の挙動を解析するために、多区画 PBPK モデルを開発し
4 た。*ex vivo*での六価クロムの還元研究のデータを使用し、摂食したげっ歯類の
5 胃液中の六価クロムの還元を pH 依存プロセスとしてモデルに取り込んだ。
6 Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験において、慢性ばく露時にマウスでの
7 み観察された小腸腫瘍形成と一致して、標的組織 (小腸) へのクロム輸送につい
8 て明らかな種差がみられた。げっ歯類において、低濃度の六価クロムばく露では
9 クロムの赤血球/血漿比率は 1 以下であるが、高濃度の六価クロムばく露 (飲水
10 中六価クロム濃度が 60mg/L 以上) ではこの比率が 1 以上であることから、六
11 価クロムが門脈循環に入ったことを示唆している。種差の存在については、クロ
12 ムの肝臓/腎臓比がラットよりマウスで高かったことから示されている。全体
13 的に、本論文の PBPK モデルはクロムのトキシコキネティクスにおいて優れて
14 おり、評価した値の 80%以上で、モデル予測値は実測値の 3 倍以内であった。
15 組織データおよび PBPK モデル予測は、小腸における濃度勾配 (十二指腸>空
16 腸>回腸) を示し、マウス小腸で標的組織用量の点で観察される腫瘍応答と関連
17 する濃度勾配を評価するのに有用である。六価クロムに対するヒト PBPK モデ
18 ルと併用すると、ここに提示されたげっ歯類 PBPK モデルは、低用量の六価ク
19 ロムばく露に伴うヒトの潜在的リスクを評価するためのトキシコキネティクス
20 因子における種差のより強固な特性を提供するはずである (Kirman et al. 2012)
21 [72]。

22
23 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
24 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
25 での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
26 ロム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
27 ロム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
28 存プ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
29 キシ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
30 され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、
31 モデ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
32 スに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
33 トの 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
34 健康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
35 クスの特徴を提供することができる (Kirman et al. 2013) [73]。

1 Kirman ら (2012、2013) により開発されたマウス、ラット及びヒトにお
2 ける六価クロムの 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
3 イ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
4 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
5 を示すモデル、2) NTP (2008) の発がん性試験の条件下でげっ歯類における測
6 定をより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
7 が高い可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。
8 ヒトの健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
9 及び個人差が特定及び考察された。

10 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、
11 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
12 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
13 いことが予測された。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 (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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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。

27 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、
28 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
29 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
30 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
31 ウスの方が高かったが、NTP (2008) の発がん試験が行われた濃度ではヒト及
32 びマウスよりもラットの方が低く、マウスとヒトにおいて移行する割合の差は
33 大きくなかった。ヒトの移行割合が最も高かった。

34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 り扱うことが最善であるとしている (Kirman et al. 2017) [74]。

4

【松井先生コメント】

(「NTP の発がん試験が行われた濃度ではヒトの移行割合が最も高かった。」の記載について)

1. NTP 試験を「発がん試験」として良いですか？
2. Kirman et al. 2017 の Fig.6 を踏まえ、「マウスとヒトにおいて移行する割合の差は大きくなかった。」と修正してはいかががでしょうか？

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

(Kirman et al. 2017、P.16)

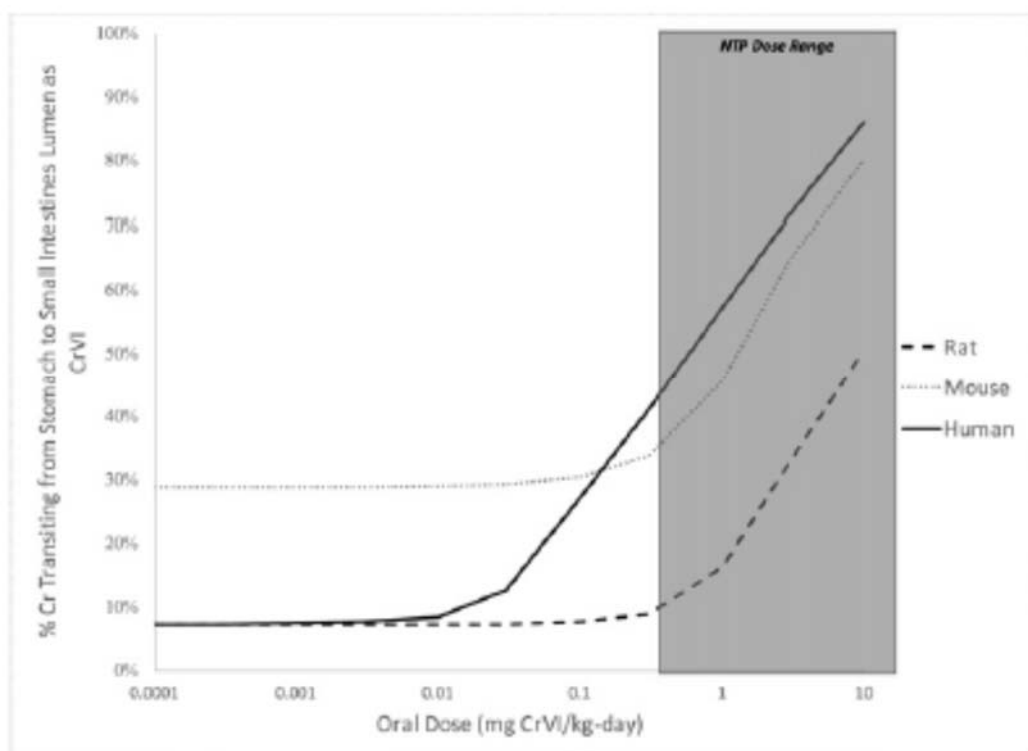


Fig. 6. Species comparison of the dose-dependency of Cr(VI) delivery to the small intestines. Curves reflect PBPK model predictions for humans (solid line), rats (heavy dashed line), and mice (light dashed line).

At low doses (<0.01 mg/kg-day), the percentage of Cr reaching the small intestines as Cr(VI) is greater in mice than in other species, primarily due to the relatively short

transit time for gastric contents (i.e., little time for Cr(VI) reduction to occur). As reducing equivalents become depleted (particularly for the fast reaction pool), the percentage of Cr leaving the stomach and reaching the small intestines as Cr(VI) increases with dose. Nonlinear toxicokinetics are predicted by the PBPK model to occur in humans at doses >0.01 mg/kg-day, in mice and rats at doses >0.1mg/kg-day, largely due to differences in reduction capacity for the fast reduction reaction.

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ることが示唆された。

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） [75]。

~~（6）体内動態のまとめ（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過して細胞に侵入し、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~~

1 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
 2 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
 3 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。

5 2. 実験動物等における影響

6 (1) 急性毒性

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

9 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
 10 示す。

12 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 Chrome 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
SD ラット	クロム酸カルシウム	雄：249、雌：108	Vernot et al. 1977

(ATSDR 2012) [2]

15 <三価クロム>

16 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
 17 示す。

19 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

(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) [76, 77]。

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。

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 例 (雄)、3/12 例 (雌)、100 ppm 投与群では 2/5 例 (雄)、2/12 例 (雌)、400 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。

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検査したが、投与に関連した影響は認められなかった。

著者らは、15 ppm をこの試験の NOAEL としている。

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出せないとしている (ATSDR 2012) [2]。

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)

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。

②14 週間亜急性毒性試験（マウス、飲水投与）

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) ~~—(SDD)~~ (0、62.5、125、250、500 又は 1,000 mg/L (0、3.1、5.2、9.1、15.7 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 (NTP 2007) [78]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 7 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

投与に関連した小赤血球症がみられた。

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

③20 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) [79, 80]。

投与群で認められた毒性所見³⁾を表 8 に示す。

表 8 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	体重減少、肝臓及び腎臓の脂質の蓄積増加上昇、肝臓酵素

(13.5)	(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
--------	---

④28 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) [81]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 9 に示す。

表 9 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)

⑤30 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

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 (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た (Quinteros et al.2007) [82]。

投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 10 に示す。

表 10 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

⑥9 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

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、15、50、100 又は 400 ppm (雄 100 ppm=2.1、400 ppm=8.4 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌 100 ppm=2.5、400 ppm=9.8 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 1996c) [83]。

⁴⁾ EFSA 2014 による換算値。

1 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表11に示す。
 2 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
 3 かった。

4 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
 5 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
 6 球反応の可能性を示唆するものと評価している。

7 著者らは、100 ppmがこの試験のNOAELであるとしている。

8
 9 表11 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		

10
 11 ⑦10週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

12 Wistar ラット（雄、投与群19匹、対照群9匹）にクロム（0又は20 ppm
 13 （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
 14 た（Rafael et al. 2007）[84]。

15 投与群で認められた毒性所見³⁾を表12に示す。

16 肝細胞のアポトーシスがみられた。

17
 18 表12 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

19
 20 ⑧14週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

21 F344/N ラット（雌雄、各群10匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD
 22 （0、62.5、125、250、500又は1,000 mg/L（雄0、1.7、3.1、5.9、11.1又は
 23 20.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌0、1.7、3.5、6.3、11.5又は21.3 mg Cr(VI)/kg

1 体重/日⁴⁾)を14週間飲水投与する試験が行われた(NTP 2007) [78]。
 2 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表13に示す。
 3 投与に関連した臨床所見はみられなかった。
 4 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
 5 最も重度でありその後改善した。

6
7 表13 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 ^{※2} 、脾臓リンパ節組織球浸潤	赤血球減少 ^{※1} 、血清クレアチンキナーゼ活性上昇 ^{※2}
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}

8 ※1 投与23日目

9 ※2 投与14週間目

10
11 <三価クロム>

12 ⑨3 か月間亜急性毒性試験 (マウス、混餌投与)

13 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)―
 14 (0、80、240、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料(雄:0、2、6.2、54、273、
 15 1,419 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌:0、1.7、4.9、44、212、1,090 mg Cr(III)/kg
 16 体重/日⁴⁾)を3か月間混餌投与する試験が行われた(NTP 2010) [85]。

1 投与に関連した臨床所見はみられなかった。
 2 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
 3 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
 4 グ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
 5 みなさなかった。

6
 7 ⑩3 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

8 F344/N ラット（雌雄、各群 10 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)CPM
 9 (0、80、240、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料（雄：0、0.8、2.4、19.1、
 10 95.4、506 mg Cr(III)/kg 体重/日、雌：0、0.7、2.4、19.1、93、507 mg Cr(III)/kg
 11 体重/日⁴⁾）を 3 か月間混餌投与する試験が行われた（NTP 2010）[85]。

12 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

13 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
 14 正常範囲に収まっていた。

15 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
 16 た。

17
 18 (3) 慢性毒性及び発がん性

19 ①210 日間慢性毒性試験（マウス、飲水投与）

20 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)
 21 (0、5、50 又は 500 mg Cr(VI)/L（雄 0、1.65、16.5 又は 165 mg Cr(VI)/kg
 22 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
 23 与する試験が行われた（De Flora et al. 2006）[86]。

24 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 14 に示す。

25 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
 26 の比（PCE/NCE）に影響は認められなかった。

27
 28 表 14 マウス 210 日間慢性毒性試験

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)

②2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、飲水投与）

B6C3F1 マウス（雌雄、各群 50 匹）に重クロム酸ナトリウム二水和物 (VI)SDD（雄 0、14.3、28.6、85.7 又は 257.4 mg/L、雌 0、14.3、57.3、172 又は 516 mg/L（雄 0、5、10、30 又は 90 mg Cr(VI)/L、雌 0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L（雄 0、0.38、0.91、2.4 又は 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 体重/日⁴⁾）を 2 年間飲水投与する試験が行われた（NTP 2008）[87]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 15 に示す。

投与に関連した臨床所見はみられなかった。

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。

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。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 か月時ではいずれの投与群においても影響がみられなくなっていた。

表 15 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、膵臓 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)

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。

		腺腫/癌
85.7 以上 (雄 2.4)	十二指腸の組織球浸潤、膵臓リンパ節の組織球浸潤、膵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、膵臓の腺房細胞質変性

1

2

③880 日間発がん性試験（マウス、飲水投与）

3

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 日間飲水投与する試験が行われた。

5

6

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 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 の発がん性を増強しなかった (ATSDR 2012、Borneff et al. 1968) [2, 88]。

10

11

12

13

14

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

16

17

18

19

20

④22 週間慢性毒性試験（ラット、飲水投与）

21

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⁴⁾) を 22 週間飲水投与する試験が行われた

22

1 (Acharya et al. 2001) [89]。

2 投与群で認められた毒性所見³⁾を表16に示す。

3 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・
4 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
5 細管上皮の変性)がみられた。

7 表16 ラット22週間慢性毒性試験

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

8
9 ⑤1年間慢性毒性試験(ラット、飲水投与)

10 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)
11 (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
12 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
13 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
14 ppm (3.6 mg Cr(III)/kg 体重/日²⁾) を1年間飲水投与した (MacKenzie et
15 al. 1958) [90]。

16 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
17 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
18 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
19 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、
20 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
21 変化は認められなかった。

22 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
23 が蓄積される可能性があると考えしている。

24
25 ⑥2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、飲水投与)

26 F344/Nラット(雌雄、各群50匹)に重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD
27 (0、14.3、57.3、172又は516 mg/L (0、5、20、60、180 mg Cr(VI)/L (雄
28 0、0.21、0.77、2.1又は5.9 mg Cr(VI)/kg 体重/日、雌0、0.24、0.94、2.4又
29 は7.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾)))を2年間飲水投与する試験が行われた(NTP
30 2008) [87]。

31 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表17に示す。

32 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

1 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。
 2 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
 3 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
 4 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
 5 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
 6 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、
 7 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。

8
 9 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 潤、腸間膜の出血	肝臓の組織球浸潤及び脂肪化
14.3 以上 (雄 0.21、雌 0.24)	(毒性所見なし)	肝臓の慢性的炎症

10
 11 <参考>

12 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
 13 以下に示す。

14
 15 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)
 16 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
 17 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
 18 ばく露において腫瘍は全く形成されず、紫外線のみ照射においても腫瘍はほ
 19 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
 20 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、
 21 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
 22 (Costa and Klein 2006) [91]。

1
2 C57BL/6J マウス（雌雄不明、各群 5 匹）に、アゾキシメタン（AOM）を
3 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
4 た後に、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD（167 mg/L）を 20 週間飲水
5 投与するマウスの大腸炎誘発大腸癌がんモデルを用いて、六価クロムのばく露
6 が腫瘍形成に与える影響を解析した。

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 少した。

14 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
15 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
16 （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
17 示唆しているとしている（Wang et al. 2012） [92]。

18 19 <三価クロム>

20 ⑦2 年間発がん性試験（ラット、混餌投与）

21 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%
22 （0、293、586 又は 1,466 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を 2 年間（週 5 日（計
23 600 日））混餌投与する試験が行われた（Ivankovic and Preussmann 1975）
24 [93]。

25 発がん性の証拠は認められなかった。

26 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
27 たラットを 600 日間観察した結果、投与に関連した腫瘍は検出されなかった。

28 29 ⑧2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、混餌投与）

30 B6C3F1 マウス（雌雄、各群 50 匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)CPM
31 （0、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料（雄：0、30、143、783 mg Cr(III)/kg
32 体重/日、雌：0、29、143、728 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を 2 年間混餌投与
33 する試験が行われた（NTP 2010） [85]。

34 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

35 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
36 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

1 与に関連したその他の影響はみられなかった。

3 ⑨2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

4 F344/Nラット（雌雄、各群50匹）にピコリン酸クロム一水和物(III)CPM
5（0、2,000、10,000、50,000 mg/kg 飼料（雄：0、10.7、55、286 mg Cr(III)/kg
6 体重/日、雌：0、12、61、314 mg Cr(III)/kg 体重/日⁴⁾）を2年間混餌投与す
7 る試験が行われた（NTP 2010）[85]。

8 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

9 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
10 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
11 核腺に過形成及びがんはみられなかった。

12 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
13 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
14 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）
15 [1]。

17 （4）生殖・発生毒性

18 ①生殖毒性試験（マウス、飲水投与）

19 Swissマウス（雄、各群9～20匹）に重クロム酸カリウム(VI)（0、1,000、
20 2,000、4,000又は5,000 mg/L（0、53、106、212又は265 mg Cr(VI)/kg 体
21 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
22（Elbetieha and Al-Hamood 1997）[94]。

23 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表18-1に示す。

24 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)
25（0、2,000又は5,000 mg/L（0、106又は265 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾）を12
26 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。

27 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表18-2に示す。

29 表 18-1 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	体重減少 ^{*1} 、精巢の相対重量増加 ^{*1}

(106)	<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)

※1 4,000 mg/L 投与群の結果は記載されていない。

※2 最高用量群では有意な差はみられなかった。

表 18-2 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

※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) [95]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 19 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 19 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	着床数及び生存胎児数の	皮下出血斑及び曲尾、短尾の増

(98)	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	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）[96]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 20 に示す。

表 20 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
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）[97]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 21 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 21 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)		
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)

1
2 ⑤生殖・発生毒性試験 (マウス、飲水投与)

3 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
4 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
5 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
6 投与の雌雄と交配させた (Al-Hamood 1998) [98]。

7 投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 22 に示す。

8
9 表 22 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

10
11 ⑥生殖・発生毒性試験 (マウス、飲水投与)

12 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
13 (VI)-(SDD) (5 又は 10 mg Cr(VI)/L (10 mg/L=4.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾)
14 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/日²⁾)
15 を妊娠 18 日まで飲水投与する試験が行われた (DeFlora et al. 2006) [86]。

16 影響は認められなかった。

17
18 ⑦二世代生殖・発生毒性試験 (マウス、混餌投与)

19 BALB/c マウス (雌雄、各群 20 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、
20 200 又は 400 ppm (0、6.9、13.6 又は 30.3 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 7 日
21 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

1 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、
 2 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、
 3 200、400 ppm (0、7.9、16.1、37 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) で投与した。こ
 4 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
 5 の離乳まで母動物が哺育した (NTP 1997) [99]。

6 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 23 に示す。

7 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
 8 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
 9 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
 10 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か
 11 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
 12 は認められなかった。

13 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
 14 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
 15 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
 16 った。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
 17 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
 18 ても影響は認められなかった。

19 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、
 20 この試験では NOAEL を確定できないとしている。

21
 22 表 23 マウス二世世代生殖・発生毒性試験

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)

23
 24 ⑧生殖毒性試験 (ラット、飲水投与)

25 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
 26 (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
 27 (Bataineh et al. 1997) [100]。

28 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 24 に示す。

1 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。

2
3 表 24 ラット生殖毒性試験

投与群 ppm (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雄
1,000 (32)	体重減少、精巣、精嚢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

4
5 ⑨生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

6 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、
7 500 又は 750 ppm (0、31、60 又は 75mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 20 日間
8 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）
9 [101]。

10 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 25 に示す。

11 肉眼検査での内臓異常に影響は認められなかった。

12
13 表 25 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)

14
15 ⑩生殖・発生毒性試験（ラット、飲水投与）

16 Druckrey ラット（雌、各群 10 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、250、500

1 又は 750 ppm (0、45、89 又は 124 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を交配前 3 ヶ
 2 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)
 3 [102]。

4 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 26 に示す。

5 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
 6 かった。

7
 8 表 26 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 存胎児数減少、黄体数及び 着床数の減少	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
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

9
 10 ⑩生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

11 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
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 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
 17 を測定した。

18 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

1 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-
2 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
3 (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
4 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
5 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
6 ンした。

7 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
8 した ([Sivakumar et al. 2014](#)) [103]。

9 10 ⑫生殖・発生毒性試験 (ラット、飲水投与)

11 SD ラット (雌、各群 25 匹) に重クロム酸カリウム (0、25 ppm) を妊娠
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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。
17 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
18 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、
19 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
20 したが、Xpnpep2 は卵胞生後発育の際には減少した。

21 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
22 解を促進させ、閉鎖卵胞数を増加させた ([Banu et al. 2015](#)) [104]。

23 24 <参考>

25 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。

26 27 ⑬卵巣毒性試験 (マウス、飲水投与)

28 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、
29 500 又は 750 ppm (0、60、120 又は 180 mg Cr(VI)/kg 体重/日²⁾) を 20 日
30 間飲水投与する試験が行われた ([Murthy et al. 1996](#)) [105]。

31 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 27 に示す。

32 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、
33 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
34 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
35 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
36 性、脂肪滴の減少等等) が認められた。

1 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
2 ステロイドホルモン産生の低下を招く可能性があるとする唆している。

3 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
4 義は不明なままであるとしている (ATSDR 2012) [2]。

6 表 27 マウス卵巣毒性試験

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

7
8 ⑭精巣毒性試験 (マウス、混餌投与)

9 BALB/c マウス (雄、各群 7 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、100、200
10 又は 400 ppm (0、16、28 又は 63 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 7 週間 (35
11 日間ばく露) 混餌投与する試験が行われた (Zahid et al. 1990) [106]。

12 各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 28 に示す。

13 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。

14
15 表 28 マウス精巣毒性試験

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

16
17 ⑮精巣毒性試験 (ラット、強制経口投与)

18 Charles Foster ラット (雄、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム(VI) (0、
19 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
20 われた (Chowdhury and Mitra 1995) [107]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 29 に示す。
 精原細胞数は投与による影響を受けなかった。

表 29 ラット精巣毒性試験

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】

⑩～⑱までの試験は授乳期の母動物に六価クロムを飲水投与して乳汁暴露した児動物の影響を評価する試験なので授乳期投与毒性試験としました。

【事務局より】

ご指摘のとおり、修正いたしました。

⑩授乳期投与田中先生修正毒性試験（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) [108]。

投与群で認められた毒性所見³⁾を表 30 に示す。

授乳期の六価クロムへのばく露は、仔児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 30 ラット授乳期毒性試験

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 ⁶⁾ 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

⑩授乳期投与田中先生修正毒性試験（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) [109]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾ を表 31 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 31 ラット授乳期毒性試験

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 ⁷⁾ 減少、子宮の酸化剤 ⁸⁾ 増加、ステロイドホルモン ⁵⁾ 減少

⑩授乳期投与田中先生修正毒性試験（ラット、飲水投与）

SD ラット（雌、各群 5 匹）に重クロム酸カリウム(VI) (0、50、100、200 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。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

⁶⁾ テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン

⁷⁾ 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)

⁸⁾ 過酸化水素、過酸化脂質

1 リア抗酸化酵素の mRNA 発現を解析した (Stanley et al. 2013) [110]。
 2 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 32 に示す。
 3 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、
 4 ステロイド産生を減少させることを初めて示した。

5
6 表 32 ラット授乳期毒性試験

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 ⁹⁾ 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

7
8 ⑲その他の生殖毒性試験 (ラット、強制経口投与)

9 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
 10 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
 11 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
 12 日目にと殺した (De Lucca et al. 2009) [111]。

13 各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 33 に示す。

14 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
 15 依存的であった。

16
17 表 33 ラット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)	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)

18
19 ⑳その他の生殖毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)

20 New Zealand ウサギ (雄、各群 6 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、5mg/kg
 21 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

⁹⁾ 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

行われた (Yousef et al. 2006) [112]。
 投与群で認められた毒性所見³⁾を表 34 に示す。
 投与に関連した臨床所見はみられなかった。

表 34 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

①その他の生殖毒性試験 (サル、飲水投与)

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) [113]。

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

②その他の生殖毒性試験 (サル、飲水投与)

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 6 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 6.8 mg 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. 2005) [114]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 35 に示す。

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

表 35 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 ¹⁰⁾ 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
-----------------	---

③その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

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 6.8 mg 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. 2006) [115]。

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蓄積等の病理組織学的変化が認められた。

④その他の生殖毒性試験（サル、飲水投与）

Macaca サル (*Macaca radiata*) (雄、各群 3 匹) に重クロム酸カリウム(VI) (0、50、100、200 又は 400 ppm (0、0.8、1.7、3.4 又は 6.8 mg Cr(VI)/kg 体重/日⁴⁾) を 180 日間飲水投与する試験が行われた (Subramanian et al. 2006) [116]。

各投与群で認められた毒性所見³⁾を表 36 に示す。

表 36 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)

(5) 免疫毒性試験

①3 週間免疫毒性試験（ラット）

F344 ラットに、クロム酸カリウム(VI) (0、100、200 mg Cr(VI)/L) を 3 週

¹⁰⁾ 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 間飲水投与して調製した脾臓細胞を調べた (Snyder and Valle 1991) [117]。

2 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
3 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
4 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)。

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

8 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
9 ことを示すものと思われたとしている。

11 (6) 遺伝毒性試験

12 ① *in vitro* 試験

13 六価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 37 に示す。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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。

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 38、表 39 及び表 40
21 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 露され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
24 交換試験、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
25 核試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
26 であった。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
27 常試験、小核試験、DNA 損傷試験は陽性であった。
28

29 (前回 3 月 8 日のワーキンググループにてご確認いただいた内容)

30 【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。

(今回のワーキンググループにてご確認いただく内容)

【事務局より】

前回の、3月8日のワーキンググループでのご指摘を踏まえ、評価書全体を通して、文中に記載しているSDDは「重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)」、CPMは「ピコリン酸クロム一水和物(III)」に修正いたしました。また、表に記載している場合は、表のタイトルで六価クロムもしくは三価クロムと区別して整理しておりますので、価数は付けず、表中のSDDは「重クロム酸ナトリウム二水和物」、CPMは「ピコリン酸クロム一水和物」に修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

1
2

表 37 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> WP2、Hs30R、B/rWP2	ND	陽性	Kanematsu et al. 1980、Nakamuro et al. 1978、

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	
					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> WP2/pKM101、WP2 uvrA/pKM101	ND	陽性	Watanabe et al. 1998a
復帰突然変異	重クロム酸ナトリウム 二水和物(SDD)	<i>E. coli</i> WP2 uvrA/pKM101	陽性	陽性	NTP 2007
復帰突然変異	<u>重クロム酸ナトリウム</u> <u>二水和物 SDD</u>	<i>Salmonella</i> <i>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 (塩基対置換)	重クロム酸ナトリウム	<i>S. typhimurium</i> TA100	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> 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

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	
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、 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</i> <i>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	ND	陽性	Li Chen 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	
		維芽細胞			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
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 38 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	キイロシヨウジョウバエ	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	キイロシヨウジョウバエ	陽性	Olvera et al. 1993
遺伝子突然変 異	重クロム酸カリウム	キイロシヨウジョウバエ	陽性	Kaya et al. 2002
遺伝子突然変	クロム酸カリウム、	キイロシヨウジョウバエ	陽性	Amrani et al. 1999

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
異	重クロム酸カリウム			
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 ノシン酸化損 傷	重クロム酸製造	ヒトリンパ球	陰性	Gao et al. 1994
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

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	am3-C57BL/6 マウス、赤 血球 (経口投与)	陽性	NTP 2007
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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	BDF1 マウス、骨髄細胞 (飲水投与)	陰性	De Flora et al. 2006
小核	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	<u>重クロム酸ナトリウム 二水和物 SDD</u>	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	陽性	De Flora et al.

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
		(母マウスの腹腔内投与による経胎盤ばく露)		2006
小核	<u>重クロム酸ナトリウム</u> <u>二水和物 SDD</u>	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
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 39 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、	妊娠 18 日まで、0.9、 1.8 mg Cr(VI)/kg 体重/	陰性	De Flora et al.

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	
		胎児の末梢血細胞)	日 ¹⁾ 、飲水投与		2006*
小核	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	Swiss 雌マウス (親動物の骨髓細胞、 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 (骨髓細胞、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*
小核	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	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 (骨髓細胞)	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	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	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	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	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	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	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	<u>重クロム酸</u> <u>ナトリウム</u> <u>二水和物</u> <u>SDD</u>	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 (骨髓細胞)	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 (骨髓細胞)	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	陽性	Sekihashi et al. 2001

11) 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	
			後に分析)		

*ATSDR (2012) と重複している文献。

(EFSA 2014) [1]

表 40 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 日後に採取)	陽性	Itoh and Shimada 1998*
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.

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	
					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	重クロム酸 ナトリウム 二水和物 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
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)	Sekishash i 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。

1 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
2 ものであると考えられるとしている (Thompson et al. 2012c) [118]。

3
4 SKH-1 無毛マウス (雌、各群 10 匹) に重クロム酸ナトリウム二水和物
5 (VI)SDD (0、5、20 mg Cr(VI)/L (0、1.2、4.7 mg Cr(VI)/kg 体重/日)) を 9
6 か月間飲水投与し、六価クロムによる DNA 損傷を評価した。

7 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
8 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
9 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。

10 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)
11 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
12 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。

13 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
14 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
15 完全に失われていたとしている (De Flora et al. 2008) [119]。

16
17 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
18 ミン (NDMA) を表 41 のような投与群を設定して、15 日間飲水投与する試
19 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 付
20 加体 (O6-メチルグアニン (O6-MeG)) を生物指標として使用し、解析を行
21 った。また、CYP2E1 酵素活性と GSH 値を測定した。

22
23 表 41 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

24
25 六価クロムのみの投与により CYP2E1 酵素活性に変化はなかったが、
26 GSH 値は減少した。NDMA (0.5 mg/L) と Cr(VI) (20 mg/L) に共ばく露

1 とされたラットの肝臓組織中の O6-MeG 形成は、最大 0.45 μmol/mol グア
 2 ニンまで上昇し、NDMA (1.5 mg/L) のみを投与したグループより有意に高
 3 値を示した。また、NDMA (0.5 mg/L) と Cr(VI) (20 mg/L) を共ばく露
 4 されたラットの肝臓組織中の GSH 値は 4.32 mg/mg protein であり、NDMA
 5 (1.5 mg/L) のみを投与した群より有意に低かった。

6 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
 7 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
 8 いる (Ma et al. 2015) [120]。

10 <三価クロム>

11 ③ *in vitro* 試験

12 三価クロム化合物の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果を表 42 に示す。

13 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
 14 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
 15 験、不定期 DNA 合成試験等は多くの試験で陰性であった。

17 ④ *in vivo* 試験

18 三価クロム化合物の *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 43、表 44 及び表 45
 19 に示す。

20 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
 21 露とされ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
 22 った。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
 23 は陰性であった。

25 表 42 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	三塩化クロム	PSV2neo TS DNA	ND	陽性	Bridgewater et al. 1994b

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	
(arrest)					
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'-ピ ピリジル)クロム	<i>E. coli</i>	ND	陽性	Sugden et al. 1990
遺伝子突然変異	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 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、 Pettrilli 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	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 CPM	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	陰性	陰性	NTP 2008b
復帰突然変異	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 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'-ピピリジル (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、	陰性	陰性	Whittaker et al. 2005

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	
		TA1535、TA1537			
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)					
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	ND	陽性	Coryell and Stearns

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	
		(<i>hprt</i> 座)			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
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 43 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	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 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	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 CPM	B6C3F1 マウス (経口投与)	陰性	NTP 2008b
小核	<u>ピコリン酸クロム</u> 一水和物 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	BDF1 マウス、末梢血細胞	陰性	De Flora et al. 2006

試験名	試験物質 (化合物)	対象	試験結果	著者名、 発行年
	水和物	(飲水投与)		
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

(ATSDR 2012) [2]

表 44 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)

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 Cr(III)/kg 体重/日、強制 経口投与	陰性	NTP 2010*
小核	ピコリン酸 クロム 二水和物 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 45 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]

1
2
3

(7) 毒性のメカニズム

【長谷川先生コメント】

(前回、3月8日のワーキンググループでのご意見)

毒性のメカニズムの記載方法について、「①DNAに直接的／間接的に作用するMOA」と「②DNAに直接的に作用するMOA」は遺伝毒性のMOAを想定した内容、「③DNAに間接的に作用するMOA」は非遺伝毒性のMOAについての内容なので、タイトルを修正したほうがよい。

【事務局より】

ご指摘を踏まえ、タイトルを修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

また、「②非遺伝毒性MOA」において、原著(Thompsonら(2013)等)に「non mutagenic MOA」と記載されていたため、本文中では原著のとおり「非変異原性MOA」と記載していますが、よろしいでしょうか。

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

① 遺伝毒性作用機序 (MOA)

a. DNA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- κ B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) [121]。

1
2 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)
3 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
4 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、
5 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
6 胞への影響をもたらす。DNA の構造的損傷には、DNA 鎖切断、DNA-
7 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
8 常などが含まれる (IPCS 2013) [3]。

9
10 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
11 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
12 により生じる遺伝子に対する構造的損傷は広範に及び、DNA 付加体形成、
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 れらの現象は六価クロムによる発がんの中心的な機序を与える。

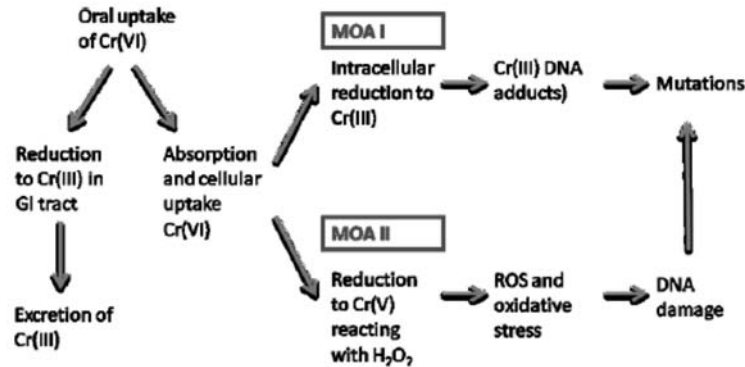
19 六価クロムによって誘発される細胞死抵抗性、六価クロムばく露後に細胞
20 が生存した際の DNA 修復メカニズム、六価クロムによって誘発される遺伝
21 毒性に反応した細胞生存シグナルの活性化の関与が知られている。六価クロ
22 ムが誘発する細胞死への抵抗メカニズムは、異常な DNA 修復メカニズム、
23 生存シグナル経路の異常調節、転写カスケードの再編に関連していると考え
24 られる。

25 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
26 能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、
27 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) [67]。

28
29 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
30 ら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
31 が考えられる。

- 32 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、
33 また、その他の DNA 損傷を起こすことで変異原性をもたらす。
- 34 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
35 ジカルを生成し、ROS 及び酸化ストレスが生じることで DNA 損
36 傷が起こり変異原性をもたらす。

1 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
2 与している (EFSA 2014) [1]。
3



4
5 図 1 六価クロムの発がん性の MOA 案 (EFSA 2014)
6

7 b. ②DNA に直接的に作用する MOA

8 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
9 ロムによる DNA 損傷の最も多い型は、Cr-DNA 付加体であり、突然変異と
10 染色体切断をもたらす。

11 六価クロムは常在的に発現している輸送体を経由して体内に吸収され、普
12 遍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
13 細胞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
14 範な遺伝毒性と共に、六価クロムの様々な動物種 (multispecies) 及び様々
15 な部位 (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
16 ってヒト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
17 価クロムの発がん性において DNA 反応性変異メカニズムの重要性を示して
18 おり、ヒトの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
19 ラビリティの評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
20 露された六価クロムは完全には胃内で解毒されず、10~20%は小腸で吸収さ
21 れ、遺伝毒性代謝が起こることを示している。直接変異原性 MOA と胃での
22 解毒作用の不完全性は、六価クロム摂取による発がんリスクの低用量外挿
23 (low-dose extrapolation) における閾値の存在と相反することを示してい
24 る (Zhitkovich 2011) [68]。
25

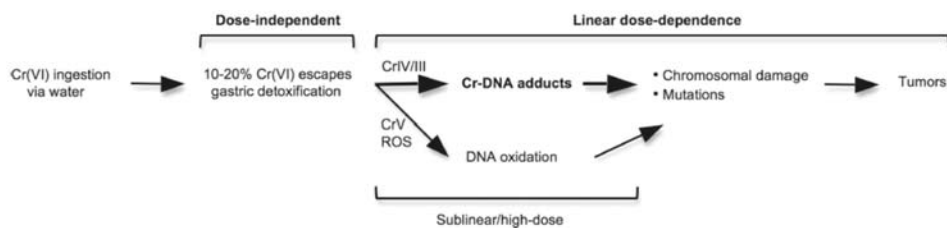


図2 摂取された六価クロムの遺伝毒性リスク (Zhitkovich 2011)

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、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、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 (Sun et al. 2015) [51]。

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 フレームワークを通じて六価クロムの解析を進めた。

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、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結論に影響を与えるか評価した。

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 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* 及び *in vivo* 変異原性試験において消化管以外の部位 (肝臓や骨髄等) で陽性を示していることから、飲水から六価クロムにばく露され

1 たラットの口腔腫瘍とマウスの小腸腫瘍における部位一致に関するデータ
2 の不足は、最終的な結論に影響を与えるほどのものではないとした。六価ク
3 ロムは生体 pH において、硫酸やリン酸と似た構造を示しており、ばく露部
4 位から離れた部位へ影響を与えることができ、その際に細胞外の還元力と細
5 胞による吸収率が競い合う。さらに、六価クロムは、他の変異原性発がん性
6 物質と類似した腫瘍プロファイルを示しており、それは腫瘍形成が組織部位、
7 動物の種類、性別を越えてみられることである。

8 よって EPA Cancer Guidelines は経口リスク評価を実施する上で、直線
9 外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
10 変化を促した時に、MOA が直線的反応を示したためである。また、六価ク
11 ロム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
12 いて、DNA 損傷を起こすことから、ADAFs (age dependent adjustment
13 factors) を適用することが推奨される (McCarroll et al. 2010) [122]。

14 15 ②③非遺伝毒性 MOA DNA に間接的に作用する MOA

16 a. 発がんメカニズムの考察に関する知見

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 を伴う非変異原性 MOA の存在が示唆された。

24 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
25 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
26 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.
27 2013) [50]。

28
29 *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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 エタノールアミン) の比と近い値であった。

1 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
2 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、
3 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
4 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
5 するために有用であるとしている (Thompson et al. 2016b) [123]。

6
7 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、
8 *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、
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 れなかった。

16 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
17 あることを支持しているとしている (Rager et al. 2017) [124]。

18 19 b.発がん等メカニズム解明試験

20 (a) 90 日間飲水投与試験 (マウス)

21 NTP (2008) で行われた試験と同等又はそれより低い濃度で、B6C3F1
22 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)
23 (0、0.3、4、14、60、170 又は 520 mg/L (0、0.024、0.32、1.1、4.6、
24 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
25 われた (Thompson et al. 2011) [125]。

26 各投与群で認められた毒性所見を表 46 に示す。

27 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
28 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。

29 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
30 細胞毒性、陰窩過形成を起こし、それがマウスの小腸発がんの作用機序
31 (MOA) である可能性を示唆している。

32
33 表 46 マウス 90 日間毒性試験

投与群 mg/L (mg Cr(VI)/kg 体重/日)	雌
520	十二指腸及び空腸の絨毛萎縮、十二指腸のアポトーシス

(31.1)	
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)

1
2 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
3 示す。

4
5 Thompson ら (2011) と同じ試験において、十二指腸の絨毛及び陰窩を
6 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
7 高い腫瘍関連変異 (特に K-Ras コドン 12GAT 変異) の誘発を Allele-
8 competitive blocker PCR を用いて検討した。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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 K-Ras コ
17 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
18 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-
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 いる (O'Brien et al. 2013) [126]。

1
2 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡を用い
3 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
4 用いて DNA 損傷を調査した。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 す異常巣はみられなかった。

13 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
14 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と陰窩過
15 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
16 ([Thompson et al. 2015a](#)) [127]。

17
18 Thompson ら (2011) と同じ試験において、蛍光 X 線分析顕微鏡、 γ -
19 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
20 クロホスファミドを小核誘発の陽性対照とした。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 れなかった。

26 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、
27 慢性的な絨毛傷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
28 示している ([Thompson et al. 2015b](#)) [128]。

29
30 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
31 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
32 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
33 料水中の重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD濃度において報告され
34 てい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。また、
35 今回の解析データは、酸化ストレスと細胞毒性を初期重要事象として捉え
36 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
3 (Kopec et al. 2012a) [129]。
4

5 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
6 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
7 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)
8 -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
9 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-
10 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
11 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
12 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
13 ていた。

14 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
15 データと一致しているとしている (Thompson et al. 2012a) [130]。
16

17 (b) 90 日間飲水投与試験 (ラット)

18 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
19 ラット (雌、各群 5~15 匹) に 重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD (0、
20 0.3、4、60、170 又は 520 mg/L (0、0.02、0.2、3.6、8.7 又は 24 mg Cr(VI)/kg
21 体重/日⁴⁾) を 90 日間飲水投与する試験が行われた (Thompson et al.
22 2012b) [131]。

23 各投与群で認められた毒性所見を表 47 に示す。

24 今回のラットの試験結果と Thompson ら (2011) のマウスの試験結果
25 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
26 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、
27 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
28 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
29 下せず、マウスでは口腔では低下しなかった。

30 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
31 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
32 としている。
33

34 表 47 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
3 に示す。

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
6 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、
7 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重クロム
8 酸ナトリウム二水和物(VI)SDDによる酸化還元状態の変化及び病理組織
9 学的変化と一致していた。マウスの結果 (Kopec et al. 2012a) と比較した
10 結果、ばく露 91 日目にラットの十二指腸でみられた発現変動遺伝子はマ
11 ウスの半分以下であり、重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)SDD濃度 170
12 mg/L 以上でばく露七されたラットの組織中のクロム蓄積量もマウスの約
13 半分であった。

14 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
15 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
16 考えられるとしている (Kopec et al. 2012b) [132]。

17
18 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
19 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
20 化し、鉄の吸収を妨害すると考えられる。Thompson ら (2011、2012b)
21 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
22 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
23 し、二価金属輸送体 1 (DMT1 (遺伝子: *Slc11a2*)) 及びトランスフェリ
24 ン受容体 1 (TFR1 (遺伝子: *Tfr1*)) が有意に誘導された。また、クロム
25 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
26 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

1 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、
3 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
4 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
5 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) [133]。
6

7 Thompson ら (2011、2012b) と同じ試験で口腔粘膜における転写物プ
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 (Thompson et al. 2016a) [134]。
15

16 NTP (2008) 及び Thompson ら (2011、2012b) の同じ試験における
17 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
18 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
19 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
20 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。

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
22 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
23 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.
24 2016) [135]。
25

26 (c) 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 重クロム酸ナ
28 トリウム二水和物(VI)SDD (180 mg Cr(VI)/L) を雄 Big Blue® TgF344
29 ラットに 28 日間飲水投与し、遺伝毒性陽性の経口発がん物質である 4-ニ
30 トロキノリン-1-オキシド (4NQO) を陽性対照として cII 導入遺伝子の突
31 然変異頻度を調査した。隣接口蓋の内側歯肉と隣接頬組織の外側歯肉にお
32 いて、4NQO は突然変異頻度が上昇したが、重クロム酸ナトリウム二水和
33 物(VI)SDD は突然変異頻度が上昇しなかった。

34 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
35 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
36 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

1 ないことを示唆している (Thompson et al. 2015c) [136]。

2
3 Thompson ら (2015c) と同じ Big Blue® TgF344 ラットの試験におい
4 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
5 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)
6 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
7 は上昇しなかった。ENU は突然変異頻度を顕著に上昇させた。

8 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
9 はないことを示したとしている (Thompson et al. 2017b) [137]。

10 11 (d) 90 日間飲水投与試験 (トランスジェニックマウス)

12 *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
13 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
14 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、
15 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
16 かった。また、8-oxodG¹²⁾ の生成の増加も認められなかった (青木 2014)
17 [138]。

18 19 (e) 28 日間経口投与比較試験 (マウス)

20 高濃度の六価クロム、高用量のキャプタン及びホルペットはマウスに十
21 二指腸腫瘍を誘発させる。標準的な組織採取方法及び診断基準を用いて、
22 これら 3 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
23 の組織学的な特徴がみられるかどうかを解析した。

24 B6C3F1 マウス (雌、各群 20 匹) に①六価クロム (0、180 ppm (NTP
25 (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
26 12,000¹³⁾ ppm) 又は③ホルペット (6,000 及び 16,000 ppm) を 28 日間
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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

12) 8-OHdG と同じ。

13) 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 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。
2 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
3 とから、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
4 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
5 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
6 (Thompson et al. 2017c) [139]。
7

8 ~~（8）実験動物等における影響のまとめ（II.食品健康影響評価に転記予定）~~

9 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
10 試験において、LD₅₀はラットで13～811 mg Cr(VI)/kg 体重であった。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 った。

16 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
17 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
18 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
19 であると考えられた。

20 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
21 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。

22 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
23 帰突然変異試験を含め多くの試験において陽性を示した。*In vivo*の試験系では、
24 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
25 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陰性であった。
26 マウスに飲水投与した小核試験はほぼ陰性であったが、強制経口投与したDNA
27 損傷試験は陽性であった。マウス及びラットに腹腔内投与した遺伝子突然変異
28 試験、染色体異常試験、小核試験等は陽性を示した。これらの結果から、六価ク
29 ロムは遺伝毒性を有すると考えられた。
30

【事務局より】

別途資料2－3に整理しております。

31
32

3. ヒトにおける影響

(1) 栄養学的役割

「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 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) (厚生労働省 2015b) [140]。

「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、クロムについて以下のとおり記載されている。

「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。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低下し、耐糖能低下が生じると考えられる。

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 2014d) [141]。

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、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要なだと定義することができないとしている (EFSA2014) [1]。

(2) 経口ばく露(事故的なばく露)

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、両側性胸水胸膜浸出液 (bilateral 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) [142]。

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、14 時間後に心停止で死亡した。解剖の結果、両側性胸水胸膜浸出液、肺のうっ

1 血、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
2 出血等が認められた (Clochesy 1984、Iserson et al. 1983) [143, 144]。

3
4 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⁾)
5 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
6 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
7 (Kaufman et al. 1970) [145]。

8
9 44歳の男性が、重クロム酸(VI)溶液 (14.14 g Cr/L (4.1 mg Cr(VI)/kg 体重²⁾)
10 を摂取した後、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
11 で死亡した (Saryan and Reedy 1988) [146]。

12
13 1歳の女兒が、重クロム酸アンモニウム(VI) (量不明) を摂取し、12時間後に
14 心肺停止で死亡した。解剖の結果、口の浅達性軽度の化学的熱傷、肺や肝臓のう
15 つ血等が認められた (Reichelderfer 1968) [147]。

16
17 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
18 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
19 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
20 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
21 した (Fristedt et al. 1965) [148]。

22
23 18歳の女性が、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
24 腎不全を発症した。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
25 められたが、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
26 グロビン濃度が増加したことは溶血があつたことを示している (Sharma et al.
27 1978) [149]。

28
29 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
30 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
31 れた (Goldman and Karotkin 1935) [150]。

32
33 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
34 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。
35 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
36 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

1 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
2 *N*-アセチルシステインを 30 分間かけて静脈内投与した。

3 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
4 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~
5 439)、腎臓機能テストは正常範囲内標準であった。クロムは吸収された後、尿中
6 に排泄されていること、糸球体ろ過速度値は正常範囲内標準であるがクロムに
7 よる尿細管毒性が示された。22 日目に測定した 8-OHdG は標準値の 40 倍に上
8 昇しており (420 μ mol/mol クレアチニン (標準：0.5~10))、強い DNA 酸化損
9 傷を示した。

10 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
11 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
12 た ([Hantson et al. 2005](#)) [151]。

13
14 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
15 に入院した。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
16 ~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
17 て、黄疸、蒼白、四肢に紫斑、圧痛を伴う肝腫大、足の下肢浮腫、タンパク尿及
18 び赤血球円柱と診断された。代謝性アシドーシスの兆候が見られ、プロトロンビ
19 ン時間は正常値の 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
20 と共に、継続的な血液透析と高濃度大量のビタミン C (500 mg/日) を投与した。
21 後に患者の病状は回復し、入院 7 日目に退院した。その後、患者の追跡調査を行
22 い、腎機能検査、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
23 値に回復した ([Hasan 2007](#)) [152]。

24
25 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
26 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
27 指腸の紅斑様病変 (erythematous lesions) を発症したが、7 日間にわたる集中
28 治療室での治療の末、患者は肝不全又は腎不全は無く退院した ([Gouille et al.](#)
29 [2012](#)) [64]。(再掲)

30 31 <三価クロム>

32 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
33 /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
34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 である。

5 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
6 障害が起こったとする報告 (Wasser et al. 1997) があり、1200~2400 µg/日
7 のクロムを4~5か月間摂取した時に血小板減少、中毒性肝炎、腎障害が起こっ
8 ているとされている (Wani et al. 2006) [153]。

9
10 ~~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~~
11 ~~があるが、33歳の女性が、体重を落とすためにピコリン酸クロム(III) (1,200~~~
12 ~~2,400 µg/日を、4~5か月間摂取した女性に、貧血、血小板減少症、溶血、肝機~~
13 ~~能障害、腎不全がみられたが、摂取をやめて1年後には完全に回復したとする~~
14 ~~報告もある (Vincent 2007 (Cerulli et al. 1998)) [69]。~~

15 16 (3) 経口ばく露 (一般集団における疫学調査)

17 ①がん

18 a. 中国

19 中華人民共和国内 (中国遼寧省錦州市) でクロム精錬する合金工場近隣の
20 汚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
21 によるの発生死亡率の上昇が認められた。この合金工場は1961年にクロム
22 精錬を開始し、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
23 に増加した。1970~1978年まで住民を追跡調査したところ、ばく露もされた
24 母集団について調整した全がん死亡率は、その地方の一般住民において
25 10万人当たり65.4であるのに対して、71.89~92.66であった。肺癌につい
26 て調整した死亡率は、一般住民において10万人当たり11.21であるの対
27 して、13.17~21.39であった。胃癌について調整した死亡率は10万人当
28 たり27.68~55.17であり、これはその地方全体の平均より高かった (対照群
29 は報告されていない)。廃棄場近くの住民のがん発生率は上昇した (Zhang
30 and Li 1987、ATSDR 2012) [2, 154]。

31 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
32 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
33 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
34 (ATSDR 2012) [2]。

35
36 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。

1 分析した6地域での修正を施した調整した全がん死亡率は、10万人当たり
2 68.8、68.4、64.7、54.3、57.5及び45.9であった。これらの率は、6つのば
3 く露地域が所在する中国遼寧省全体の66.1という率とほぼ同等であった。
4 汚染水を使用した地域の5つの村の全がん死亡率を合わせると、がん発生率
5 は省全体のがんによる死亡発生率より有意に上昇したことがわかる。しかし、
6 全がん発生死亡率、胃癌発生死亡率、または肺癌発生死亡率は、最低濃度の
7 飲料水にばく露しされた村でその率が上昇しているため、六価クロムのばく
8 露程度と相関しなかった。

9 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
10 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)
11 [155]。

12
13 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
14 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
15 スク比 (Rate Ratio) とその信頼区間範囲を求めた。中国遼寧省錦州市にお
16 いて、1965～1986年のフェロクロム (クロム鉄¹⁴⁾) 工場周辺地域における
17 合計9か所 (六価クロム汚染地域：5か所、非汚染地域：4か所) での、が
18 ん死亡率、人口データ、飲料水の六価クロム汚染に関するデータを年代ごと
19 に収集した。

20 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
21 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
22 $RR=1.13$ (95%CI=0.86～1.46)、遼寧省全体に対して $RR=1.23$ (95%CI=0.97
23 ～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
24 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、相対危険度リ
25 スク比はそれぞれ $RR=1.82$ (95%CI=1.11～2.91) と $RR=1.69$ (95%CI=1.12
26 ～2.44) 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
27 するとわずかに高い ($RR=1.15$ (95%CI=0.62～2.07)) 程度であったが、省
28 全体と比較するとより高くなった ($RR=1.78$ (95%CI=1.03～2.87))。その他
29 のがんに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
30 うデータは示されなかった。

31 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
32 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
33 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
34 しい、胃癌死亡の観察期間が は14.5年 (1964年半ば～1978年) であったが、
35 地下水の汚染は1960年から始まっていたことではなく約20年であり、六

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

1 価クロムによる胃癌発症の潜伏期間は他のがんに比べて相対的に短い可能性
2 があることから、因果関係がある可能性がある。また、高ピロリ菌感染率
3 により、クロムの還元率が低下していること、六価クロムばく露による毒性
4 が強まる等から、六価クロムによる胃癌発症の潜伏期間は短い可能性がある。
5 肺癌の死亡率に有意差がみられなかったのは、非汚染地域にクロム鉄合金工
6 場の社宅があり、多くの作業員がそこに暮らしていたので、職業性のクロム
7 へのばく露の影響があるためだと考えられた。結論として、六価クロムに汚
8 染された飲料水摂取集団における胃癌がん松井先生修正リスクの増加が認め
9 られたとしている (Beaumont et al. 2008) [156]。

10
11 Smith (2008) は、中国遼寧省の六価クロムばく露における胃癌がん松井
12 先生修正死亡率の調査には複雑な経緯があるとし、Beaumont らの再解析
13 (上述の Beaumont ら (2008)) にはデータと解析手法における重大な制限
14 もあるとされているが、十分大きな集団を対象として、飲料中の六価クロム
15 へのばく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、
16 極めて重要な報告といえるとしている (Smith 2008) [157]。

17
18 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
19 あった。中国遼寧省からの報告は以下の経緯をたどった。

20 1959年 中国遼寧省の工場でクロム鉄の生産が開始された。

21 1964年 工場周辺住民より井戸水の黄色着色が報告された。

22 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。

23 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。

24 1987年 Zhang and Li が Chinese Journal of Preventive Medicine に六
25 価クロムにばく露もされた住民において胃癌と肺癌が増加して
26 いることを報告した。

27 1997年 同じ著者が J Occupational and Environmental Medicine
28 (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
29 た。

30 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
31 ルティング会社に関係したという証拠があるため、これを削除撤
32 回した。

33 2008年 Beaumont らは遼寧省地域住民についての Zhang and Li の最
34 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
35 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
36 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

1 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
2 していると述べた。

3 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、
4 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
5 のといえる (Smith and Steinmaus 2009) [158]。

6
7 Zhang and Li (1987) の報告と同様に、中国遼寧省錦州市において、1970
8 ～1978 年の地下水が六価クロムに汚染されている 5 つの農村と、地下水が
9 六価クロムに汚染されていない 4 つの周辺地域 (3 つの農村と 1 つの工業都
10 市) のがん発生率を比較した報告がある。

11 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
12 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)
13 (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
14 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
15 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示
16 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。さらに、
17 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なる
18 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
19 (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、
20 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
21 告の結果をレビューした結果。調査対象住民の総合的研究成果から、肺癌、
22 胃癌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
23 く露との間に、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。

24 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
25 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
26 人口統計学的に類似した農村を比較した結果、錦州市の合金工場付近で発生
27 した地下水汚染事故は、すべてのがん、胃癌、肺癌による死亡率の有意な増
28 加をもたらさなかった (Kerger et al. 2009) [159]。

29
30 すでに撤回された Zhang and Li (1997) に対して Beaumont らはそのデ
31 ータを再解析し、調査結果を報告した (上述の Beaumont ら (2008))。Kerger
32 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
33 ように返答している。

34 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
35 べたが、水文地質学的解析 (hydrogeologic investigation and water analysis)
36 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

1 染地帯が形成されていることを示すものである。

2 Kerger は Beaumont らの調査が、誤った比較グループを使用し、人口動
3 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
4 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
5 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
6 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。

7 Kerger は Beaumont らの調査結果が、Zhang and Li による調査結果の
8 解釈を覆したと述べているが、実際は、Beaumont らの調査結果は Zhang
9 and 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
10 域に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
11 べており（上述の Zhang and Li (1987)）、Beaumont らが導き出した結論
12 も近い内容である（Beaumont et al. 2009） [160]。

13 14 b. ギリシャ

15 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
16 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。
17 Voiotia 県民を標準集団として標準化死亡比（SMR）を算出した。Oinofita
18 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
19 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
20 早期から市民から飲料水の変色と混濁に関する抗議が繰り返し起こってい
21 た。2007～2008 年に 16 か所で測定した水道水中六価クロム濃度は 8～51
22 $\mu\text{g/L}$ であった。同時期に 35 箇所で測定した井戸水中六価クロム濃度は 10
23 ～156 $\mu\text{g/L}$ だった。2009 年から飲料水の供給元を Moronos 湖に変更した
24 ので、水道水中六価クロム濃度は $<0.01\sim 1.53 \mu\text{g/L}$ になった。

25 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
26 亡であった。全死因の SMR は 98 (95%CI=89～107)、全がん SMR は 114
27 (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 (6 名)
28 の SMR が 1,104 (95%CI=405～2,403、 $p<0.001$)、肺癌 (34 名) の SMR
29 が 145 (95%CI=100～203、 $p=0.047$)、及び女性の腎臓癌と泌尿生殖器癌 (5
30 名) の SMR が 368 (95%CI=119～858、 $p=0.025$) と有意に高かった。こ
31 の他に口唇・口腔・咽頭癌、胃癌、前立腺癌、白血病及び女性の乳癌の SMR
32 が上昇したが有意ではなかった。

33 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
34 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
35 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
36 るとしている（Linou et al. 2011） [161]。

1
2 c. 台湾

3 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
4 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
5 特定した。さらに、口腔癌事例、キンマ（嗜好品）¹⁵⁾ を噛む習慣（BQC：
6 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、
7 地理的クラスターの比較に基づいて解析した。

8 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
9 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
10 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
11 <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、
12 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、
13 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
14 域の土中濃度と一致していた（ $P<0.001$ ）。

15 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
16 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
17 る可能性があることを示唆している（Chiang et al. 2010） [162]。

18
19 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
20 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
21 群とした。人口統計学的情報（demographic information）（喫煙、アルコー
22 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
23 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。

24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 （95%CI=2.84~16.3）と口腔癌を発症する確率が 7 倍高かった。他の 4 種の
31 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
32 差はみられなかった。

15) 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（主に喉頭癌^{ガム}）を示すことを認めている。

1 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
2 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
3 詳細を明らかにすることが重要である（[Yuan et al. 2011](#)） [163]。

4 5 ②胃腸等への影響

6 a. 中国

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 and Li 1987、[ATSDR 2012](#)） [2, 154]。それぞれ、デフォルトの飲水量 2 L/
14 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い
15 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
16 重/日の用量に相当する（[ATSDR 2012](#)） [2]。

17 18 b. インド

19 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度率が高い地
20 域に住む住民（n=186）の健康状態と、社会的及び人口統計学的特徴は近い
21 が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
22 を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
23 が 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
24 業等）に従事している住民を除外した。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 （AOR=3.48）。女性では、それぞれ 25.0%、4.9%であった（AOR=6.57）。汚
30 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
31 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
32 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
33 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。

34 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
35 ォローアップを行っていないことである（[Sharma et al. 2012](#)） [164]。

1 c. ギリシャ

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 た。

10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 囲から外れた対象者群は、クロムにばく露された量との関連性を示さなか
19 った。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
20 った (Sazakli et al. 2014) [165]。

21 ③妊婦への影響

22 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
23 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
24 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
25 ド」にしたがって行った。適用し、選定基準である最低 10 の妊娠中の母親/子
26 供ペアを持つ論文を採用し、妊娠中の母親はニッケル/クロムの有毒化合物に
27 妊娠前または中にばく露されていなければならない等を満たす 16 の調査報
28 告を審査検討した。

29 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
30 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
31 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
32 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として
33 いる (McDermott et al. 2015) [166]。

34 ~~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、~~
35

1 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
2 ークにおいて、体外受精 (IVF) を受けた女性における妊娠中の胎児の生存率
3 と IVF に精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。

4 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
5 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 (Risk Ratio) を
6 算出した。父親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
7 週間より前に自然流産していたのは 16 例 (18%) であった。また父親が軟鋼
8 溶接に経験していた妊娠 128 例のうち、妊娠 28 週間より前に自然流産してい
9 たのは 32 例 (25%) であった。アンケートにおいてクロムにばく露~~さ~~されて
10 いないと回答した対照群 2,925 例の妊娠の流産率は 28% であり、父親がステ
11 ンレス鋼溶接作業をしていた妊娠のリスク比は 0.60.59 (95%CI=0.40.36~
12 1.00.98) であった。

13 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
14 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
15 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
16 適用することは適切でないかもしれないとしている (Hjollund et al. 2005)
17 [167]。

19 (4) 吸入及び経皮ばく露 (職業性ばく露)

20 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
21 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
22 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、
23 喘息を誘発する可能性もある (IPCS2013) [3]。

24 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
25 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
26 性が示されている (IPCS2013) [3]。

27 ヒトにおける皮膚接触による (職業性ばく露) では、深い穿通性潰瘍を皮膚に
28 生じる場合がある。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
29 あり、重症化や長期障害を招く可能性がある (IPCS2013) [3]。

31 ①がん

32 a. 米国

33 米国オハイオ州ペインズヴィルのクロム酸塩生産工場働いていた元従
34 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
35 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。

36 ばく露状況の評価は、21 回の職場環境調査の件の産業衛生調査

1 ~~(industrial hygiene surveys)~~ で行われた 800 を超える試料の測定結果に
2 基づいており、それらの産業衛生調査では、1943～1971 年を網羅しての六
3 価クロムの大気中濃度が示されている。1940 年 1 月から工場の閉鎖された
4 1972 年 4 月までの毎月、22 箇所のはく露エリアについて、職業ばく露マト
5 リックスが作成された。六価クロム平均累積ばく露量は、コホート全体では、
6 $1.58 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ (SD : $2.5 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、範囲 : $0.003 \sim 23 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$)、肺
7 癌により死亡した労働者では、 $3.28 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ (SD : $4.59 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、範
8 囲 : $0.06 \sim 23 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$) であった。

9 肺癌の実測値/期待値比は、オハイオで 51/21.2 人 (SMR241、95%CI=180
10 ～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
11 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
12 剰が示された (SMR326、95%CI=220～465)。SMR は、雇用期間とともに
13 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、
14 95%CI=328～723) (Luippold et al. 2003、IPCS 2013) [3, 168]。

15 45 年間、六価クロムとして $1 \mu\text{g/m}^3$ の職業性ばく露 (20～65 歳までに 1
16 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
17 る生涯相加里スク (lifetime additional risk) は、累積ばく露が 5 年の停滞
18 期間の後に線形的な用量-反応関係で増えていくと想定した場合、相対リス
19 クモデルでは 0.00205、相加里スクモデル (additive risk model) では
20 0.00216 と推定された。環境ばく露 (生涯にわたり $1 \mu\text{g/m}^3$ で 1 日 24 時間)
21 では、過剰リスクに相当する値は、相対リスクおよび相加里スクモデルでそ
22 れぞれ 0.00978 (90%CI=0.00640～0.0138) と 0.0125 (90%CI=0.00833～
23 0.0175) であった (Crump et al. 2003、IPCS 2013) [3, 169]。

24
25 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
26 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
27 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
28 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
29 煙状況 (有無) が確認された。

30 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
31 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、
32 1950～1985 年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
33 れ、六価クロムへの累積ばく露量が算出された (平均 : $0.134 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、
34 中央値 : $0.009 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$ 、範囲 : $0 \sim 5.3 \text{ (mg/m}^3\text{)} \cdot \text{年}$)。

35 コホート全体の肺癌の SMR は 180 (95% =149～214) であった。SMR
36 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

1 高用量ばく露群 0.077~5.25 (mg/m³)・年の SMR は 224 (95%CI=160~303)
2 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
3 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
4 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
5 示した (Gibb et al. 2000、IPCS 2013) [3, 170]。

6
7 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、
8 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
9 た。

10 肺癌リスクは六価クロムへのばく露と強い用量反応関係を示し、雇用され
11 た年齢は肺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
12 てから時間が経過するにつれ利益肺癌のリスク低下をもたらし、年齢が若い
13 時にばく露量を減少させるほど影響が大きかった。同等の累積ばく露量であ
14 った場合、短期間 (30 日) に集中してばく露された方が、10 年にわたり
15 ばく露された場合よりも影響は大きかった。ばく露された年齢が若いほ
16 ど発がん効果が高いことは、より若い年齢において細胞内で六価クロムを効
17 率的に還元する傾向と一致していた。このことは若年期に短期間のうちに六
18 価クロムにばく露されたことが、長期にわたって同量の六価クロムにばく
19 露するよりも影響があることを示している。肺癌の SMR について、作業員
20 のばく露後 10 年以内とそれ以降の期間で比較をすると、ばく露後 10 年以
21 内の方が SMR は高く、六価クロムが強力な発がん性物質であり、極度に刺
22 激性を持っていることを表している (Gibb et al. 2011) [171]。

23 24 b. ドイツ

25 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
26 されていた作業員¹⁶⁾ について、六価クロムばく露とがん死亡率との関連を
27 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
28 マーカーとして用いた。全死因の SMR は 0.80 (95%CI=0.67~0.95)、全が
29 んの SMR は 0.98 (95%CI=0.72~1.30) と上昇しなかったが、肺癌の SMR
30 は 1.48 (95%CI=0.93~2.25) であった。雇用期間及び初めてばく露されて
31 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
32 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
33 SMR は高ばく露群 (≥200 µg/L-年) のみで上昇した (SMR2.09、95%CI=1.08
34 ~3.65)。また、尿中クロム濃度が 200 µg/L-年以上では肺癌による死亡リス

16) 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た作業員。

1 クのオッズ比が 6.9 (95%CI=2.6~18.2) であった。これらの結果は喫煙で
2 調整を行っても変化はみられなかった。

3 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
4 は閾値があることを示唆しているとしている (Birk et al. 2006) [172]。

5 6 c. スロバキア

7 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
8 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
9 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。

10 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
11 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
12 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
13 ループ(Exp0:クロムにばく露しされていないドルニークビン区民、Exp1:
14 クロムにばく露しされていないクロム鉄作業員、Exp2:クロムに直接ばく
15 露しされて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
16 土中及び大気中クロム濃度の解析も行った。

17 肺癌の相対リスク危険度(RR)は男性(RR=1.26(95%CI=1.13~1.32))
18 と女性(RR=0.67(95%CI=0.53~0.78))の間に有意な差がみられ、調査地
19 区にお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
20 肺癌発生率(79.2/100,000)はスロバキア一般市民(72.6/100,000)と近か
21 ったが、Exp1グループの肺癌発生率は112.5/100,000であり、Exp0グルー
22 プの1.42倍高かった。Exp2グループの肺癌発生率は320.1/100,000であ
23 り、Exp0グループの4.04倍高かった。肺癌発生率はクロム鉄産業に勤めて
24 いる対象者において有意に高く、クロムにばく露しされたヒトが肺癌を発症
25 した年齢は、クロムにばく露しされていないヒト(Exp0グループ)と比較
26 し5.5年早かった。クロムにばく露しされていないヒト(Exp0グループ)
27 の62%は喫煙者であり、喫煙者が肺癌を発症した年齢は非喫煙者に比べ3.4
28 年早かった(P=0.009)。喫煙は重要なリスク因子であり、クロムにばく露し
29 されていない対象者(Exp0グループ)において顕著にみられた。しかし、
30 クロム鉄作業員(Exp1及びExp2グループ)において喫煙による有意な影
31 響はみられなかった(Exp1:P=0.742、Exp2:P=0.809)。

32 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
33 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.
34 2005) [173]。

1 d. イタリア

2 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者
3 (116名は硬質めっき工場作業者、62名は光沢めっき工場作業者)を対象に、
4 死亡率について後向きコホート研究が行われた。

5 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
6 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
7 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者に発
8 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
9 体の肺癌による死亡は、硬質めっきの作業者のコホートで発生した(死亡数
10 3名、期待死亡数0.7名)としている(Franchini et al.1983) [174]。

11 e. メタアナリシス

12 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
13 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
14 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。

15 クロムにばく露されたヒトの間で、全ての死因を足した場合に、死亡数
16 の増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
17 かな差は、ほぼ肺癌の死亡率における差(SMR=141)に起因するものであ
18 った。しかし、信頼性のより高いがあり、喫煙要因を加味した調査を対象に
19 した場合の肺癌のSMRは112であった。胃癌のSMRは113であったが、
20 経済的地位を加味した調査では82であった。他の6つのがん(前立腺癌、
21 腎臓癌、中枢神経系癌、白血病、ホジキンリンパ腫等)に関しては、特筆す
22 べき調査結果は得られなかった。これら一連のメタアナリシス結果は、六価
23 クロムは弱い肺癌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
24 因にならないことを示している(Cole and Rodu 2005) [175]。

25
26
27 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
28 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
29 した。

30 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
31 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
32 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、
33 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
34 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
35 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
36 業、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

1 究の食道癌の場合（メタ SMR=1.49 (95%CI=1.06~2.09)）を除いて、より
2 高い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
3 かった。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
4 す潜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
5 上げ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
6 えないようである。小腸癌の報告に関する 3 つすべての調査において、リス
7 クは統計的有意に増加しなかった。

8 これらのメタアナリシスとシステムティックレビュー結果は、六価クロム
9 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
10 れていないことを示している (Gatto et al. 2010) [176]。

11
12 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
13 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
14 ナリシスにより調査した。

15 56 件のコホート及び症例対照研究報告（欧州、米国、アジア）から胃癌に
16 ついて 74 の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。
17 特定した研究は、クロム製造作業、クロムめっき作業、革細工作業、ポルト
18 ランドセメント作業、溶接作業等、六価クロムにばく露される職業と胃癌に
19 関する研究であった。胃癌について、すべての研究を含めた総括 RR は 1.27
20 (95%CI=1.18~1.38) であり、個々の RR の 70% が 1 より大きかった。ま
21 た、肺癌リスクの上昇を示した研究のみに絞った解析では、胃癌の総括 RR
22 は 1.41 (95%CI=1.18~1.69) とより高くなっていた。

23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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
28 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
29 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
30 al. 2015) [177]。

31
32 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
33 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
34 ばく露濃度は 43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均累積ばく露濃度は 0.134 $\text{mg}\cdot\text{yr CrO}_3/\text{m}^3$ 、雇用
35 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
36 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

1 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、
2 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
3 標を解析した。

4 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
5 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 $30 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$
6 ($16 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) の閾値の存在を否定した。わずかに適合性を示したモデ
7 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、
8 $0.5 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値（ばく露人種相互作用項なし）を示した。
9 最適モデルにおいて、最大 $\pm 0.4 \text{ mg-yr CrO}_3/\text{m}^3$ の累積ばく露閾値は除外さ
10 れた。

11 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
12 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
13 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
14 露パラダイムの使用が支持された (Park and Stayner 2006) [178]。

15 f. レビュー

16 クロムに関する疫学及びリスク評価研究では、米国労働安全衛生庁
17 (OSHA) が設定した許容濃度の $52 \mu\text{g}/\text{m}^3$ より低い濃度で、肺癌による死亡
18 の生涯リスクが最大 25%になると報告している。米国労働安全衛生庁
19 (OSHA) は 2006 年に許容濃度をそれまでの 10 分の 1 である $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に引
20 き下げたが、依然としてばく露作業員 1,000 人あたり 10~45 人の過剰死亡
21 が起こり得る。様々な細胞が六価クロムにより遺伝毒性的損傷を受けること
22 がわかっており、肺癌以外にも鼻腔癌のリスクも有意に増加している。クロ
23 ム酸作業員では扁平上皮癌が最も多い肺癌のタイプであるが、多発性腫瘍も
24 みられており、感受性に個人差があると考えられる。肺癌がみられたクロ
25 ム酸作業員の大半は喫煙者であった。しかし、喫煙は肺内のクロム蓄積に影響
26 せず、クロム酸ばく露によるがんは喫煙とは関係性が低いと考えられる
27 (Salnikow and Zhitkovich 2008) [60]。
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 (Borneff ら (1968)) においては、投与群の胃腫瘍は
4 対照群と比較して有意に増加した。また、限られた投与期間でのがん研究に
5 おいて、飲料水中の六価クロムと紫外線の同時ばく露はマウスに皮膚腫瘍を
6 もたらした。中国遼寧省錦州市で発生した地下水汚染によって、飲料水中の
7 六価クロムにばく露されたヒトに関する入手可能な唯一のがん研究
8 (Zhang and Li 1987、Zhang and Li 1997、他) は、胃腫瘍の有意な増加を
9 示した。さらに、職業性ばく露のメタアナリシスは胃癌がん 松井先生修正 の
10 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、メカニ
11 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、六
12 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ら
13 れる (Sedman et al. 2006) [179]。

14 15 g. 肺癌の MOA 分析

16 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
17 おり、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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 データ及び機構作用機序データ (mechanistic data) を評価して、六価クロ
24 ム誘発肺癌の MOA 分析を行った。

25 *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、
26 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
27 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。
28 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
29 (bifurcations of the lung) における微粒子クロムの堆積及び蓄積を伴う
30 MOA を支持している。細胞内に入ると、六価クロムの還元は酸化ストレス
31 及び三価クロムとのリガンドクロム配位子の形成をもたらす。その結果とし
32 てタンパク質および DNA 損傷は、組織の刺激、炎症及び細胞傷害をもたら
33 す。これらの影響は、細胞増殖の増加と同時に、DNA 配列及び/又は腫瘍形
34 成につながるメチル化状態の変化をもたらす。この MOA は、高濃度の職業
35 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際の非線
36 形アプローチの使用を支持している (Proctor et al. 2014) [180]。

1
2 ②その他

3 a. 喘息

4 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
5 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
6 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
7 トを受け、クロム塩への反応を調べた。

8 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
9 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
10 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)
11 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
12 1名が2相性喘息反応を示した。

13 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
14 る(Fernandez-Nieto et al. 2006) [181]。

15
16 b. DNA 損傷

17 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
18 されているため、なめし工場近くの住民100名と、なめし工場から離れてい
19 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
20 アルデヒド(MDA)、GSH及びSOD)とDNA損傷の評価をするため、横
21 断的研究を実施した。

22 クロムにばく露されたグループは、血中総クロム濃度、SOD活性、MDA
23 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
24 < 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 にばく露されたグループの方が有意に高かった($P < 0.05$)。ばく露され
30 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
31 管系疾患、皮膚系疾患の順に高かった。

32 結論として、三価クロムにばく露されている住民は健康障害をもたらす
33 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
34 く露の影響を受けやすい(Khan et al. 2012) [182]。

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

2 ~~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~~
3 ~~その他の影響指標との関連が調査されている。~~

4 ~~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~~
5 ~~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~~
6 ~~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~~
7 ~~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~~
8 ~~明白であり、胃腸でのがんとの関連を示す報告もある。~~

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】**

別途資料2-2に整理しております。

14 **【事務局より】**

15 前回の、3月8日のワーキンググループでのご指摘を踏まえ、健康影響に基づく指標値
を算出している知見が記載されていることがわかるタイトルに変更いたしました。また、
国際機関の記載の順番を変更いたしました。

また、「(1) WHO①WHO 飲料水水質ガイドライン」については、2017年に第4版の
更新版が公表されていまして、それに伴い、更に修正いたしました。(網掛け部分)

16 **IV. 国際機関等の評価及び健康影響に基づく指標値を算出した知見**

17 **1. 国際機関等の評価**

18 **(1) 世界保健機関 (WHO)**

19 **①WHO 飲料水水質ガイドライン**

20 2011年に公表された飲料水水質ガイドライン第4版(2017年に更新)に
21 おいて、飲料水中の総クロムに関して、暫定ガイドライン値として0.05 mg/L
22 が提示されている。このガイドライン値は毒性学上のデータベースに不確実性
23 があるため、暫定とするとされている。ガイドライン値導出の根拠は、
24 「NOAELの根拠とし得る適切な毒性研究が見当たらない。1958年に初めて
25 提示されたガイドライン値は健康上の懸念に基づくもので、六価クロムについ
26 てであったが、六価クロムのみを分析することが難しいため、のちに総クロム
27 に関するガイドライン値に変更された。」とされている。
28

1 また、クロムについて以下のように記載されている。

2 「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
3 究においては、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
4 は吸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
5 で発が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
6 価クロムに還元されるので、低用量では用量-反応関係が非線形であるという
7 証拠がある。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
8 癌との関連性が証明されている。IARCでは、六価クロムをグループ1（ヒト
9 に対して発がん性のある物質）に、三価クロムをグループ3（ヒトに対して発
10 がん性による分類ができない物質）に分類している。六価クロム化合物は各種
11 の *in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性試験で陽性を示すが、三価クロム化合物
12 は陽性を示さない」（WHO 2011、2017）[5-7]。

13

14 ②国際化学物質安全性計画（IPCS）

15 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
16 おいて雌マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)を飲水投与してみられ
17 た十二指腸のびまん性上皮過形成から BMDL₁₀ 0.094 mg/kg 体重/日を算出し、
18 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。

19 発がん影響については、NTP（2008）において重クロム酸ナトリウム二水
20 和物(VI)を飲水投与したマウス及びラットに良性及び悪性腫瘍の発生頻度の
21 増加が認められたが、この知見と、ヒトが六価クロム化合物に経口ばく露され
22 た場合の発がんリスクとの関連は不確実性が高いとしている（IPCS 2013）[3]。

23

24

25 （2）-1- 国際がん研究機関（IARC）

26 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
27 いる。職業ばく露の疫学研究の結果から、六価クロム化合物は肺癌がん
28 修正を引き起こすとし、六価クロムばく露と鼻及び副鼻腔でのがんに関連があ
29 り、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いる。

30 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。

31 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
32 ある：carcinogenic to humans）に分類している（IARC 2012）[4]。

33

34 （3）-2- FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）

35 評価書なし。

36

~~3. 世界保健機関 (WHO)~~

~~(1) WHO 飲料水水質ガイドライン~~

~~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。」とされている。~~

~~また、クロムについて以下のように記載されている。~~

~~「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。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 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」
(WHO 2011)。~~

~~(2) 国際化学物質安全性計画 (IPCS)~~

~~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)において雌マウスに重クロム酸ナトリウム二水和物(VI)(SDD)を飲水投与して見られた十二指腸のびまん性上皮過形成からBMDL₁₀0.094 mg/kg体重/日を算出し、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。~~

~~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実性が高いとしている (IPCS 2013)。~~

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

~~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(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~~

1 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
2 クについての情報を提供している (EPA 1998a, 1998b) [8, 9]。

3
4 (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	NOAEL : 25 mg/L	300*2	3*3	3×10 ⁻³
ラット 1 年間飲水 投与試験 (Mackenzie et al.1958)	(クロム酸カリウムとして) (換算値 : 2.5 mg/kg 体重/日)			mg/kg 体 重/日
LOAEL : なし				

5 *1 飲水量を 0.1 L/kg 体重/日 (報告値) として換算。

6 *2 10 (種差) ×10 (個体差) ×3 (ばく露期間が生涯より短いため)

7 *3 Zhang & Li (1987) で報告された懸念に対して。

8
9 (2) ②発がん性

10 ①a. 発がん性分類

11 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
12 ープ A (既知のヒト発がん物質 : known human carcinogen) と分類されて
13 いる。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
14 されている。

15 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
16 由に基づいて、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。

17
18 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
19 や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
20 には、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、
21 三価クロ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
22 では六価クロムのみに発がん性が認められていることから、六価クロムの
23 みがヒト発がん物質に分類されるべきであると結論された。

24 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
25 している。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
26 胸膜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
27 肉腫を引き起こしている。

28 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
29 る。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

1 還元される時、酸化により突然変異を起こす DNA 損傷を発生させること
2 が原因なのかもしれない。

3 4 ②b. 経口ばく露によるリスク

5 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
6 物の経口発がん性は評価できないとしている。

7 8 (5) ~~5.~~ 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR)

9 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)
10 を設定している。NTP (2008) において雌マウスに 重クロム酸ナトリウム二水
11 和物(VI)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
12 BMDL₁₀ 0.09 mg/kg 体重/日を算出し、不確実係数 100 を適用して MRL を
13 0.0009 mg/kg 体重/日としている (ATSDR 2012) [2]。

14 15 (6) ~~6.~~ 欧州食品安全機関 (EFSA)

16 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
17 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
18 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
19 クロムを全て六価クロムと仮定し評価を行った。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 (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 BMDL₁₀ 0.11
25 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
26 ウスの小腸腺腫/腺癌の BMDL₁₀ 1.0 mg Cr(VI)/kg 体重/日、また、血液への影響
27 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 BMDL₀₅
28 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
29 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
30 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~
31 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
32 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、
33 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、
34 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。

1 なお、三価クロムに関して、NTP（2010）のピコリン酸クロム一水和物
2 (III)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
3 の他の有害影響がみられなかったことから、最高用量の 286 mg/kg 体重/日を
4 NOAELとした。生殖への影響について、三価クロムを投与したいくつかの試験
5 において、方法論に欠点はあるが 30 mg/kg 体重/日前後の用量で生殖及び発達
6 毒性がみられたが、NTP（2010）では3か月間の投与でも生殖器重量、精子パ
7 ラメータ及び性周期に影響がみられなかった。以上から、CONTAM パネルは、
8 NOAELの286 mg/kg 体重/日に、不確実係数として種差及び個体差の100に、
9 生殖及び発達毒性の十分なデータがないことの不確実性として10を加えた
10 1,000を適用し、TDIを300 µg Cr(III)/kg 体重/日としている（EFSA 2014）[1]。

11 12 (7) 7-1 厚生労働省

13 「水質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
14 活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。

15 「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
16 ロム(VI)はグループ1に分類されている（IARC 1990）[183]。金属クロムとク
17 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
18 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
19 （IARC 1990）[183]。1958年のWHOのInternational Standard for Drinking
20 Waterで六価クロムの健康影響に基づく最大耐容濃度（Maximum allowable
21 concentration）として、0.05 mg/Lが提案された。前回の評価及びWHO（1996）
22 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
23 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
24 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。
25 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
26 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
27 れている。

28 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。」

29 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
30 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
31 妥当であるとしている（厚生労働省 2003b）[184]。

32 **【松井先生コメント】**

（23行目、肺がんの記載について）

他は肺癌です。医学会用語辞典は「肺癌」です。

どちらでも良いとは思いますが統一しては？

【事務局より】

かぎカッコ（「」）の中は参照文献「水質基準の見直しにおける検討概要」から引用している部分ですので、参照文献に記載されているとおり、記載しています。

1
2
3 **2-8. 健康影響に基づく指標値を算出した知見その他の評価に関する知見**

4 **(1) 動物実験 (NTP (2008)) を用いた知見評価**

5 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
6 ている。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
7 /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
8 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
9 変換した。

10 ヒト投与量 (HED) = (動物体重 (0.05 kg) /ヒト体重 (70 kg))^{0.25} × 動物投
11 与量の計算式から、 10^{-6} 発がんリスクでのヒト投与量は $1.91\sim 2.83\times 10^{-6}$ mg
12 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)
13 ⁻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)/
14 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
15 た (Stern 2010) [59]。

16
17 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 低用
18 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
19 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
20 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、
21 各投与群の十二指腸あたりの六価クロム濃度 (Kirman ら (2012)、Thompson
22 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
23 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、
24 Dichotomous-hill) の $BMDL_{10}$ の平均値 1.39 mg/kg 十二指腸を RfD 算出のため
25 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
26 POD に換算し (0.31 mg/kg 体重/日)、UF100 (種差 10、個体差 10) で除し、
27 RfD 0.0031 mg/kg 体重/日を算出した (Haney 2015) [185]。

28
29 **<PBPK モデルを使用した知見評価>**

30 Thompson ら (2014) は、NTP (2008) の用量反応データセットから、小腸
31 傷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

1 Reference Dose : RfD) を導出している。

2 はじめに、マウスの PBPK モデル (Kirman et al. 2012) を用いて小腸組織
3 (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
4 引き起こさない BMDL₀₅ を 0.84 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日
5 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
6 (pharmacodynamics) の不確実係数 (UF) として 3 を適用し、ヒトの PBPK
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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/
13 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
14 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
15 Cr(VI)/L となる (Thompson et al. 2014) [186]。

16
17 また、Thompson ら (2017a) は、改良された PBPK モデル (Kirman ら 2017)
18 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
19 導出している。

20 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
21 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
22 mg Cr(VI)/kg 小腸 (SI : small intestine) /日とした。この値をマウスからヒト
23 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
24 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
25 の値に、個体差の UF として、toxicodynamic factor の 3、toxicokinetic factor
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 (Thompson et al. 2017a) [187]。

33 (2) 疫学研究 (職業ばく露 (吸入)) を用いた知見評価

34 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
35 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
36 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

1 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
2 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
3 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
4 使用して補助的な評価を行った。

5 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
6 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
7 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
8 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)
9 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
10 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
11 め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
12 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
13 頼に足りるものであり、これに対応する 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} の過剰発がん生涯リス
14 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)
15 [188]。

16
17 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
18 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
19 発がん性評価を行った。慢性吸入参照値(chronic inhalation reference value)
20 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)、
21 Luippold ら(2003))、メリーランド州ボルチモアのコホート(Park ら(2004)、
22 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
23 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
24 州キャッスルヘイン)のコホート(Applied Epidemiology(2002)、Birk ら(2006))
25 を検討した。

26 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
27 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
28 ける累積ばく露量($0.195 \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3 \text{ yr}$)を慢性吸入参照値算出のPODとし
29 た。 $0.195 \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3 \text{ yr}$ をこのコホートの平均ばく露期間である9.8年で除
30 した $19.9 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ をPOD_{oc}(職業平均大気中濃度: average occupational
31 air concentration)とし、この値を一般集団に適用したPOD_{HEC}(human
32 equivalent concentration)を $7.1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ とした。UF₃₀(個体差: 10、デ
33 ータベースの検出力等の不確実性: 3)で除した $0.2366 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ($0.24 \mu\text{g}$
34 $\text{Cr(VI)}/\text{m}^3$ (有効数字2桁))を慢性吸入参照値とした(Haney et al. 2012)[189]。
35

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
<u>IC-PC</u>	<u>Ion chromatography with post-column derivatization</u> : イオンクロマトグラフ-ポストカラム法
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
<u>LPSLSP</u>	<u>Lipopolysaccharide</u> : 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 : ユニッ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. WHO: (World Health Organization). Guidelines for Drinking-water
19 Quality. Fourth edition - Incorporating the first addendum. 2017
20 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/97892415499](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf?sequence=1)
21 50-eng.pdf?sequence=1) (2018年4月10日時点) .
- 22 8. EPA: Toxicological Review of Hexavalent Chromium (CAS No. 18540-
23 29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk
24 Information System (IRIS). 1998a
- 25 9. EPA: Integrated Risk Information System (IRIS). Chromium (VI)
26 (CASRN 18540-29-9), Reference dose for chronic oral exposure (RfD);
27 Carcinogenicity assessment for lifetime exposure. 1998b
- 28 10. ICSC: (International Chemical Safety Cards). 国際化学物質安全性カー
29 ド.
- 30 11. 化学大辞典: 東京化学同人. 1989
- 31 12. Merck Index: The Merck Index fifteenth edition, Merck & Co. Inc.
32 Whitehouse Station, NJ. 2013
- 33 13. 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
34 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
35 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H15/H15F19001000101.html>) (2018
36 年2月27日時点) .

- 1 14. 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
2 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.
3 2014a
4 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H12/H12F03601000015.html>) (2018
5 年 2 月 27 日時点) .
- 6 15. 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
7 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
8 号. 2014b
9 (<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H09/H09F03601000014.html>) (2018
10 年 2 月 27 日時点) .
- 11 16. 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
12 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
13 号) . 2014c
14 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-
15 Shokuhinanzendu/0000069713.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11130500-Shokuhinanzendu/0000069713.pdf)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 16 17. EPA: (Environmental Protection Agency). National Primary Drinking
17 Water Regulations. 2017
18 ([https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-
19 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
- 20 18. EU: (European Union). Commission Directive 2003/40/EC of 16 May
21 2003 establishing the list, concentration limits and labelling
22 requirements for the constituents of natural mineral waters and the
23 conditions for using ozone-enriched air for the treatment of natural
24 mineral waters and spring waters. 2003
25 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-
26 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
27 月 27 日時点) .
- 28 19. EU: (European Union). Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998
29 on the quality of water intended for human consumption. Official
30 Journal of the European Communities. Amended by 2015. 1998
31 ([http://eur-lex.europa.eu/legal-
32 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))
33 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 34 20. Codex: (Codex Alimentarius Commission). Codex standard for natural
35 mineral waters. Codex Standard 108-1981. Adopted 1981. Amendment
36 2001, 2011. 2011

- 1 (www.fao.org/input/download/standards/223/CXS_108e.pdf) (2018 年
2 2月27日時点) .
- 3 21. 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
4 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
5 日厚生労働省告示第87号. 2017a
6 ([http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-
7 Kenkoukyoku/0000045881.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000045881.pdf)).
- 8 22. 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
- 9 23. 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
10 析法. 2002
- 11 24. EPA: Method 218.6: Determination of Dissolved Hexavalent
12 Chromium in Drinking Water, Groundwater, and Industrial
13 Wastewater Effluents by Ion Chromatography, Rev. 3.3. 1994
- 14 25. EPA: METHOD 218.7: DETERMINATION OF HEXAVALENT
15 CHROMIUM IN DRINKING WATER BY ION CHROMATOGRAPHY
16 WITH POST-COLUMN DERIVATIZATION AND UV-VISIBLE
17 SPECTROSCOPIC DETECTION. 2011
- 18 26. 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
19 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
20 2013; 82: 2-15
- 21 27. 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
22 果(確報). 2008
- 23 28. 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
24 ク初期評価等(第10次とりまとめ)6価クロム化合物. 2012
- 25 29. Imanaka S and Hayashi H: Behavior of hexavalent chromium in the
26 water supply system by IC-ICP-MS method. Water Science and
27 Technology: Water Supply 2013; 13: 96-103
- 28 30. Lindsay D R, Farley K J, and Carbonaro R F: Oxidation of Cr(III) to
29 Cr(VI) during chlorination of drinking water. J Environ Monit 2012;
30 14: 1789-1797
- 31 31. 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
32 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
- 33 32. Sumida T, Ikenoue T, Hamada K, Sabarudin A, Oshima M, and
34 Motomizu S: On-line preconcentration using dual mini-columns for the
35 speciation of chromium(III) and chromium(VI) and its application to
36 water samples as studied by inductively coupled plasma-atomic

- 1 emission spectrometry. *Talanta* 2005; 68: 388-393
- 2 33. 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
3 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
4 門 2007: 574-575
- 5 34. Sutton H: Chromium-6 in U.S. Tap Water. 2010
- 6 35. Catalani S, Fostinelli J, Gilberti M E, and Apostoli P: Application of a
7 metal free high performance liquid chromatography with inductively
8 coupled plasma mass spectrometry (HPLC-ICP-MS) for the
9 determination of chromium species in drinking and tap water.
10 *International Journal of Mass Spectrometry* 2015; 387: 31-37
- 11 36. Kaprara E, Kazakis N, Simeonidis K, Coles S, Zouboulis A I, Samaras
12 P, et al.: Occurrence of Cr(VI) in drinking water of Greece and relation
13 to the geological background. *Journal of Hazardous Materials* 2015;
14 281: 2-11
- 15 37. 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
16 回答 (平成 15 年 4 月 21 日水質管理専門委員会) . 2003a
17 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0428-7d.html>) (2018 年 2 月 27
18 日時点) .
- 19 38. (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
20 道統計水質分布表 (給水栓水) 最高値
21 (<http://www.jwwa.or.jp/mizu/pdf/2015-b-03Kyu-01max.pdf>) (2018 年 2
22 月 27 日時点) .
- 23 39. 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.
24 2017b
25 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183130.html>) (2018 年 2 月 27
26 日時点) .
- 27 40. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 林恭子, 小澤蘭, 滝澤和宏, 穉山浩.: ミネラルウォ
28 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*
29 2017a; 58: 275-280
- 30 41. Marcinkowska M, Komorowicz I, and Baralkiewicz D: New procedure
31 for multielemental speciation analysis of five toxic species: As(III),
32 As(V), Cr(VI), Sb(III) and Sb(V) in drinking water samples by advanced
33 hyphenated technique HPLC/ICP-DRC-MS. *Anal Chim Acta* 2016;
34 920: 102-111
- 35 42. 片岡洋平, 渡邊敬浩, 松田りえ子, 林智子, 穉山浩, 手島玲子.: ミネラル
36 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*

- 1 学雑誌 2017b; 58: 59-64
- 2 43. 松井 佳彦, 浅見 真理, 伊藤 禎彦, 広瀬 明彦, 平田 睦子, 西村 哲治,
3 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
4 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
5 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
6 総合研究事業. 2013
- 7 44. Sykuła-Zajac A and Pawlak A: Chromium in food products.
8 *Biotechnology and Food Sciences* 2012; 76: 27-34
- 9 45. Mandiwana K L, Panichev N, and Panicheva S: Determination of
10 chromium(VI) in black, green and herbal teas. *Food Chemistry* 2011;
11 129: 1839-1843
- 12 46. Kovács R, Béni Á, Karosi R, Sógor C, and Posta J: Investigation of
13 chromium content in foodstuffs and nutrition supplements by GFAAS
14 and determination of changing Cr(III) to Cr(VI) during baking and
15 toasting bread. *Food Chemistry* 2007; 105: 1209-1213
- 16 47. Novotnik B Z T, Scancar J and Milacic R.: Chromate in food samples:
17 an artefact of wrongly applied analytical methodology? *Journal of*
18 *Analytical Atomic Spectrometry* 2013; 28: 558-566
- 19 48. Aung N N, Yoshinaga J, and Takahashi J I: Dietary intake of toxic and
20 essential trace elements by the children and parents living in Tokyo
21 Metropolitan Area, Japan. *Food Addit Contam* 2006; 23: 883-894
- 22 49. 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
- 23 50. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Kirman C R, and
24 Harris M A: Assessment of the mode of action underlying development
25 of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent
26 chromium and relevance to humans. *Crit Rev Toxicol* 2013; 43: 244-274
- 27 51. Sun H, Brocato J, and Costa M: Oral Chromium Exposure and Toxicity.
28 *Curr Environ Health Rep* 2015; 2: 295-303
- 29 52. Kerger B D, Paustenbach D J, Corbett G E, and Finley B L: Absorption
30 and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans
31 following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl*
32 *Pharmacol* 1996; 141: 145-158
- 33 53. De Flora S, Camoirano A, Micale R T, La Maestra S, Savarino V,
34 Zentilin P, et al.: Reduction of hexavalent chromium by fasted and fed
35 human gastric fluid. I. Chemical reduction and mitigation of
36 mutagenicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 306: 113-119

- 1 54. Donaldson R M, Jr. and Barreras R F: Intestinal absorption of trace
2 quantities of chromium. *J Lab Clin Med* 1966; 68: 484-493
- 3 55. De Flora S, Petruzzelli S, Camoirano A, Bennicelli C, Romano M, Rindi
4 M, et al.: Pulmonary metabolism of mutagens and its relationship with
5 lung cancer and smoking habits. *Cancer Res* 1987; 47: 4740-4745
- 6 56. De Flora S, Camoirano A, Bagnasco M, Bennicelli C, Corbett G E, and
7 Kerger B D: Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in
8 human body compartments as a mechanism for attenuating its
9 potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* 1997; 18: 531-
10 537
- 11 57. Suzuki Y and Fukuda K: Reduction of hexavalent chromium by
12 ascorbic acid and glutathione with special reference to the rat lung.
13 *Arch Toxicol* 1990; 64: 169-176
- 14 58. Stout M D, Herbert R A, Kissling G E, Collins B J, Travlos G S, Witt K
15 L, et al.: Hexavalent Chromium Is Carcinogenic to F344/N Rats and
16 B6C3F1 Mice after Chronic Oral Exposure. *Environmental Health*
17 *Perspectives* 2009; 117: 716-722
- 18 59. Stern A H: A quantitative assessment of the carcinogenicity of
19 hexavalent chromium by the oral route and its relevance to human
20 exposure. *Environ Res* 2010; 110: 798-807
- 21 60. Salnikow K and Zhitkovich A: Genetic and Epigenetic Mechanisms in
22 Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and
23 Chromium. *Chemical research in toxicology* 2008; 21: 28-44
- 24 61. Collins B J, Stout M D, Levine K E, Kissling G E, Melnick R L, Fennell
25 T R, et al.: Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly
26 higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium
27 following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1
28 mice. *Toxicol Sci* 2010; 118: 368-379
- 29 62. Witt K L, Stout M D, Herbert R A, Travlos G S, Kissling G E, Collins B
30 J, et al.: Mechanistic insights from the NTP studies of chromium.
31 *Toxicol Pathol* 2013; 41: 326-342
- 32 63. Rankov J T A, Negrea, P and Steliac S,: POTASSIUM DICHROMATE
33 EXPOSURE CONSEQUENCES ON CHROMIUM LEVEL IN RATS
34 GENITAL ORGANS AND SEXUAL ACCESSORY GLANDS. TWO
35 GENERATION STUDY. *Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte*
36 *Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara* 2010: 128-133

- 1 64. Gouille J P, Saussereau E, Grosjean J, Doche C, Mahieu L, Thouret J
2 M, et al.: Accidental potassium dichromate poisoning. Toxicokinetics of
3 chromium by ICP-MS-CRC in biological fluids and in hair. *Forensic Sci*
4 *Int* 2012; 217: e8-12
- 5 65. Danielsson B R G, Hassoun E, and Dencker L: Embryotoxicity of
6 chromium: distribution in pregnant mice and effects on embryonic cells
7 in vitro. . *Arch Toxicol* 1982; 51: 233-245
- 8 66. Casey C E and Hambidge K M: Chromium in human milk from
9 American mothers. *Br J Nutr* 1984; 52: 73-77
- 10 67. Nickens K P, Patierno S R, and Ceryak S: Chromium genotoxicity: A
11 double-edged sword. *Chem Biol Interact* 2010; 188: 276-288
- 12 68. Zhitkovich A: Chromium in drinking water: sources, metabolism, and
13 cancer risks. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 1617-1629
- 14 69. Vincent J: *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*. Elsevier
15 2007
- 16 70. O'Flaherty E J: A physiologically based model of chromium kinetics in
17 the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 54-64
- 18 71. Mertz W: Chromium occurrence and function in biological systems.
19 *Physiol Rev* 1969; 49: 163-239
- 20 72. Kirman C R, Hays S M, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C
21 M, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for rats and
22 mice orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2012; 200: 45-64
- 23 73. Kirman C R, Aylward L L, Suh M, Harris M A, Thompson C M, Haws
24 L C, et al.: Physiologically based pharmacokinetic model for humans
25 orally exposed to chromium. *Chem Biol Interact* 2013; 204: 13-27
- 26 74. Kirman C R, Suh M, Proctor D M, and Hays S M: Improved
27 physiologically based pharmacokinetic model for oral exposures to
28 chromium in mice, rats, and humans to address temporal variation and
29 sensitive populations. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 325: 9-17
- 30 75. Proctor D M, Suh M, Aylward L L, Kirman C R, Harris M A, Thompson
31 C M, et al.: Hexavalent chromium reduction kinetics in rodent stomach
32 contents. *Chemosphere* 2012; 89: 487-493
- 33 76. NTP: (National Toxicology Program). Final report on the reproductive
34 toxicity of potassium dichromate(hexavalent) (CAS No. 7778-50-
35 9)administered in diet to BALB/c mice. . 1996a
- 36 77. NTP: (National Toxicology Program).Final report. Potassium

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

- 1 No.7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water
2 studies) 2008
- 3 88. Borneff J, Engelhardt K, Griem W, Kunte H, and Reichert J:
4 Carcinogenic substances in water and soils. 22. Drinking trial on mice
5 with 3,4-benzpyrene and potassium chromate. Arch. Hyg., Berlin 1968;
6 152: 45-53
- 7 89. Acharya S, Mehta K, Krishnan S, and Rao C V: A subtoxic interactive
8 toxicity study of ethanol and chromium in male Wistar rats. Alcohol
9 2001; 23: 99-108
- 10 90. Mackenzie R D, Byerrum R U, Decker C F, Hoppert C A, and Langham
11 R F: Chronic toxicity studies. II. Hexavalent and trivalent chromium
12 administered in drinking water to rats. AMA Arch Ind Health 1958; 18:
13 232-234
- 14 91. Costa M and Klein C B: Toxicity and carcinogenicity of chromium
15 compounds in humans. Crit Rev Toxicol 2006; 36: 155-163
- 16 92. Wang X, Mandal A K, Saito H, Pulliam J F, Lee E Y, Ke Z J, et al.:
17 Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a
18 mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential
19 mechanism is ROS-mediated Wnt/beta-catenin signaling pathway.
20 Toxicol Appl Pharmacol 2012; 262: 11-21
- 21 93. Ivankovic S and Preussman R: Absence of toxic and carcinogenic effects
22 after administration of high doses of chromic oxide pigment in subacute
23 and long-term feeding experiments in rats. Food Cosmet Toxicol 1975;
24 13: 347-351
- 25 94. Elbetieha A and Al-Hamood M H: Long-term exposure of male and
26 female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect
27 on fertility. Toxicology 1997; 116: 39-47
- 28 95. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryo- and fetotoxicity of
29 chromium in pregestationally exposed mice. Bull Environ Contam
30 Toxicol 1996a; 57: 327-334
- 31 96. Trivedi B, Saxena D K, Murthy R C, and Chandra S V: Embryotoxicity
32 and fetotoxicity of orally administered hexavalent chromium in mice.
33 Reprod Toxicol 1989; 3: 275-278
- 34 97. Junaid M, Murthy R C, and Saxena D K: Embryotoxicity of orally
35 administered chromium in mice: exposure during the period of
36 organogenesis. Toxicol Lett 1996b; 84: 143-148

- 1 98. Al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bataineh H: Sexual maturation and
2 fertility of male and female mice exposed prenatally and postnatally to
3 trivalent and hexavalent chromium compounds. *Reprod Fertil Dev*
4 1998; 10: 179-183
- 5 99. NTP: (National Toxicology Program).Final report on the reproductive
6 toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9)administered in
7 diet to BALB/c mice. . 1997
- 8 100. Bataineh H, al-Hamood M H, Elbetieha A, and Bani Hani I: Effect of
9 long-term ingestion of chromium compounds on aggression, sex
10 behavior and fertility in adult male rat. *Drug Chem Toxicol* 1997; 20:
11 133-149
- 12 101. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Chromium induced
13 teratogenicity in female rat. *Toxicol Lett* 1996; 89: 207-213
- 14 102. Kanojia R K, Junaid M, and Murthy R C: Embryo and fetotoxicity of
15 hexavalent chromium: a long-term study. *Toxicol Lett* 1998; 95: 165-
16 172
- 17 103. Sivakumar K K, Stanley J A, Arosh J A, Pepling M E, Burghardt R C,
18 and Banu S K: Prenatal exposure to chromium induces early
19 reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and
20 advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring. *Dev Biol* 2014;
21 388: 22-34
- 22 104. Banu S K, Stanley J A, Sivakumar K K, Arosh J A, Barhoumi R, and
23 Burghardt R C: Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase
24 (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest
25 breakdown and follicle development in rats. *Biol Reprod* 2015; 92: 67
- 26 105. Murthy R C, Junaid M, and Saxena D K: Ovarian dysfunction in mice
27 following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 1996; 89: 147-154
- 28 106. Zahid Z R, Al - Hakkak Z S, Kadhim A H H, Elias E A, and Al -
29 Jumaily I S: Comparative effects of trivalent and hexavalent chromium
30 on spermatogenesis of the mouse. *Toxicological & Environmental*
31 *Chemistry* 1990; 25: 131-136
- 32 107. Chowdhury A R: Spermatogenic and steroidogenic impairment after
33 chromium treatment in rats. *Indian J Exp Biol* 1995; 33: 480-484
- 34 108. Banu S K, Samuel J B, Arosh J A, Burghardt R C, and Arulldhas M M:
35 Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by
36 impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary

- 1 hormone synthesis in developing Wistar rats. *Toxicology and Applied*
2 *Pharmacology* 2008; 232: 180-189
- 3 109. Samuel J B, Stanley J A, Roopha D P, Vengatesh G, Anbalagan J, Banu
4 S K, et al.: Lactational hexavalent chromium exposure-induced
5 oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and
6 impaired gonadotropin levels. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30: 91-101
- 7 110. Stanley J A, Sivakumar K K, Nithy T K, Arosh J A, Hoyer P B,
8 Burghardt R C, et al.: Postnatal exposure to chromium through
9 mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through
10 increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes. *Free*
11 *Radic Biol Med* 2013; 61: 179-196
- 12 111. De Lucca R C, Dutrey P L, Villarino M E, and Ubios A M: Effect of
13 different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and
14 tooth eruption in juvenile Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 2009; 61: 347-
15 352
- 16 112. Yousef M I, El-Demerdash F M, Kamil K I, and Elaswad F A:
17 Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in
18 reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male
19 rabbits. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 322-328
- 20 113. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Hasan G C, Govindarajulu
21 P, and Akbarsha M A: Microcanalization in the epididymis to overcome
22 ductal obstruction caused by chronic exposure to chromium - a study
23 in the mature bonnet monkey (*Macaca radiata* Geoffroy). *Reproduction*
24 2004; 128: 127-137
- 25 114. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekar P, Vengatesh G, Chandrahasan
26 G, Govindarajulu P, et al.: Chronic chromium exposure-induced
27 changes in testicular histoarchitecture are associated with oxidative
28 stress: study in a non-human primate (*Macaca radiata* Geoffroy). *Hum*
29 *Reprod* 2005; 20: 2801-2813
- 30 115. Aruldhas M M, Subramanian S, Sekhar P, Vengatesh G, Govindarajulu
31 P, and Akbarsha M A: In vivo spermatotoxic effect of chromium as
32 reflected in the epididymal epithelial principal cells, basal cells, and
33 intraepithelial macrophages of a nonhuman primate (*Macaca radiata*
34 Geoffroy). *Fertil Steril* 2006; 86: 1097-1105
- 35 116. Subramanian S, Rajendiran G, Sekhar P, Gowri C, Govindarajulu P,
36 and Aruldhas M M: Reproductive toxicity of chromium in adult bonnet

- 1 monkeys (*Macaca radiata* Geoffrey). Reversible oxidative stress in the
2 semen. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215: 237-249
- 3 117. Snyder C A and Valle C D: Immune function assays as indicators of
4 chromate exposure. *Environ Health Perspect* 1991; 92: 83-86
- 5 118. Thompson C M, Fedorov Y, Brown D D, Suh M, Proctor D M, Kuriakose
6 L, et al.: Assessment of Cr(VI)-induced cytotoxicity and genotoxicity
7 using high content analysis. *PLoS One* 2012c; 7: e42720
- 8 119. De Flora S, D'Agostini F, Balansky R, Micale R, Baluce B, and Izzotti
9 A: Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells
10 of mice receiving chromium(VI) with the drinking water. *Mutat Res*
11 2008; 659: 60-67
- 12 120. Ma F, Zhang Z, Jiang J, and Hu J: Chromium (VI) potentiates the DNA
13 adducts (O6-methylguanine) formation of N-nitrosodimethylamine in
14 rat: Implication on carcinogenic risk. *Chemosphere* 2015; 139: 256-259
- 15 121. Abreu P L, Ferreira L M, Alpoim M C, and Urbano A M: Impact of
16 hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic
17 changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced
18 lung cancer. *Biomaterials* 2014; 27: 409-443
- 19 122. McCarroll N, Keshava N, Chen J, Akerman G, Kligerman A, and Rinde
20 E: An evaluation of the mode of action framework for mutagenic
21 carcinogens case study II: chromium (VI). *Environ Mol Mutagen* 2010;
22 51: 89-111
- 23 123. Thompson C M, Bichteler A, Rager J E, Suh M, Proctor D M, Haws L
24 C, et al.: Comparison of in vivo genotoxic and carcinogenic potency to
25 augment mode of action analysis: Case study with hexavalent
26 chromium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental*
27 *Mutagenesis* 2016b; 800–801: 28-34
- 28 124. Rager J E, Ring C L, Fry R C, Suh M, Proctor D M, Haws L C, et al.:
29 High-Throughput Screening Data Interpretation in the Context of In
30 Vivo Transcriptomic Responses to Oral Cr(VI) Exposure. *Toxicological*
31 *Sciences* 2017; 158: 199-212
- 32 125. Thompson C M, Proctor D M, Haws L C, Hebert C D, Grimes S D,
33 Shertzer H G, et al.: Investigation of the mode of action underlying the
34 tumorigenic response induced in B6C3F1 mice exposed orally to
35 hexavalent chromium. *Toxicol Sci* 2011; 123: 58-70
- 36 126. O'Brien T J, Ding H, Suh M, Thompson C M, Parsons B L, Harris M A,

- 1 et al.: Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus
2 incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to
3 Cr(VI) in drinking water. *Mutat Res* 2013; 754: 15-21
- 4 127. Thompson C M, Seiter J, Chappell M A, Tappero R V, Proctor D M, Suh
5 M, et al.: Synchrotron-Based Imaging of Chromium and γ -H2AX
6 Immunostaining in the Duodenum Following Repeated Exposure to
7 Cr(VI) in Drinking Water. *Toxicological Sciences* 2015a; 143: 16-25
- 8 128. Thompson C M, Wolf J C, Elbekai R H, Paranjpe M G, Seiter J M,
9 Chappell M A, et al.: Duodenal crypt health following exposure to
10 Cr(VI): Micronucleus scoring, γ -H2AX immunostaining, and
11 synchrotron X-ray fluorescence microscopy. *Mutation
12 Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 2015b;
13 789–790: 61-66
- 14 129. Kopec A K, Kim S, Forgacs A L, Zacharewski T R, Proctor D M, Harris
15 M A, et al.: Genome-wide gene expression effects in B6C3F1 mouse
16 intestinal epithelia following 7 and 90days of exposure to hexavalent
17 chromium in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012a; 259: 13-
18 26
- 19 130. Thompson C M, Gregory Hixon J, Proctor D M, Haws L C, Suh M,
20 Urban J D, et al.: Assessment of genotoxic potential of Cr(VI) in the
21 mouse duodenum: an in silico comparison with mutagenic and
22 nonmutagenic carcinogens across tissues. *Regul Toxicol Pharmacol*
23 2012a; 64: 68-76
- 24 131. Thompson C M, Proctor D M, Suh M, Haws L C, Hebert C D, Mann J
25 F, et al.: Comparison of the effects of hexavalent chromium in the
26 alimentary canal of F344 rats and B6C3F1 mice following exposure in
27 drinking water: implications for carcinogenic modes of action. *Toxicol
28 Sci* 2012b; 125: 79-90
- 29 132. Kopec A K, Thompson C M, Kim S, Forgacs A L, and Zacharewski T R:
30 Comparative toxicogenomic analysis of oral Cr(VI) exposure effects in
31 rat and mouse small intestinal epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol*
32 2012b; 262: 124-138
- 33 133. Suh M, Thompson C M, Kirman C R, Carakostas M C, Haws L C,
34 Harris M A, et al.: High concentrations of hexavalent chromium in
35 drinking water alter iron homeostasis in F344 rats and B6C3F1 mice.
36 *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 381-388

- 1 134. Thompson C M, Rager J E, Suh M, Ring C L, Proctor D M, Haws L C,
2 et al.: Transcriptomic responses in the oral cavity of F344 rats and
3 B6C3F1 mice following exposure to Cr(VI): Implications for risk
4 assessment. *Environ Mol Mutagen* 2016a; 57: 706-716
- 5 135. Cullen J M, Ward J M, and Thompson C M: Reevaluation and
6 Classification of Duodenal Lesions in B6C3F1 Mice and F344 Rats
7 from 4 Studies of Hexavalent Chromium in Drinking Water. *Toxicol*
8 *Pathol* 2016; 44: 279-289
- 9 136. Thompson C M, Young R R, Suh M, Dinesdurage H R, Elbekai R H,
10 Harris M A, et al.: Assessment of the mutagenic potential of Cr(VI) in
11 the oral mucosa of Big Blue(R) transgenic F344 rats. *Environ Mol*
12 *Mutagen* 2015c; 56: 621-628
- 13 137. Thompson C M, Young R R, Dinesdurage H, Suh M, Harris M A, Rohr
14 A C, et al.: Assessment of the mutagenic potential of hexavalent
15 chromium in the duodenum of big blue(R) rats. *Toxicol Appl Pharmacol*
16 2017b; 330: 48-52
- 17 138. 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
18 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
19 期間:平成 24 年度~平成 25 年度) 」.2014
20 (<http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920131201>)
21 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 22 139. Thompson C M, Wolf J C, McCoy A, Suh M, Proctor D M, Kirman C R,
23 et al.: Comparison of Toxicity and Recovery in the Duodenum of
24 B6C3F1 Mice Following Treatment with Intestinal Carcinogens
25 Captan, Folpet, and Hexavalent Chromium. *Toxicol Pathol* 2017c; 45:
26 1091-1101
- 27 140. 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
28 働省告示第 199 号) . 2015b
29 ([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)
30 [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)
31 [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) .
- 32 141. 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
33 成 26 年 3 月) . 2014d
34 ([http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)
35 [Soumuka/0000114399.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf)) (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 36 142. Ellis E N, Brouhard B H, Lynch R E, Dawson E B, Tisdell R, Nichols

- 1 M M, et al.: Effects of hemodialysis and dimercaprol in acute
2 dichromate poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 249-258
- 3 143. Clochesy J M: Chromium ingestion: a case report. *J Emerg Nurs* 1984;
4 10: 281-282
- 5 144. Iserson K V, Banner W, Froede R C, and Derrick M R: Failure of
6 dialysis therapy in potassium dichromate poisoning. *J Emerg Med*
7 1983; 1: 143-149
- 8 145. Kaufman D B, DiNicola W, and McIntosh R: Acute potassium
9 dichromate poisoning. Treated by peritoneal dialysis. *Am J Dis Child*
10 1970; 119: 374-376
- 11 146. Saryan L A and Reedy M: Chromium determinations in a case of
12 chromic acid ingestion. *J Anal Toxicol* 1988; 12: 162-164
- 13 147. Reichelderfer T E: Accidental death of an infant caused by ingestion of
14 ammonium dichromate. *Southern Medical Journal*, 61(1), 96-97.
15 *Southern Medical Journal* 1968; 61: 96-97
- 16 148. Fristedt B, Lindqvist B, Schuetz A, and Ovrum P: SURVIVAL IN A
17 CASE OF ACUTE ORAL CHROMIC ACID POISONING WITH
18 ACUTE RENAL FAILURE TREATED BY HAEMODIALYSIS. *Acta*
19 *Med Scand* 1965; 177: 153-159
- 20 149. Sharma B K, Singhal P C, and Chugh K S: Intravascular haemolysis
21 and acute renal failure following potassium dichromate poisoning.
22 *Postgrad Med J* 1978; 54: 414-415
- 23 150. Goldman M and Karotkin R H: Acute potassium bichromate poisoning. .
24 *Am J Med Sci* 1935; 189: 400-403
- 25 151. Ph. Hantson O V C, I. Decordier, V. Haufroid and D. Lison: Hexavalent
26 Chromium Ingestion: Biological Markers of Nephrotoxicity and
27 Genotoxicity. *Clinical Toxicology* 2005; 43: 111-112
- 28 152. Hasan A: A Case report: Ammonium dichromate poisoning. *Biomedical*
29 *Research* 2007; 18: 35-37
- 30 153. Wani S, Weskamp C, Marple J, and Spry L: Acute tubular necrosis
31 associated with chromium picolinate-containing dietary supplement.
32 *Ann Pharmacother* 2006; 40: 563-566
- 33 154. Zhang J D and Li X L: [Chromium pollution of soil and water in
34 Jinzhou]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1987; 21: 262-264
- 35 155. Zhang J D and Li S: Cancer mortality in a Chinese population exposed
36 to hexavalent chromium in water. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 315-

- 1 319
- 2 156. Beaumont J J, Sedman R M, Reynolds S D, Sherman C D, Li L H, Howd
3 R A, et al.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to
4 hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 2008; 19: 12-23
- 5 157. Smith A H: Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a
6 convoluted saga. *Epidemiology* 2008; 19: 24-26
- 7 158. Smith A H and Steinmaus C M: Health Effects of Arsenic and
8 Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings. *Annual review*
9 *of public health* 2009; 30: 107-122
- 10 159. Kerger B D, Butler W J, Paustenbach D J, Zhang J, and Li S: Cancer
11 mortality in chinese populations surrounding an alloy plant with
12 chromium smelting operations. *J Toxicol Environ Health A* 2009; 72:
13 329-344
- 14 160. Beaumont J J, Sedman R M, Sandy M S, Zeise L, and Reynolds S D:
15 Chromium(VI) Ingestion and Cancer. *Epidemiology* 2009; 20: 628
- 16 161. Linos A, Petralias A, Christophi C A, Christoforidou E, Kouroutou P,
17 Stoltidis M, et al.: Oral ingestion of hexavalent chromium through
18 drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece--
19 an ecological study. *Environ Health* 2011; 10: 50
- 20 162. Chiang C T, Hwang Y H, Su C C, Tsai K Y, Lian Ie B, Yuan T H, et al.:
21 Elucidating the underlying causes of oral cancer through spatial
22 clustering in high-risk areas of Taiwan with a distinct gender ratio of
23 incidence. *Geospat Health* 2010; 4: 230-242
- 24 163. Yuan T H, Lian Ie B, Tsai K Y, Chang T K, Chiang C T, Su C C, et al.:
25 Possible association between nickel and chromium and oral cancer: a
26 case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ* 2011; 409:
27 1046-1052
- 28 164. Sharma P, Bihari V, Agarwal S K, Verma V, Kesavachandran C N,
29 Pangtey B S, et al.: Groundwater Contaminated with Hexavalent
30 Chromium [Cr (VI)]: A Health Survey and Clinical Examination of
31 Community Inhabitants (Kanpur, India). *PLoS ONE* 2012; 7: e47877
- 32 165. Sazakli E, Villanueva C M, Kogevinas M, Maltezis K, Mouzaki A, and
33 Leotsinidis M: Chromium in drinking water: association with
34 biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health*
35 2014; 11: 10125-10145
- 36 166. McDermott S, Salzberg D C, Anderson A P, Shaw T, and Lead J:

- 1 Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During
2 Pregnancy and Impact on Child Outcomes. *J Toxicol Environ Health A*
3 2015; 78: 1348-1368
- 4 167. Hjollund N H, Bonde J P, Ernst E, Lindenberg S, Andersen A N, and
5 Olsen J: Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding
6 exposure. *Hum Reprod* 2005; 20: 1793-1797
- 7 168. Luippold R S, Mundt K A, Austin R P, Liebig E, Panko J, Crump C, et
8 al.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup*
9 *Environ Med* 2003; 60: 451-457
- 10 169. Crump C, Crump K, Hack E, Luippold R, Mundt K, Liebig E, et al.:
11 Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium
12 and lung cancer mortality. *Risk Anal* 2003; 23: 1147-1163
- 13 170. Gibb H J, Lees P S, Pinsky P F, and Rooney B C: Lung cancer among
14 workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38:
15 115-126
- 16 171. Gibb H, Hoffman HJ , and C H: Biologic Implications from an
17 Epidemiologic Study of Chromate Production Workers. *The Open*
18 *Epidemiology Journal* 2011; 4: 54-59
- 19 172. Birk T, Mundt K A, Dell L D, Luippold R S, Miksche L, Steinmann-
20 Steiner-Haldenstaett W, et al.: Lung cancer mortality in the German
21 chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 426-
22 433
- 23 173. Halasova E, Baska T, Kukura F, Mazurova D, Bukovska E, Dobrota D,
24 et al.: Lung cancer in relation to occupational and environmental
25 chromium exposure and smoking. *Neoplasma* 2005; 52: 287-291
- 26 174. Franchini I, Magnani F, and Mutti A: Mortality experience among
27 chromeplating workers. Initial findings. *Scand J Work Environ Health*
28 1983; 9: 247-252
- 29 175. Cole P and Rodu B: Epidemiologic studies of chrome and cancer
30 mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005; 43:
31 225-231
- 32 176. Gatto N M, Kelsh M A, Mai D H, Suh M, and Proctor D M: Occupational
33 exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal
34 tract: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 388-399
- 35 177. Welling R, Beaumont J J, Petersen S J, Alexeeff G V, and Steinmaus
36 C: Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current

- 1 epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2015; 72: 151-159
- 2 178. Park R M and Stayner L T: A search for thresholds and other
3 nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and
4 lung cancer. *Risk Anal* 2006; 26: 79-88
- 5 179. Sedman R M, Beaumont J, McDonald T A, Reynolds S, Krowech G, and
6 Howd R: Review of the evidence regarding the carcinogenicity of
7 hexavalent chromium in drinking water. *J Environ Sci Health C*
8 *Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2006; 24: 155-182
- 9 180. Proctor D M, Suh M, Campleman S L, and Thompson C M: Assessment
10 of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer
11 following inhalation exposures. *Toxicology* 2014; 325: 160-179
- 12 181. Fernandez-Nieto M, Quirce S, Carnes J, and Sastre J: Occupational
13 asthma due to chromium and nickel salts. *Int Arch Occup Environ*
14 *Health* 2006; 79: 483-486
- 15 182. Khan F H, Ambreen K, Fatima G, and Kumar S: Assessment of health
16 risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium
17 exposed population. *Sci Total Environ* 2012; 430: 68-74
- 18 183. IARC: IARC MONOGRAPHS on the evaluation of carcinogenic risks to
19 humans.chromium,nickel and welding. 1990
- 20 184. 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
21 概要 (平成 15 年 4 月) . 2003b
22 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/dl/k04.pdf>)
23 (2018 年 2 月 27 日時点) .
- 24 185. Haney J, Jr.: Consideration of non-linear, non-threshold and threshold
25 approaches for assessing the carcinogenicity of oral exposure to
26 hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015; 73: 834-852
- 27 186. Thompson C M, Kirman C R, Proctor D M, Haws L C, Suh M, Hays S
28 M, et al.: A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-
29 induced intestinal cancer. *J Appl Toxicol* 2014; 34: 525-536
- 30 187. Thompson C M, Kirman C R, Hays S M, Suh M, Harvey S E, Proctor D
31 M, et al.: Integration of mechanistic and pharmacokinetic information
32 to derive oral reference dose and margin-of-exposure values for
33 hexavalent chromium. *J Appl Toxicol* 2017a
- 34 188. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
35 Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium.
36 *Regul Toxicol Pharmacol* 2014; 68: 201-211

- 1 189. Haney J T, Jr., Erraguntla N, Sielken R L, Jr., and Valdez-Flores C:
2 Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for
3 hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic
4 assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 64: 466-480
5