

部分翻訳

**European Union
Risk Assessment Report
CHROMIUM TRIOXIDE
CAS No: 1333-82-0
3rd Priority List, Volume 53, 2005**

欧州連合
リスク評価書 (Volume 53, 2005)
三酸化クロム

European Chemicals Bureau	Institute for Health and Consumer Protection	European Union Risk Assessment Report	
	European Chemicals Bureau Existing Substances		<table border="1" style="width: 100%;"><tr><td style="width: 50%; padding: 2px;">CAS No: 1333-82-0 7775-11-3 10588-01-9 7789-09-5 7778-50-9</td><td style="width: 50%; padding: 2px;">EINECS No: 215-607-8 231-889-5 234-190-3 232-143-1 231-906-6</td></tr></table>
CAS No: 1333-82-0 7775-11-3 10588-01-9 7789-09-5 7778-50-9	EINECS No: 215-607-8 231-889-5 234-190-3 232-143-1 231-906-6		
3rd Priority List Volume: 53		<table border="1" style="margin: auto;"><tr><td style="text-align: center; padding: 5px;">chromium trioxide sodium chromate sodium dichromate ammonium dichromate potassium dichromate</td></tr></table> <div style="text-align: center;"> EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE EUR 21508 EN</div>	chromium trioxide sodium chromate sodium dichromate ammonium dichromate potassium dichromate
chromium trioxide sodium chromate sodium dichromate ammonium dichromate potassium dichromate			

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

2017年1月

本部分翻訳文書は、chromium trioxide (CAS No: 1333-82-0)に関する EU Risk Assessment Report, (Vol. 53, 2005)の第4章「ヒト健康」のうち、第4.1.2項「影響評価：有害性の特定および用量反応関係」を翻訳したものである。原文(評価書全文)は、

<https://echa.europa.eu/documents/10162/3be377f2-cb05-455f-b620-af3cbe2d570b>

を参照のこと。

4.1.2 影響評価：有害性の特定および用量(濃度)-反応(影響)関係

序論

六価クロム(クロム(VI), Cr(VI))に関する毒性学的データベースは、一般に大規模である。本リスク評価書で取り扱うクロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム、重クロム酸アンモニウム、および三酸化クロム(VI)は全て、水溶性の高い六価クロム化合物である。

三酸化クロム(VI)は、溶解するとクロム酸を生成し、その濃縮溶液は強酸性を示す。よって、本評価書の対象である5種類のCr(VI)化合物のうち三酸化クロム(VI)には、他の4化合物とは異なり、接触部位についての考慮が低pHに関連して必要となってくる。

加えて、これら5種類のCr(VI)化合物は全て体内の水性環境下で容易に溶解し、クロム酸イオン(CrO₄²⁻)または二クロム酸イオン(Cr₂O₇²⁻)を放出する。これら2種のイオンは、溶解するCr(VI)化合物の種類にかかわらず、平衡を保って共存する。クロム酸イオンおよび二クロム酸イオンは、5種類のいずれの化合物から生成された場合でも生物組織において同様の挙動を示すため、三酸化クロム(VI)が付加的に有する酸性特性とそれが毒性に及ぼす潜在的影響を除いては、5種類の化合物を共通のグループとして取り扱うことができる。さらに、他のクロム(VI)化合物についても、水溶液にするとやはり容易に解離してクロム酸イオンや二クロム酸イオンを生成するものであれば、それらを用いて行った毒性学的検討の結果を利用して、本評価書の対象である5種類の化合物の毒性を予測することが可能である。

クロム(VI)化合物は、欧州委員会の雇用・社会問題総局(DGEMPL)に設置された職業曝露限度に関する科学評議会(SCOEL)が化学物質の規制を検討する際に用いる、広範なレビューの対象とされてきた。この「判定基準文書」は、1997年に英国バーミンガムの労働衛生研究所(IOH)により作成されたものである(Fairhurst S and Minty CA, 1989)。クロム化合物の健康への影響は、さらに、英国健康安全局(HSE)により1989年に包括的にレビューされ、

Toxicity Review No.21 (Cross *et al.*, 1997)に収載されている。本評価書を作成する上で、確固たる根拠を提示するために、これら 2 件のレビューを取り上げた。以下に、これらのレビュー内に収載されている、健康への影響に関する情報を要約する。これらのレビューが公表された後に得られたさらなる関連データについては、より詳細に概要を述べる。

さらに、HSE が発行した概説書「Asthmagen?(喘息原因物質)」(1997)にも関連する項目があり、職業性喘息に関係があるとされる物質について、証拠の厳密な評価が示されている(「Asthmagen?」, 1997)。各項目において原著が精査され、対象の化学物質が、呼吸器感作性物質(喘息の原因物質)としての分類および R42 表記への指定に関する改訂 EU 基準(1996)に合致するか否かの判定が行われている。

本リスク評価書では、下記の影響評価全体を通じてこれら 3 つのレビューおよび概説書を広範に参照している。これらのレビューおよび概説書は、本リスク評価書の添付書類として提示され、引用文献一覧においてウェブリンクが設定されており、そこから入手可能である。

4.1.2.1 トキシコキネティクス

トキシコキネティクスに関するデータは、HSE のレビューでは 8~21 ページのセクションに、IOH のレビューでは 104~124 ページのセクションに収載されている。これらの既存のレビューに収載されている試験以外に、関連する試験のデータは得られていない。

ラット、マウス、モルモットないしはウサギを用いた試験の情報が得られている。水溶解度の高い Cr(VI)化合物を吸入または気管内投与したところ、投与したクロムのうち、約 20~30%が速やかに血中に吸収され、そのほとんどは六価クロムのままであったとされている。さらにクロムの一部には、粘膜線毛クリアランスによる肺から消化管への移行も認められた。肺に留まった残りのクロムの除去ははるかに緩徐であり、相当量のクロムが数週間にわたって肺に残存していた。動物では胃内で Cr(VI)が Cr(III)に還元されるため、水溶解度の高い Cr(VI)を経口投与された後の消化管からのクロムの吸収は一般に少ない。ラットおよびマウスでは、不断給餌で経口投与した場合には、投与した Cr(VI)のわずか 1~3%しか吸収されなかったが、16~48 時間絶食させた場合には吸収量が増加した。対照的に、ある試験では、モルモットに非絶食下でクロム酸カリウムを経口投与した場合の吸収率が 18%以上と報告されている。インスリン依存性糖尿病患者では、非糖尿病患者と比較して、⁵¹Cr の吸収が有意に高いことが報告されている (IPCS, 1988)。

水溶解度の高い Cr(VI)化合物のモルモットにおける経皮吸収は、塗布された水溶液中の用

量の1%未満～4%であり、クロム濃度依存性であった。

いったん血中に吸収されると、最初にかなりの割合の Cr(VI)が、特異的な輸送機構を介して赤血球に取り込まれる。赤血球内では、グルタチオンによって Cr(VI)が Cr(III)に速やかに還元され、細胞が寿命を迎えるまでヘモグロビンに不可逆的に結合する。Cr(VI)は、血漿においても Cr(III)に還元される。さらにアスコルビン酸、システインおよびチトクロム P450 酵素も、Cr(VI)を還元することができる。細胞外で Cr(III)に還元されたものは、細胞へは取り込まれない。

クロムは、血漿からは速やかに除去されるが、赤血球には数週間残存する。全身性に吸収されたクロムは、非常に広範かつ迅速に分布し、最初その一部は Cr(VI)の状態でとどまっている。動物試験においては、ほとんどの組織のクロム濃度は、曝露後 1 日目から徐々に低下した。しかし、脾臓では、クロムを多く含んだ老化赤血球の除去が行われるために、クロム量は数週間にわたって時間依存的に増加した。水溶性 $^{51}\text{Cr(VI)}$ 化合物を用いた非経口投与試験が、妊娠ラット(静脈内、腹腔内、経皮投与)および妊娠マウス(静脈内投与)で行われており、血中の放射活性が胎盤を通過して胎仔内に分布し得ることが示されている。乳汁への排出に関するデータは、得られていない。

吸入または気管内投与された Cr(VI)は、尿中および糞便中に同程度の量排泄される(投与量の 20～70%の範囲)。経口投与の場合には、消化管からの吸収が悪いため、大部分が糞便中に現れる。尿中および糞便中のクロムは、グルタチオンなどと Cr(III)複合体を形成している。水溶性のクロム酸塩を非経口投与した場合には、最初の 7 日間に、クロムの 35～60%が尿中に、14～28%が糞便中に排泄された。水溶解度の高い Cr(VI)化合物に吸入、経口または経皮により毎日反復曝露した場合には、多くの臓器や組織でクロムの蓄積が認められた。吸入経路の場合には、肺、脾臓、十二指腸、腎臓、肝臓および精巣において高値を認めた。

ヒトにおいて得られているデータでは、ボランティアを対象に行われた試験の結果から、消化管での吸収率がほんのわずかであることが示されている(2～9%)。ただし文献では、糖尿病患者が、健常人の最大 4 倍のクロムを消化管から吸収し得ることが知られている(IPCS, 1988)。クロム酸塩の製造、クロムめっきおよび SS-MMA(手動式アーク金属溶接)に従事する作業員は、水溶解度の高い Cr(VI)化合物に職業曝露されるが、そうした作業員では、血中および尿中のクロム濃度が上昇していた。さらにクロム酸塩の製造に従事する作業員(難溶性クロムにも曝露されていた)では、肺でのクロム濃度が非常に高く、他の複数の組織においてもクロム濃度が正常よりも高かった。これらの上昇は、曝露を中止してかなりの年数が経った後もなお顕著であった。ヒトでは傷のない皮膚からの水溶解度の高い Cr(VI)の吸収は乏しいため、上述の試験における体内負荷量の増加は、気道からの吸収

に起因していると考えられる。

4.1.2.1.1 トキシコキネティクスの要約

レビューの対象である Cr(VI)化合物のトキシコキネティクスに関しては、ヒトのデータは比較的少ないものの、かなり良質なデータベースが得られている。得られたデータから、本評価書で取り扱う Cr(VI)化合物は、トキシコキネティクスの面で同様の挙動を示すと考えられ、さら速度論的にも、ヒトを含む検討対象とした動物種において類似の挙動を示すと考えられる。

動物試験では、吸入曝露の場合、投与された Cr(VI)の 20～30%が気道から吸収されることが示されている。水溶解度の高い Cr(VI)は、比較的吸収の悪い Cr(III)に還元されるため、消化管からは吸収されにくい(ヒトを対象とした試験では投与量のわずか 2～9%の吸収であった)。無傷の皮膚を介した経皮吸収は極めて少なく、モルモットを用いた試験では、皮膚を通過したのは塗布した水溶液中の Cr(VI)の 1～4%であった。

動物試験の結果によると、これらの化合物に由来するクロムは、吸入曝露後数週間にわたって肺に残存し、さらに赤血球中では、細胞が寿命を迎えるまでヘモグロビンに結合した状態となる。Cr(VI)は、体内に入るとグルタチオンなどの還元剤の影響を受けて還元され Cr(III)となる。単回投与であっても広範に分布し、吸収された Cr(VI)は胎盤を通過し得る。排泄は、尿および糞便中に行われる。反復曝露により、複数の組織において、特に老化赤血球の取り込みがある脾臓において、クロムが蓄積する。

4.1.2.2 急性毒性

急性毒性に関するデータは、HSE のレビューでは 23～26 および 48～50 ページのセクションに、IOH のレビューでは 125～128 および 194～197 ページのセクションに記載されている。これら既存のレビューに記載されているもの以外に、三酸化クロム(VI)に関する追加の急性毒性データが得られており、それらを以下に記載する。

急性吸入毒性に関しては、ラットに重クロム酸カリウムエアロゾル(空気動力学的中央粒子径 1～2 ミクロン)を吸入させた試験で、毒性が示されている。37 mg/m³ (13 mg Cr(VI)/m³)以上で 6 時間曝露した場合には、死亡が認められた。31 mg/m³ (11 mg Cr(VI)/m³)では、死亡は認められなかった。20 mg/m³ (7 mg Cr(VI)/m³)への 2 時間曝露では、体重増加量の減少および肺重量の増加が認められた。雄ラットを Cr(VI)化合物のエアロゾルに 4 時

間曝露した場合の LC_{50} 値として、 99 mg/m^3 (重クロム酸カリウム) (35 mg Cr(VI)/m^3)、 200 mg/m^3 (二クロム酸ナトリウムおよび重クロム酸カリウム) (70 mg Cr(VI)/m^3)、 200 mg/m^3 (重クロム酸アンモニウム) (83 mg Cr(VI)/m^3)、および 104 mg/m^3 (クロム酸ナトリウム) (33 mg Cr(VI)/m^3) という値が報告されている。毒性徴候としては、体重減少、呼吸困難および気道の炎症などが認められた。ラットにクロム酸ナトリウムを 28 mg/m^3 (9 mg Cr(VI)/m^3) の濃度で 24 時間吸入させると、肺水腫、炎症および気管上皮壊死がみられた。また、 8 mg/m^3 (3 mg Cr(VI)/m^3) での 24 時間吸入の場合には、肺に対するわずかな影響(気管での糖タンパク質分泌低下)がみられた。ラットに重クロム酸カリウム 1.14 mg (0.4 mg Cr(VI)) を気管内投与した結果、肺の炎症が生じた。ラットを三酸化クロム(IV)(エアロゾルと推定される)に 4 時間曝露した際の LC_{50} 値は、 217 mg/m^3 ($113 \text{ mg Cr(VI)/m}^3$) と報告されている。クロムの有する腐食性のため、低濃度で気道組織に重度の損傷が生じることが予測される。検討の対象とした全ての Cr(VI)化合物において、Cr(VI)溶液とした際の pH によっては、接触時に腐食作用が発現する可能性がある。

三酸化クロム(VI)の経口 LD_{50} 値として、ラットで $52\sim 113 \text{ mg/kg}$ ($27\sim 59 \text{ mg Cr(VI)/kg}$)、マウスで $135\sim 175 \text{ mg/kg}$ ($70\sim 91 \text{ mg Cr(VI)/kg}$) という値が得られている。三酸化クロム(VI)水溶液は、その腐食性により、胃の出血や潰瘍を引き起こした。雄ラットについては、 LD_{50} 値として、 74 mg/kg (26 mg Cr(VI)/kg) (重クロム酸カリウム)、 59 mg/kg (23 mg Cr(VI)/kg) (二クロム酸ナトリウム)、 55 mg/kg (23 mg Cr(VI)/kg) (重クロム酸アンモニウム)、 87 mg/kg (28 mg Cr(VI)/kg) (クロム酸ナトリウム) という値が報告されている。雌ラットはより感受性が高く、重クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸アンモニウムおよびクロム酸ナトリウムの LD_{50} 値は、それぞれ 48 mg/kg (17 mg Cr(VI)/kg)、 46 mg/kg (16 mg Cr(VI)/kg)、 48 mg/kg (20 mg Cr(VI)/kg)、 40 mg/kg (13 mg Cr(VI)/kg) と報告されている。剖検では、毒性影響として、肺うっ血や消化管の粘膜腐食などが報告されている。

水溶解度の高い Cr(VI)化合物は、皮膚に塗布した場合にも急性毒性を示した。ウサギを用いた標準的な経皮 LD_{50} 試験において、以下の LD_{50} 値が得られている。すなわち、二クロム酸ナトリウムで 960 mg/kg (380 mg Cr(VI)/kg)、重クロム酸カリウムで $1,150 \text{ mg/kg}$ (410 mg Cr(VI)/kg)、重クロム酸アンモニウムで $1,860 \text{ mg/kg}$ (770 mg Cr(VI)/kg)、およびクロム酸ナトリウムで $1,330 \text{ mg/kg}$ (430 mg Cr(VI)/kg) である。別の試験では、モルモットにおいて、クロム酸ナトリウム 207 mg/kg (66 mg Cr(VI)/kg) および二クロム酸ナトリウム 170 mg/kg (66 mg Cr(VI)/kg) の経皮投与により死亡例が生じている。三酸化クロム(VI)については、経皮 LD_{50} 値が 57 mg/kg (30 mg Cr(VI)/kg) と報告されている。

ヒトにおける急性毒性に関するデータに関しては、Cr(IV)(二クロム酸ナトリウムまたは三酸化クロム(VI))水溶液のミストを吸入した労働者において、鼻の痛みや胸部痛、咳、呼吸困難およびチアノーゼを伴って、気道に刺激症状および炎症が生じたとする症例報告があ

る。空気中の Cr(VI)濃度がどの位に達していたかは報告されていない。偶発的または意図的な経口摂取の例では、疼痛、出血、嘔吐、下痢、さらに場合によっては口や喉および胃の灼熱感が生じている。これらの症状の一部は、腐食による損傷を示すものである。多数の症例報告から、次の推定経口投与量で、成人が死亡し得ることが示唆されている。すなわち、重クロム酸カリウムで 10~230 mg/kg (2.5~80 mg Cr(VI)/kg)、二クロム酸ナトリウムで 25~200 mg/kg (10~80 mg Cr(VI)/kg)、重クロム酸アンモニウムで 25~195 mg/kg (10~80 mg Cr(VI)/kg)、三酸化クロム(VI)で 20~155 mg/kg (10~80 mg Cr(VI)/kg)である。いずれの症例においても、どの位の用量を発症前に摂取していたのかを断定するのは常に困難であることから、これらの致死量推定値の妥当性は不明である。さらに、いずれの場合も、体内の Cr(VI)量を減じる治療が行われたため、摂取量の一部は吐き出されていた可能性がある。しかしながら、前述の致死推定量は、動物試験で死亡を誘発した用量と概ね一致している。24 時間を超えて生存したヒトでは、肝・腎障害の臨床徴候を認め、肝細胞および腎近位尿細管上皮細胞の壊死が顕著に認められた。さらに、Cr(VI)を経皮吸収した症例でも、腎障害や死亡例が生じている。これらの症例について推定曝露量は得られなかったが、多くの場合、酸性や高温により皮膚が損傷され、Cr(VI)の吸収が亢進していた。

4.1.2.2.1 急性毒性の要約

Cr(IV)水溶液のミストを吸入した労働者の症例報告では、呼吸困難やチアノーゼなどの症状や徴候を伴って、気道の刺激症状や炎症が生じたことが記載されている。空気中の Cr(VI)濃度がどの位に達していたかは、報告されていない。偶発的または意図的な経口摂取の事例では、腐食による損傷を示唆するものを含めて臨床症状が生じており、さらに成人が死亡に至ったという報告も、数多くなされている。生存者の例では、肝・腎障害を示す臨床徴候が認められた。Cr(VI)へ皮膚曝露された場合にも、腎障害や死亡例が生じている。これらの症例の多くでは、溶液が酸性であったことや高温であったことにより、皮膚が損傷されており、Cr(VI)の経皮吸収が亢進していた。ヒトでみられた急性毒性の特徴は、定性的には、動物試験での観察所見により裏付けられている。Cr(VI)化合物のエアロゾルは、ラットに吸入させると毒性を示した。雄ラットにおける 4 時間曝露の LC₅₀ 値は、99 mg/m³ (35 mg Cr(VI)/m³) (重クロム酸カリウム)、200 mg/m³ (70 mg Cr(VI)/m³) (二クロム酸ナトリウムおよび重クロム酸カリウム)、200 mg/m³ (重クロム酸アンモニウム) (83 mg Cr(VI)/m³)、104 mg/m³ (クロム酸ナトリウム) (33 mg Cr(VI)/m³) と報告されている。同様に、ラットにおける三酸化クロム(IV)の 4 時間曝露の LC₅₀ 値は、217 mg/m³ (113 mg Cr(VI)/m³) と報告されている。クロムが有する腐食性のため、低濃度で気道組織に重度の損傷が生じることが予測される。

三酸化クロム(VI)の経口 LD₅₀として、ラットで 52~113 mg/kg (27~59 mg Cr(VI)/kg)、マウスで 135~175 mg/kg (70~91 mg Cr(VI)/kg) という値が得られている。三酸化クロム(VI)水溶液は、その腐食性により、胃の出血や潰瘍を引き起こした。雄ラットの経口 LD₅₀としては、74 mg/kg (26 mg Cr(VI)/kg) (重クロム酸カリウム)、59 mg/kg (23 mg Cr(VI)/kg) (二クロム酸ナトリウム)、55 mg/kg (23 mg Cr(VI)/kg) (重クロム酸アンモニウム)、87 mg/kg (28 mg Cr(VI)/kg) (クロム酸ナトリウム) という値が報告されている。雌ラットはより感受性が高く、重クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸アンモニウムおよびクロム酸ナトリウムの LD₅₀ 値は、それぞれ 48 mg/kg (17 mg Cr(VI)/kg)、46 mg/kg (16 mg Cr(VI)/kg)、48 mg/kg (20 mg Cr(VI)/kg)、40 mg/kg (13 mg Cr(VI)/kg) と報告されている。剖検でみられた毒性影響としては、肺うっ血や消化管の粘膜腐食などが挙げられている。

水溶解度の高い Cr(VI)化合物は、皮膚に塗布した場合にも毒性を示した。ウサギを用いた標準的な経皮 LD₅₀ 試験において、次の LD₅₀ 値が得られている。すなわち、二クロム酸ナトリウムで 960 mg/kg (380 mg Cr(VI)/kg)、重クロム酸カリウムで 1,150 mg/kg (410 mg Cr(VI)/kg)、重クロム酸アンモニウムで 1,860 mg/kg (770 mg Cr(VI)/kg)、クロム酸ナトリウムで 1,330 mg/kg (430 mg Cr(VI)/kg) である。別の試験では、モルモットにおいて、クロム酸ナトリウム 207 mg/kg (66 mg Cr(VI)/kg) および二クロム酸ナトリウム 170 mg/kg (66 mg Cr(VI)/kg) の経皮投与により、死亡例が生じている。三酸化クロム(VI)については、経皮 LD₅₀ 値は、57 mg/kg (30 mg Cr(VI)/kg) と報告されている。

結論として、水溶解度の高い Cr(VI)化合物は、吸入された場合には高い毒性を示し、経口摂取された場合にも毒性を示す。これらの化合物に吸入曝露された場合には気道が、経口曝露された場合には腎臓が損傷を受ける。経皮曝露でも急性の有害影響や毒性影響が生じるが、皮膚にあらかじめ損傷があったり曝露と同時に皮膚に損傷が生じたりした場合には、皮膚からの取り込みが増大するため、さらに重度の影響が生じる可能性がある。Cr(VI)溶液となった際の pH によっては、接触時に腐食作用が発現し得る。

4.1.2.3 刺激性

刺激に関するデータは、HSE のレビューでは 27~28 および 50~51 ページのセクションに、IOH のレビューでは 129~131、194~195 および 198~199 ページのセクションに記載されている。これらの既存のレビューに記載されている試験以外に、関連する試験のデータは新規には得られていない。

4.1.2.3.1 皮膚刺激

三酸化クロム(VI)については、腐食性のセクションで別途考察する(セクション 4.1.2.4 を参照)。クロム酸ナトリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウムまたは重クロム酸アンモニウムを溶解するか生理食塩水で湿らせてウサギの皮膚に 4 時間単回適用した試験では、刺激反応として、グレード 3 以下の紅斑および浮腫が認められた。刺激反応は鎮静化しているようではあったが、塗布 6 日後もなお皮膚刺激症状が持続していた。適用前に皮膚に擦過処置を施しても、転帰には概ね影響を及ぼさなかった。ある試験では、モルモットの擦過処置を施した皮膚に重クロム酸カリウム溶液を単回適用した場合、皮膚に「ヒリヒリした痛み」が生じると述べられている。動物での反復適用試験については、腐食性のセクションで考察する(セクション 4.1.2.4 を参照)。

ヒトにおける知見としては、水溶解度の高い Cr(VI)化合物の高酸性または高温の溶液に偶発的に直接接触し、皮膚に重度熱傷を負った事例がある。こうした化合物の溶液が中性だった場合に、無傷の皮膚が単回接触により損傷を受けるか否かについては、得られている文献からは判断がつかない。あるパッチ試験では、参加したボランティアの中に、0.5%重クロム酸カリウム水溶液に反応し、特に毛嚢の周囲に軽度の刺激症状を発現する例が認められた。曝露を受ける環境下にある労働者における反復曝露による皮膚への影響については、腐食性のセクションで考察する(セクション 4.1.2.4 参照)。

4.1.2.3.2 皮膚刺激の要約

損傷のないヒト皮膚に対して水溶解度の高い Cr(VI)の低濃度溶液を単回適用した場合には、毛嚢周囲に軽度の刺激反応が生じるのみであった。動物データでは、4 時間の単回適用により、刺激症状が発現することが示されている。動物の単回曝露データやヒトの職業曝露データが得られているが、それらから、ヒトの皮膚における刺激反応に関して明瞭な濃度-反応関係を確認することはできない。反復曝露における皮膚の反応については、腐食性のセクションで考察する(セクション 4.1.2.4 参照)。

4.1.2.3.3 眼への刺激

中和したクロム酸ナトリウム溶液には、ウサギの眼に対する刺激性は認められなかった。対照的に、粉末状の重クロム酸カリウムを 7 日間毎日反復投与すると、結膜の壊死および角膜潰瘍などの重度の刺激症状が生じた。

水溶解度の高い Cr(VI)化合物溶液が偶発的に飛び散ってヒトの眼に入った事例では、その眼に損傷をきたした。数多くの症例報告において、角膜および結膜の炎症を生じた事例や、角膜のびらんおよび潰瘍に至ったより重症の事例が詳述されている。影響の重症度は、低 pH や高温により増悪する。腐食性の三酸化クロム(VI)水溶液が偶発的に眼に接触すると、結膜の充血・壊死や角膜の浮腫・混濁を引き起こされる。

4.1.2.3.4 眼への刺激の要約

水溶解度の高い Cr(VI)化合物への偶発的曝露により、眼に著しい損傷が生じる可能性がある。低 pH の三酸化クロム(VI)水溶液や高温の Cr(VI)溶液と接触すると、重度でかつ持続的な影響が生じる。ウサギの眼に水溶解度の高い Cr(VI)を反復投与すると、その眼に重度の刺激症状が生じたが、単回投与ではこのような症状は認めなかった。これは、単回投与試験では中和した溶液が使用されていたことにより説明されるであろう。得られたデータからは、明瞭な濃度-反応関係を確立することはできない。

4.1.2.3.5 気道の感覚刺激

呼吸器刺激に関するデータは、HSE のレビューの 49 ページおよび IOH のレビューの 194 ページのセクションに記載されている。

ボランティアを対象としたある試験では、報告内容が不十分であるが、10 人を 10~24 mg/m³ (5~12 mg Cr(VI)/m³) の三酸化クロム(VI)に「短期間」曝露したと報告されている。この曝露により、鼻に刺激症状が生じたと述べられている。著者によると、より低い濃度(特定はされていない)での曝露では、上気道に刺激生じたとしても軽度なものであったという。試験の報告内容が乏しいことを考慮すると、これらの結果は信頼できるものとはみなされない。

三酸化クロム(VI)水溶液のミストに曝露されるクロムめっき作業員では、気道の感覚刺激の症状が生じることが知られている。三酸化クロム(VI)水溶液は腐食性であるため、このような症状は当然のものとして予想される。気道の感覚刺激に関する定量的なデータは、労働者に関する調査からは得られていない。他の Cr(VI)化合物に関しては、感覚刺激症状について報告している試験の情報は得られていない。全体的にみると、気道刺激に関する信頼できる濃度-反応関係を、得られたデータを用いて確立することはできない。

4.1.2.4 腐食性

腐食性に関するデータは、HSE のレビューの 27、50～51 ページのセクション、および IOH のレビューの 129～130 ならびに 198～199 ページセクションに記載されている。これらの既存のレビューに記載されているデータ以外に、関連する試験のデータは新規には得られていない。

三酸化クロム(VI)水溶液は、pH が低いために腐食性を示す。モルモットの非擦過皮膚に重クロム酸カリウム溶液を 4 日間毎日反復適用したところ、濃度依存的な紅斑が認められた。モルモットを用いた別の試験では、被験物質適用前に、ワックス脱毛や瘢痕を生じない程度の擦過処置により皮膚を傷つけた場合にのみ、最長 28 日間毎日反復適用することにより、さらに重度の反応が示された。反応の重症度は、重クロム酸カリウムの濃度および皮膚外傷の程度に依存していた。厚い痂皮を伴うクロム性潰瘍と、下層組織の壊死が認められた。

水溶解度の高い Cr(VI)溶液に定期的に曝露されている労働者では、初めに皮膚がある程度の損傷を受けた後、クロム性潰瘍が発現する。このような例は、重クロム酸カリウムまたは二クロム酸ナトリウムを扱う染色作業で報告されており、クロム製造業やクロムめっき業に従事して曝露される労働者では頻繁に報告されている。潰瘍の重症度は、皮膚が汚染される頻度および期間に依存する。初期には小丘疹を生じ、やがて潰瘍へと進行し、深部の皮膚層に徐々に侵入していく。クロム性潰瘍は、典型的には、硬く円形の辺縁と凹部とからなり、その底部は滲出液や痂皮で覆われるようになる。

4.1.2.4.1 腐食性の要約

三酸化クロム(VI)水溶液は、pH が低いために腐食性を示す。また、高温の Cr(VI)溶液が皮膚にはねかかると、重度の熱傷が生じる。

特定の条件下では、水溶解度の高い Cr(VI)化合物は、非常に重度の皮膚への影響を生じ得る。水溶解度の高い Cr(VI)に反復曝露されている労働者では、皮膚に何らかのわずかな損傷が生じると、そこが潰瘍化し、重篤かつ持続的な影響を及ぼし得る。動物データは、ヒトでの観察データと一致している。得られた職業データからは、反復曝露がヒトの皮膚に及ぼす影響に関し、明瞭な濃度-反応関係を確定することはできない。また、わずかに損傷を受けた皮膚でも反復汚染により重度の影響が生じる可能性を考慮すると、定量的データは誤解を招きかねない。全体として、水溶解度の高い Cr(VI)化合物は腐食性を有するとみなすべきである。

4.1.2.5 感作性

4.1.2.5.1 皮膚

皮膚感作に関するデータは、HSE のレビューでは 28、51～52 ページのセクション、および IOH のレビューでは 132～133 ならびに 200～202 ページのセクションに記載されている。これらのレビューに記載されている試験以外に、関連する試験のデータは新規には得られていない。

水溶解度の高い Cr(VI)化合物(二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウム)を被験物質として、モルモット・マキシミゼーション試験を標準法および改良法で実施したところ、いずれにおいても皮膚感作反応を誘発することが確認された。重クロム酸カリウムを用いたマウス耳介腫脹試験でも、皮膚感作性が認められた。モルモットでは交叉反応性が認められ、Cr(VI)化合物に感作された動物は Cr(III)化合物にも反応し、その逆も同様であった。これは、感作のメカニズムに関して現在支持されている知見と整合している。現行の知見では、皮膚において Cr(VI)が還元されて Cr(III)が最終的なハプテンとなることが示唆されている。

Cr(VI)への曝露に起因するアレルギー性接触皮膚炎はよくみられ、重クロム酸カリウム溶液を用いた接触性皮膚炎患者のパッチ試験および様々な職業集団の調査で証明されてきた。パッチ試験において、0.5%以下の重クロム酸カリウムにより反応が誘発されたことが報告されている。Cr(VI)に感受性のあるボランティア 54 名を重クロム酸カリウムに曝露した試験では、最小(10%反応)誘発濃度が $0.09 \mu\text{g Cr(VI)/cm}^2$ と算出されている。

しかしながら、感作を誘導した Cr(VI)化合物およびその濃度が不明であるという点で、これらのデータには難点があり、さらに本リスク評価書で取り扱う他の Cr(VI)化合物が同様の反応相関を示すかは不明である。従って、全体として、得られたデータを用いて、ある曝露集団における感作の閾値を確実に決定することは、感作誘導および感作惹起のいずれについても不可能である。

4.1.2.5.2 皮膚感作の要約

Cr(VI)との接触による皮膚感作は、Cr(VI)化合物を取り扱う労働者で比較的によくみられる。このことは、接触性皮膚炎患者のパッチ試験および様々な職業集団の調査で証明されている。さらに皮膚感作性は、モルモット・マキシミゼーション試験の標準法および改良法、ならびにマウス耳介腫脹試験でも明確に証明されている。

感作のメカニズムに関する現行の知見では、Cr(III)が最終的なハプテンであることが示されている。Cr(VI)が皮膚に接触すると、Cr(VI)が皮膚に浸透しそこで Cr(III)に還元される。Cr(III)と Cr(VI)との交叉反応性についてはそれがあるとする証拠がいくつか存在し、Cr(VI)に感作された患者は、Cr(III)にも反応する可能性がある。全体として、得られたデータを用いて、ある曝露集団における感作の閾値を確実に決定することは、感作誘導および感作惹起のいずれについても不可能である。

4.1.2.5.3 職業性喘息

職業性喘息に関するデータは、HSE のレビューの 53 ページのセクション、および IOH のレビューの 202~203 ページのセクションに記載されている。1997 年に発表された「喘息原因物質? 職業性喘息との関連が疑われる物質について得られている証拠の厳密な評価」("Asthmagen? Critical assessments of the evidence for agents implicated in occupational asthma")において、呼吸器感作性物質(喘息の原因物質)としての分類および R42 表記指定に関する改訂 EU 基準に照らして、データの評価が示されている。HSE および IOH のレビューに記載されたもの以外に、関連する試験の情報が 1 件(Bright *et al*, 1997)得られているが、この試験は、HSE の概論で評価されている。

Cr(VI)への曝露によって喘息が生じることは、19 世紀に初めて提起されている。主にクロムめっき業において、Cr(VI)吸入が喘息を誘発し得るという証拠を示す症例報告が多くあるが、全症例報告数は、曝露された可能性のある労働者数の割に少ない。適切に実施された複数の気管支誘発試験において、陽性所見が得られている。過敏症者における過敏状態の誘導や喘息症状の誘発の用量-反応関係に関しては、とくに情報は得られていない。

4.1.2.5.4 職業性喘息の要約

入手できている症例報告および適切に実施された気管支誘発試験で得られた証拠から、Cr(VI)化合物の吸入が職業性喘息を引き起こし得ることが示されている。皮膚感作の場合と同様に、Cr(VI)で感作された患者は Cr(III)にも反応すると考えられる。職業性喘息の誘導または誘発に関して、無作用量や曝露-反応関係を確定することはできない。

4.1.2.6 反復投与毒性

反復投与毒性に関するデータは、HSE のレビューの 30～33 ならびに 54～56 ページのセクション、および IOH のレビューの 134～140 ならびに 205～210 ページのセクションに記載されている。これらのレビューに記載されたもの以外にも関連する試験の情報が得られており、それらを以下に要約する。動物での反復投与毒性試験の情報は、わずしか得られていない。クロム酸ナトリウムの粉塵に、 $0.3\sim 3.7\text{ mg/m}^3$ ($0.1\sim 1.2\text{ mg Cr(VI)/m}^3$) の濃度で 8 ヶ月間吸入曝露されたマウスでは、体重増加量の減少および死亡が引き起こされた。ラットの方が感受性は低いようであった(同濃度への 16 ヶ月間の曝露で死亡例なし)。ラットを 0.07 mg/m^3 ($0.025\text{ mg Cr(VI)/m}^3$) 以上の二クロム酸ナトリウムエアロゾルに 90 日間曝露したところ、肺胞マクロファージおよび脾臓リンパ球活性の増高が認められた。 0.57 mg/m^3 (0.2 mg Cr(VI)/m^3) の二クロム酸ナトリウムでは、このような増高はほとんど消失し、また、肺胞マクロファージの食作用が抑制された。霧状のクロム酸(三酸化クロム(VI))に 8 ヶ月間反復曝露した試験では、 3.5 mg/m^3 (1.8 mg Cr(VI)/m^3) 以上の濃度で気道に刺激作用および腐食作用による影響が生じた。全体として、反復曝露吸入試験からは、確固とした無作用量を導出することはできなかった。二クロム酸ナトリウムを気管内に反復投与した場合には、肺の炎症、線維化および肺気腫が生じている。

ある反復経口投与試験では、マウスに重クロム酸カリウム約 17 mg/kg/日 (6 mg Cr(VI)/kg/日) を 12 ヶ月間飲水投与したが、体重増加や血液学的影響、臨床生化学的影響は認められなかった。

六価クロムが精巣の精子形成能およびステロイド産生能に及ぼす影響を評価することを目的として実施された試験(Chowdhury and Mitra, 1995)において、各群 10 匹の性成熟に達した雄の Charles Foster ラットに、二クロム酸ナトリウム 0、20、40、60 mg/kg/日 (0、7、14、21 mg Cr(VI)/kg/日) が、90 日間強制経口投与された。屠殺後、血中テストステロン濃度が測定され、精巣の肉眼的、顕微鏡的、生化学的および組織化学的な検査が実施された。

死亡や投与に関連した臨床的な毒性徴候は認められなかった。中用量群および高用量群のラットでは、それぞれ 55%、54% の体重増加量の著しい減少を認めた。これら 2 群では、精巣の絶対重量の統計学的に有意な減少もみられた。ただし、相対重量を比較した場合には、60 mg/kg/日 群(高用量群)でのみ 10% のわずかな減少を認めたに留まっている。他の精巣パラメータ(タンパク質、DNA、RNA、精細管直径、ライディッヒ細胞、精原細胞数、コハク酸デヒドロゲナーゼ活性、 $3\beta\text{-}\Delta^5\text{-}$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性、血清テストステロン)は、いずれも 40 および 60 mg/kg/日 (それぞれ 14、21 mg Cr(VI)/kg/日) 群で統計学的に有意な低下を示し、これらの用量でみられた精巣重量の減少と整合していた。しかし、他の臓器に関する検討を欠いているため、精巣でみられた絶対重量の減少が投与に

特異的に関連するものであるのか、あるいは体重増加量の著しい減少に付随して非特異的に生じたものであるのかを判断するのは困難である。病理組織学的検討の結果、40 mg/kg/日 (14 mg Cr(VI)/kg/日) 群では、生殖細胞の部分的な変性、60 mg/kg/日 (21 mg Cr(VI)/kg/日) 群では細胞組織の崩壊、精細管の破壊および生殖細胞の著しい減少が明らかとなった。40 および 60 mg/kg/日 (それぞれ 14、21 mg Cr(VI)/kg/日) 群でみられた変性は、投与に関連するものであるが、何らかの一般毒性も引き起される用量での精巣への影響であると結論づけられる。20 mg/kg/日 (7 mg Cr(VI)/kg/日) 群では有意な所見は認められず、報告されている影響は、精巣のタンパク質、 3β - Δ^5 -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性および血清テストステロン値におけるわずかな変化のみであった。よってこの試験より、精巣萎縮に関する NOAEL は 20 mg/kg/日 (7 mg Cr(VI)/kg/日) と決定することができる。

重クロム酸カリウムへの反復経口曝露に関する試験が、この六価クロム化合物の精巣に対する毒性に特に焦点を当てて実施されている (NTP, 1996a)。各群雄 24 匹、雌 48 匹の BALB/c マウスに、重クロム酸カリウムが 0、15、50、100、400 ppm (雄: 約 0、3、10、21、92 mg/kg/日、0、1、4、7、32 mg Cr(VI)/kg/日、雌: 約 0、5、16、34、137 mg/kg/日、0、2、6、12、45 mg Cr(VI)/kg/日に相当) の濃度で 9 週間混餌投与された。各群の雄 6 匹と雌 12 匹を、3、6、9 週間の投与後、および、8 週間の回復期間の後に屠殺した。体重、摂餌量、飲水量および臓器重量の測定、肝臓、腎臓および卵巣の顕微鏡検査、血液学的検査、精巣および精巣上体のセルトリ核に関する組織学的検査、第 X 期または第 XI 期の精細管における前細糸期精母細胞数の測定、ならびにクロマチン分析等が行われた。

投与に関連した死亡や臨床的な毒性徴候は認められなかった。投与期間中、400 ppm 投与群の雄のみで、統計学的に有意な体重増加量の減少 (16%) がみられた。400 ppm 投与群の雌においても体重増加量が 7% 減少したが、わずかな減少であり、対照群に対する有意差は認められなかった。投与群では投与期間中の摂餌量が概して増加し、特に 400 ppm 投与群で顕著であった。回復期間の摂餌量は、全ての群で同等であった。いずれの投与群でも、投与に関連した肉眼的病変や臓器重量の変化は認められなかった。血液学的検査では、400 ppm 投与群の雌雄で投与 3、6、9 週目に、さらに 100 ppm 投与群の雌で 6 週目に、統計学的に有意な平均赤血球容積 (MCV) の低下 (2~4%) がみられた。回復期間の後に、雌マウスでは MCV が正常値に戻ったが、400 ppm 投与群の雄マウスでは 2.8% 増加した。平均赤血球ヘモグロビン (MCH) も、400 ppm 投与群の雄で 9 週目、400 ppm 投与群の雌で 3 週目と 6 週目、100 ppm 投与群の雌で 3 週目に、有意に低下していた (それぞれ 3.7、3.6、2.3、1.8%)。回復期間の後には、MCH は再び全群で同等となった。100 ppm 投与群で認められた MCV および MCH の低下は、試験期間中の 1 回の試料採取時に一過性にみられたのみであったため、偶発的所見であると考えられる。400 ppm 投与群で示された MCV および MCH の低下についても、減少の程度がわずかで既存対照データの範囲内であると述べら

れていること、および MCV、MCH 共にヘマトクリット値、赤血球数またはヘモグロビン濃度といったパラメータを基にして導出される指標で、そうしたパラメータには投与に関連した差異が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられる。卵巣では、投与に関連した組織病理学的変化は認められなかった。脂質の蓄積を示唆する軽度の肝細胞の細胞質空胞化が、0 ppm 投与群(雌 1/12 匹)、50 ppm 投与群(雄 1/6 匹、雌 3/12 匹)、100 ppm 投与群(雄 2/5 匹、雌 2/12 匹)、400 ppm 投与群(雄 2/6 匹、雌 4/12 匹)で認められた。これらの所見は軽度とされており、明瞭な用量-反応関係を示さず、さらに対照群でも認められていることから、毒性学的に有意であるとは考えられない。400 ppm 投与群では腎臓への影響(雄 1 匹および雌 2 匹で軽度尿細管変性、雄 1 匹で軽度尿細管再生、雄 1 匹で軽度炎症)もみられた。これら腎臓の変化は軽度とされ、かつ観察で認められた頻度が低いことから、偶発的所見であると考えられる。精巣においては、構造変化や相対的細胞数の変化は認められなかった。

全体として、この試験の結果は、マウスに重クロム酸カリウムを 9 週間混餌投与しても、試験した最高用量である雄 92 mg/kg/日 (32 mg Cr(VI)/kg/日)、雌 137 mg/kg/日 (45 mg Cr(VI)/kg/日) までは有意な毒性が発現しないことを示している。

同じ方法による試験が、Sprague-Dawley ラットを用いて実施されている (NTP, 1996b)。投与期間はやはり最長で 9 週間とされた。飼料中の重クロム酸カリウムの濃度は同様に 0、15、50、100、400 ppm とされ、これは雄で約 0、1、3、6、24 mg/kg/日 (0、0.4、1、2、8 mg Cr(VI)/kg/日)、雌で約 0、1、3、7、28 mg/kg/日 (0、0.4、1、2、10 mg Cr(VI)/kg/日) の平均用量に相当するものであった。

死亡や投与に関連した臨床的な毒性徴候は認められなかった。体重、飲水量、摂餌量および臓器重量の測定、肝臓、腎臓および卵巣の顕微鏡検査では、とくに影響はみられなかった。血液学的検査では、400 ppm 投与群の雌で 3 週目に、400 ppm 投与群の雄で 9 週目に、それぞれ 3% および 6% の統計学的に有意な平均赤血球容積 (MCV) の低下がみられた。統計学的に有意ではないが、400 ppm 投与群の雌では、9 週目にも 3% の MCV 低下が認められた。この影響は、回復期間後には全動物で正常に戻った。平均赤血球ヘモグロビン (MCH) も、400 ppm 投与群の雄および雌で、9 週目の時点で有意に低下していた (それぞれ 5 および 6%)。回復期間後には、MCH は再び全群で同等となった。マウスでの所見 (上記参照) と同様、これらの MCV、MCH の低下も、減少の程度がわずかで既存対照データの範囲内であると述べられていること、および MCV、MCH 共にヘマトクリット値、赤血球数またはヘモグロビン濃度といったパラメータを基にして導出される指標で、そうしたパラメータには投与に関連した差異が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられる。精巣においては、構造変化や相対細胞数の変化は認められなかった。

全体として、この試験の結果は、ラットに重クロム酸カリウムを 9 週間混餌投与しても、試験した最高用量である雄 24 mg/kg/日 (8 mg Cr(VI)/kg/日)、雌 28 mg/kg/日 (10 mg Cr(VI)/kg/日) までは有意な毒性が発現しないことを示している。

皮膚に反復適用した試験の情報は、得られていない。

水溶解度の高い Cr(VI)への反復曝露によって生じる毒性効果に関する情報は、ヒトについては全て、クロム酸塩の製造およびクロムめっき従事する労働者に関するものである。これらの労働者は、クロム酸ナトリウム、クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウムの固形物(粉塵)もしくは水溶液、または三酸化クロム(VI)水溶液(クロム酸)の浮遊ミストに曝露されていた。これらの労働者で認められた主要な毒性影響には、Cr(VI)イオンの粘膜に対する刺激作用および(低 pH での)腐食作用を反映したものが含まれている。鼻中隔の潰瘍や穿孔、気道の全長とまではいかなくとも大部分にわたる炎症、肺線維症、肺気腫、慢性閉塞性気管支肺疾患、および口腔から腸までの消化管の炎症や潰瘍が認められている。これらの影響の大部分は、空気中の Cr(VI)濃度が比較的高かったと考えられる時期にクロム製造・めっき業に従事していた労働者で特に顕著であった。しかし、入手可能な情報からは、これらの影響の多くが、Cr(VI)への曝露量の信頼できる測定値に結び付けられない。一般的には閾値用量が特定できるはずであるが、実際には得られたデータからはこのような閾値を確定することはできない。非常に低い空気中平均濃度(三酸化クロム(VI) 0.004 mg/m³ 以下、0.002 mg Cr(VI)/m³ 以下)で曝露されたクロムめっき作業員において、鼻粘膜の萎縮が生じたという証拠がいくつか存在する。鼻病変発現については、重要な交絡因子として、個人の衛生不良により指に付いていた Cr(VI)溶液が鼻へ付着してしまうことが挙げられる。

タンパク尿などの腎障害を示す証拠も、クロム酸塩の製造およびクロムめっきに従事する労働者において、いくつか認められている。腎障害が単回曝露でも生じたことを報告する事例も示されている。一般的には閾値用量が特定できるはずであるが、実際には得られたデータからはこのような閾値を確定することはできない。

4.1.2.6.1 反復投与毒性の要約

反復曝露に関しては、水溶解度の高い Cr(VI)、特にクロム酸ナトリウム、クロム酸カリウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウムおよび三酸化クロム(VI)へ労働者が曝露された事例など、多数の報告が得られている。吸入曝露と皮膚曝露に関して報告されている主な影響は、刺激反応および腐食反応である。この反応には、下気道の炎症や上気道での鼻中隔穿孔が含まれる。これらの影響は、信頼できる Cr(VI)曝露量測定値に結び付ける

ことができない。一般的には閾値用量が特定できるはずであるが、実際には得られたデータからはこのような閾値を確定することはできない。クロム酸塩の製造およびクロムめっきに従事する労働者において腎障害が生じることを示す証拠も、いくつか提示されている。ただし、曝露-反応データや無作用量の情報は得られていない。しかし、腎毒性が発現する曝露レベルは、気道への影響が報告されている空気中濃度と重なると思われる。

動物における反復投与毒性試験の情報は、わずかしき得られていない。観察された影響は、概してヒトで認められたものと一致している。一般的には閾値用量が特定できるはずであるが、実際には得られたデータからはこのような閾値を確定することはできない。クロム酸ナトリウムの粉塵に、 $0.3\sim 3.7\text{ mg/m}^3$ ($0.1\sim 1.2\text{ mg Cr(VI)/m}^3$) の濃度で 8 ヶ月間吸入曝露されたマウスでは、死亡が引き起こされた。ラットの方が感受性は低いようであった(16 ヶ月間の曝露で死亡なし)。ラットを 0.06 mg/m^3 ($0.025\text{ mg Cr(VI)/m}^3$) 以上の二クロム酸ナトリウム(エアロゾル)に 90 日間曝露したところ、肺胞マクロファージおよび脾臓リンパ球活性の増高が認められた。 0.57 mg/m^3 (0.2 mg Cr(VI)/m^3) の二クロム酸ナトリウムでは、この増高はほとんど消失し、また、肺胞マクロファージの食作用が抑制された。クロム酸(三酸化クロム(VI))のミストに 8 ヶ月間反復曝露した試験では、 3.5 mg/m^3 (1.8 mg Cr(VI)/m^3) 以上の濃度で気道に刺激作用および腐食作用による影響が生じた。全体として、用量-反応関係に関する有用な情報は、ほとんど得られていない。

ラットに二クロム酸ナトリウムを 90 日間強制経口投与した試験では、体重増加量の著しい減少を引き起こした用量[40 mg/kg/日 (14 mg Cr(VI)/kg/日)]で、精巣に変性が認められた。検討が行われた唯一の臓器である精巣への影響に関する NOAEL は、 20 mg/kg/日 (7 mg Cr(VI)/kg/日) と決定された。別の試験では、重クロム酸カリウムが 9 週間混餌投与されたが、精巣への影響もなく有意な毒性は認められなかった。これらの試験での最高用量は、ラットで 24 mg/kg/日 (8 mg Cr(VI)/kg/日)、マウスで 92 mg/kg/日 (32 mg Cr(VI)/kg/日) であった。

ここで取り上げたクロム化合物は、反復経皮曝露により腐食性を示すと認識されているが、反復経皮試験のデータは得られていない。

4.1.2.7 変異原性

変異原性に関するデータは、HSE のレビューの 36~39 ページのセクション、および IOH のレビューの 164~181 ページのセクションに記載されている。これらのレビューに記載されている試験以外に、関連する試験のデータは得られていない。

4.1.2.7.1 *In vitro* 試験

溶液中の Cr(VI)イオンが *in vitro* 系において直接的な変異原性を示すことは、非常に多くの証拠により示唆されている。水溶解度の高い Cr(VI)化合物については、*in vitro* 試験が広範に行われてきており、以下の様な項目で陽性の結果が示されている。すなわち、細菌を用いた系における点変異および DNA 損傷、酵母を用いた系における点変異、有糸分裂交差、遺伝子変換、二染色体および二倍体、哺乳類細胞を用いた系における遺伝子変異、DNA 損傷、染色体異常、姉妹染色分体交換および不定期 DNA 合成などである。

Cr(VI)の *in vitro* での遺伝毒性は、組織 S9 または S12 画分、胃液、またはグルタチオンアスコルビン酸ないしは亜硫酸などの還元物質の存在下で、かなり減弱される。これらの組成物は、いずれも細胞外で Cr(VI)を Cr(III)に還元する作用を有し、それによりクロムの細胞内への侵入を大幅に減少させる。

4.1.2.7.2 動物試験

Cr(VI)化合物の *in vivo* での遺伝毒性は、*in vitro* におけるほどの規模では検討されていない。ラットまたはマウスに二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウムまたはクロム酸カリウムを非経口投与した試験では、骨髄において染色体異常および小核形成細胞の有意な増加、また肝臓、腎臓、肺において DNA 一本鎖切断、DNA 鎖間架橋および DNA-タンパク質架橋の有意な増加が認められている。クロム酸カリウムの腹腔内投与を行ったマウススポット試験では、陽性結果が得られている。経口投与試験では陰性という結果が得られているが、これらの試験はより低用量で実施されており、さらに経口では吸収が悪いことが知られている。全体として、動物試験において、水溶性 Cr(VI)化合物は、*in vivo* で体細胞に対して変異原性を示すと言える。

マウスを用いた優性致死試験において、重クロム酸カリウムを腹腔内投与した場合に、着床後死亡が有意に増加したことが報告されている。また水溶性 Cr(VI)化合物のトキシコキネティクスデータから、吸入曝露(ヒトにおいて重要な曝露経路)により、クロムが生殖細胞に到達することが示されている。よって以上 2 つの観察結果を総合すると、水溶性 Cr(VI)化合物は、生殖細胞に対する変異原性を有する可能性がある結論づけられる。

4.1.2.7.3 ヒトにおける試験

いくつかの試験において、クロムに曝露された労働者から循環リンパ球が単離され、染色

体異常、小核、SCE および染色体数の変化について調べられている。日本のクロムめっき作業員およびスカンジナビアの SS-MMA 溶接作業員などを対象にして適切に実施・報告された試験では、概して陰性という結果が得られている。

東ヨーロッパのクロム酸塩の製造作業員やイタリアのクロムめっき作業員を対象とした他の複数の試験では、遺伝毒性を示す証拠が報告されている。しかし、これらの試験の実施方法および報告内容には難点があり、得られた知見の意義を十分に評価することはできない。

4.1.2.7.4 変異原性の要約

ヒトにおける遺伝毒性を検討した試験のデータは、ほとんど得られていない。クロムに曝露されている労働者から得た循環リンパ球を用いて適切に実施された試験では、遺伝毒性を示す証拠は認められていない。対照的に *in vitro* では、大量の遺伝毒性データが存在し、これよりは少ないが動物試験データも入手できている。得られた証拠は、水溶解度の高い Cr(VI)化合物が、*in vitro* および *in vivo* で有意な変異原活性を発現し得ることを明瞭に示している。よって検討の対象としている Cr(VI)化合物は、*in vivo* で体細胞に対して変異原性を示すと考えられる。さらにトキシコキネティクスデータおよび優性致死データから、水溶性 Cr(VI)は、*in vivo* で生殖細胞に対して変異原性を示す可能性があることが示唆されている。

4.1.2.8 発がん性

発がん性に関するデータは、HSE のレビューの 57~71 ならびに 42~46 ページのセクション、および IOH のレビューの 211~251 ページならびに 141~163 ページのセクションに記載されている。

動物を用いた発がん性試験の情報が、何件か得られている。それらの試験では、二クロム酸ナトリウムを水性エアロゾルとして連続吸入曝露、または生理食塩水とともに気管内に長期反復投与した場合に肺腫瘍が誘発され、二クロム酸ナトリウムが明らかな発がん性を有することが示された。また、ラットに二クロム酸ナトリウムを吸入させた試験では、咽頭扁平上皮がんの発生が 1 例認められている。

ラットおよびマウスに三酸化クロム(VI)のエアロゾルまたはミストを吸入させた試験では、被験物質曝露群の 1~2 匹に肺腫瘍が生じ、一方対応する対照群では概ね肺腫瘍は認めら

れなかった。これらの試験には、各群の動物数が少ない、または曝露計画が不適切であるといったデザインの欠陥があった。気管支内埋め込みによりラットに三酸化クロム(VI)を投与した試験が 2 件行われており、被験物質投与群の 1~2 匹に気管支がんが認められている。これらの試験において、対照群では気管支の腫瘍は認められていない。

ラットに筋肉内または腹腔内投与を行った試験では、1 ないしは 2 件において、投与部位での腫瘍形成が示されているが、これらの所見は、ヒトにおいて重要な曝露経路を介した発がん性を評価する上では関連性がない。

以上のように、動物試験では、二クロム酸ナトリウムおよび三酸化クロム(VI)について、気道部における発がん性を示す証拠がいくつか存在する。経口経路および経皮経路での発がん性に関するデータや、本リスク評価書で検討の対象としている他の化合物についての発がん性試験のデータは、得られていない。

HSE および IOH のレビューが書かれた際に、多くの疫学的調査の情報が入手されている。これらの疫学的調査では、様々な形の Cr(III)および Cr(VI)に曝露された労働者における発がんリスクが調査された。残念ながら、喫煙習慣に関する詳細な分析は、ほとんどの調査で欠落している。クロム酸塩の製造では、労働者は、クロム酸ナトリウムなどの水溶性型 Cr(VI)の製造中に Cr(III)に曝露される。クロム酸塩の製造に関する調査では肺がんの死亡率が上昇することが明確に示されているが、どの Cr(VI)化合物による影響であるかは正確には明らかになっていない。クロム酸塩顔料の製造に従事する労働者においても、肺がんによる死亡に過剰リスクが認められると報告されている。しかしながら、クロム酸塩顔料の製造業では、やや溶解性の低いまたは難溶性のクロム酸亜鉛やクロム酸鉛、および本リスク評価書で取り扱っているものより水溶性の高い Cr(VI)化合物への曝露を伴う。クロムめっき作業員は、水溶性 Cr(VI)に曝露されている。ある調査では、クロムめっき作業と肺がんのリスク増加との関連性を示す、明瞭な証拠が提示されている。観察された肺がんによる死亡の増加を、空気中の Cr(VI)濃度の特定の値と、信頼できる方法で関係づけることはできない。全体として、溶液中の三酸化クロム(VI)は、ヒトに発がん性を示す物質であると以前に結論づけられているが、対象としている他の Cr(VI)化合物に関しては、ごく限られた情報しか得られていない。

HSE および IOH のレビューの発表以降、以下の研究が入手されている：

米国におけるクロム酸塩の製造業界

最近 2 件の調査が発表されており、これらは重大な方法論的脆弱性を有してはいるが、IOH および HSE のレビューで言及されている既存の調査の内容を拡充するものであるため、

本リスク評価書に収載する。

クロム酸塩の製造作業員における死亡率に関する疫学的調査が、近年実施された (Rosenman and Stanbury, 1996)。これらのクロム酸塩の製造作業員の死亡率は、以前にも調査されている (Machle and Gregorius, 1948 and Public Health Service, 1953)。コホートは、米国企業が米国社会保障庁に提出した規定の書類に基づいて、1990～1991 年に集められた。作業員は、1937 年から 1971 年の間のある時期に、4 つの工場 A～D のいずれか 1 つ以上で雇用されていた。複数の情報源を利用して、健康状況を確認した。米国の一般集団の死亡例の数値を用いて予測死亡率を導出し、がんを死因とする死亡者の割合 (PCMR) を算定した。得られた PCMR を、死因別に 5 歳ごとおよび 5 年ごとの期間で調整した。対象者として確認された作業員の数 は 3,408 名であった。全作業員のうち、10.9% は追跡不能であり、死亡したことが分かった 1,858 名のうち死亡証明書が入手できたのは約 94% であった。白人男性においては、全てのがん (PCMR 1.37, 95% CI 1.23～1.51)、消化管がん (PCMR 1.33, CI 1.08～1.61)、胃がん (PCMR 2.05, CI 1.38～2.92)、鼻腔がん (PCMR 5.18, CI 2.18～11.30) および肺がん (PCMR 1.51, CI 1.29～1.75) による死亡の割合が、統計学的に有意に増加していた。白人男性における肺がんによる死亡は 170 例で、鼻腔がんによる死亡は 6 例であった。黒人男性では、死亡例は合計 394 例で、全てのがん、肺がん、膀胱がんおよび消化器系疾患による死亡の割合が、統計学的に有意に増加していた。黒人男性においては、肺がんによる死亡の割合の上昇はわずかであったが (PCMR 1.34, CI 1.00～1.75)、膀胱がんによる死亡の割合は統計学的に有意な高値 (PCMR 3.30, CI 1.42～6.51) を示した。肺がんによる死亡の割合は、雇用され初めからの潜伏期間を経て、雇用期間が長くなるにつれて増加した。

IOH および HSE のレビューには、Mancuso (1975) の疫学的調査が収載されているが、それと同じコホートを対象として、追跡調査が行われている (Mancuso, 1997)。肺がんによる死亡が、がんによる死亡の 62% という、高い比率を占めることが分かった。コホート中の男性 332 名は、1931 年から 1937 年の間に工場で働いており、1993 年までの追跡が実施された。調査には、先の調査で採用された手法が用いられた。対照値との比較は行われず、クロムを取り扱う作業員の集団全体における、人数-従事年数の分布を年齢群別に調べ、それを基準とした。対象とした作業員の内、49 名は追跡されなかったと報告されている。確認された死亡例 283 例のうち、肺がんによる死亡が 23% (66 例) を占めていた。Cr(III)、Cr(VI) への累積曝露量が算出され、年齢で調整した肺がん死亡率は、累積曝露量の増加とともに上昇していた。著者は、Cr(III) と肺がん死亡率との間に関連を認めるがこれは恐らく見かけ上のもので、Cr(III) 曝露と Cr(VI) 曝露が相関して間接的にその様な結果をもたらしているのであろうと主張している。

英国におけるクロムめっき業界

英国中部のクロムめっき作業員について調査が行われているが、調査期間を 1995 年まで延長し、肺がんによる死亡に重点をおいた追跡調査が実施された(Sorahan *et al.*, 1998)。先に行われた調査については、HSE および IOH のレビューで要約されており、その追跡調査期間は 1946 年～1975 年であった。この調査では、信頼性の高い、統計学的に有意な肺がんによる過剰死亡が認められた。男性作業員において、肺がん発生率増加とクロム浴作業時間との間に正の相関が認められた。対象者ごとの定量的曝露データは入手できなかった。1973 年以降、クロム浴の近くでの静置サンプリング値は、概ね 0.025 mg Cr(VI)/m³(8 時間 TWA)未満であった。1973 年より前の空气中濃度は、これより高かった可能性が高い。1998 年に公表された調査では、前述のクロム作業員 1,762 名(男性 812 名、女性 950 名)のコホートで死亡率を調査し、先行調査と本質的には同じ手法を用いて 1946 年～1995 年まで追跡が行われた。93.5%で追跡調査を完了した(1,762 名のうち 114 名は追跡できなかった)。職歴は大部分で得られたが、追跡対象者の曝露レベルや喫煙歴に関するデータは入手できなかった。労働者は、クロム浴でクロムを取り扱っていた作業時間によって、異なるカテゴリーに分けられた。

死亡が確認されたのは、752 例であった。対象としたコホートにおける死亡率を、イングランドおよびウェールズの一般集団の死亡率に基いて年齢、性別および暦年を考慮して予測した死亡率と比較した。クロム浴作業による曝露を受けてない作業員では、肺がんによる死亡の増加は認められなかったが[観察数 9 例、標準化死亡比(SMR)66]、クロム浴作業による曝露を受けていた男性(時期を問わない)については、統計学的にそれより高い SMR が算出された(観察数 40 例、予測数 25.4 例、SMR 157、95% CI 113～214、 $p<0.01$)。初めて Cr(VI)を取り扱う作業に従事してからの期間が 10～19 年の男性作業員に全体に関しては、算出の結果、肺がんの SMR が統計学的に有意に上昇していたが(観察数 18 例、予測数 8.85 例、SMR 203、95% CI 121～321、 $p<0.01$)、従事期間がそれ以外の場合では、統計学的に有意な上昇は認められなかった。ポアソン回帰を用いて、肺がんによる死亡のリスクについて、クロム浴やその他の作業によりクロムへの曝露を受けた累積期間で分類して(4 分類; 全くなし、1 年未満、1～4 年、5 年以上)比較・検討を行った。男性において、肺がんによる死亡とクロム浴作業の累積従事期間について、統計学的に有意な正の傾向が認められた($p<0.01$)。クロム浴作業に 5 年以上従事していた男性の場合、肺がんによる死亡の SMR は 375 であった(観察数 10 例、予測数 2.7 例、95% CI 180～689、 $p<0.001$)。クロム浴作業に従事していた女性作業員でも、SMR の上昇が認められた(観察数 15 例、予測数 8.6 例、SMR 175、95% CI 98～289、 $p=0.06$)。この調査により、クロムめっき作業により Cr(VI)へ曝露されることで、肺がんによる死亡のリスクが有意に上昇するという、先の調査の知見が裏付けられている。だが、この肺がんの過剰リスクに関する明瞭な用量-反応関係を確立するこ

とは、依然としてできていない。

4.1.2.8.1 発がん性の要約

三酸化クロム(VI)水溶液に曝露されるクロムめっき作業員では、肺がんによる死亡率に明らかな過剰が認められた。よって、三酸化クロム(VI)は、ヒトに対する発がん性物質とみなすべきである。肺がんによる死亡率の過剰と空気中の Cr(VI)濃度の特定の値との関係を、信頼できる方法で明らかにすることはできていない。これらのクロムめっき作業員は、より具体的には、めっき浴の表面から発生する Cr(VI)酸性水溶液のミストに曝露されていた。このミストの酸性度が、病変の発症およびその種類、ならびに Cr(VI)の取り込みに関わる重要な寄与因子である可能性があり、よって三酸化クロムのヒトに対する発がん作用を直接的に外挿して、クロム酸アンモニウム、クロム酸ナトリウム、クロム酸カリウムや重クロム酸アンモニウム、二クロム酸ナトリウム、重クロム酸カリウムの発がん性を検討することはできない。本リスク評価書で取り上げている他の Cr(VI)化合物に関しては、クロム酸塩の製造に従事する集団、クロム顔料の製造に従事する集団、クロムに曝露されるその他の集団について、肺がんが明らかに増加していることを示す疫学データが得られているが、それらのデータを本リスク評価書で検討している Cr(VI)化合物のいずれかへの曝露に特異的に関連づけることはできない。しかし、これまでの状況では、溶液中の Cr(VI)イオンが最終的な発がん性物質である可能性が高い。よって以上の疫学的調査から、本リスク評価書で扱う他の 4 種類の Cr(VI)化合物についても、発がん性の懸念が生じることになる。

動物を用いた発がん性試験は、本リスク評価書で扱う化合物のうち、2 種類についてのみ実施されている。これらの試験では、二クロム酸ナトリウムがラットに対して発がん性を有することが示され、吸入または気管内注入により長期反復投与した場合に、肺腫瘍の誘発が認められている。ラットおよびマウスに三酸化クロム(VI)を吸入または気管支内埋め込みにより投与した試験では、被験物質曝露群の 1~2 匹に肺腫瘍が生じ、一方対応する対照群では概ね肺腫瘍は認められなかった。以上のように、動物試験では、二クロム酸ナトリウムおよび三酸化クロム(VI)について、気道部における発がん性を示す証拠がいくつか存在する。溶液中で Cr(VI)を生成することができる他の Cr(VI)化合物(本リスク評価書の対象としていない)を用いてラットで行われた同様の試験では、肺での発がん性が認められている。よって、動物試験からは、本リスク評価書で扱う 5 種類 Cr(VI)化合物全てについて、吸入経路を介し気道を作用部位とする発がん性を懸念すべき十分な理由があると言える。経口経路や経皮経路での発がん性に関するデータや、本リスク評価書で検討の対象としている他の化合物についての発がん性試験のデータは、得られていない。クロム(VI)化

化合物は、反復した経口・経皮曝露により、発がん性を示す可能性があると考えられる。経口経路の場合、消化管からの吸収率の低さや消化管内での Cr(III)への還元により、全身性の発がん性は抑制され得るが、接触部位での作用はやはり問題として残る。経皮についても同様の考えが当てはまる。

よって全体として、本リスク評価書で取り扱う 5 種類 Cr(VI)化合物全てについて、発がん性が証明されているかまたは発がん性の疑いがある。得られた情報を検討し、またこれらの物質の遺伝毒性を考慮すると、発がん性に関し、いかなる用量-反応関係や閾値も特定することはできない。

4.1.2.9 生殖毒性

生殖毒性に関するデータは、HSE のレビューの 47~48 ページならびに 73 ページのセクション、および IOH のレビューの 186~190 ページおよび 252~254 ページのセクションに記載されている。それ以外にも、クロム(VI)を動物に経口投与した場合の生殖に対する影響に関して、さらに試験データが得られている。非経口試験において、胚・胎仔死亡および奇形の誘発が認められているが、非経口経路での曝露は、ヒトにおける生殖毒性を評価する上では重要ではない。

クロム酸塩製造工場で雇用されていた女性の集団について、妊娠および出産の経過に関する調査が行われているが、報告内容が不十分であり、得られた結果から結論を導けるものではなかった。他の調査では、「クロム化合物」の製造に従事していた女性の集団では、クロムへの職業曝露のない対照群と比較して、妊娠合併症の発生率がかなり高いことが示されている。ただし、クロムへの曝露の状況は特定されておらず、調査の質は低いものであった。実施された調査の質が悪いため、ヒトの生殖能力に対してクロムがどのような影響を及ぼし得るかについては、結論を引き出すことはできない。

4.1.2.10 動物試験

生殖試験

性成熟(7 週齢)に達した雌雄の Swiss マウスに重クロム酸カリウムを飲水投与した試験で、この六価クロム化合物が雄および雌の生殖能に及ぼす影響が検討されている(Elbetieha and Al-Hamood, 1997)。各群 9~20 匹の雄に、重クロム酸カリウムを 0、1,000、2,000、4,000、5,000 mg/L(約 0、166、333、666、833 mg/kg/日、すなわち 0、60、120、235、290 mg

Cr(VI)/kg/日に相当)の用量で12週間投与した後、雄1匹に対して未投与の雌2匹と10日間交配させた。その後曝露された雄を屠殺し、1週間後に雌を屠殺した。同様に、各群11~18匹の雌に、重クロム酸カリウムを0、2,000、5,000 mg/L(約0、400、1,000 mg/kg/日、すなわち0、140、350 mg Cr(VI)/kg/日に相当)の用量で12週間投与した後、雌3匹に対して未投与の雄1匹と10日間交配させた。雄を取り除いた1週間後、雌を屠殺した。妊娠した雌の数、全着床数、生存胎仔数および吸収胚数が記録された。さらに雄10~13匹および雌8~10匹からなるサテライト群を設け、重クロム酸カリウムを0、2,000(雄のみ)、5,000 mg/Lの用量で12週間投与し、投与終了時に屠殺した。これらの動物では、体重および生殖器官の重量が記録された。試験報告書には、各群の動物数がばらついていることに関する説明は提示されていない。さらに、投与用量の設定根拠も不明である。

高濃度では、被験動物の1日当たりの飲水量が、対照群に比べて少なかった(これ以上の詳細は示されていない)。この飲水量の低下に応じて用量が調整されたのか、またはこれらの被験動物では投与量が少なくなったのかは不明である。曝露されたいずれの群においても、雌雄のマウスで死亡や臨床的な毒性徴候は認められなかった。2,000 および 5,000 mg/L(体重が記録されたのはこの2用量のみ)で投与されたサテライト群の雄では、対照群と比較してそれぞれ10%および12%の統計学的に有意な絶対体重の減少がみられた。重クロム酸カリウムを5,000 mg/Lの用量で(体重が記録されたのはこの用量のみ)投与されたサテライト群の雌では、体重に変化はみられなかった。精巣の相対重量は、2,000 および 5,000 mg/L 群で統計学的に有意に増加していた(それぞれ17.5%および21.5%の増加)。精囊および包皮腺の相対重量は、2,000 および 5,000 mg/L 群で減少していたが、後者でのみ統計学的に有意にであった(それぞれ27%および34%の減少)。卵巣の相対重量の統計学的に有意な増加(50%)が、5,000 mg/L 群で報告されている。臓器の絶対重量に関する情報を欠いているため、精巣の相対重量の増加は、雄で認められた体重の減少によるものと説明することもできることに留意する必要がある。さらに、組織病理学的検査が行われておらず、臓器重量変化の毒性学的意義を解釈するのが困難であることにも注意が必要である。

対照群と比較した場合、投与群の雄と交配させた未投与の雌の妊娠の割合、および未投与の雄と交配させた投与群の雌の妊娠の割合には、投与による影響は認められない。平均着床部位数は、2,000 および 4,000 mg/L 群の雄によって妊娠した雌で統計学的に有意に低下していたが(投与群:対照群はそれぞれ、6.33:8.18、6.86:8.18)、最高用量では有意な低下は認められなかった(7.84:8.18)。用量-反応関係がみられないことを考慮すると、この所見の毒性学的意義は不明である。しかし、高濃度群では、飲水量の低下により、動物への実際の投与量が名目上の投与量よりも少なかった可能性がある。対照群の雌ならびに2,000 および 4,000 mg/L 群の雄によって妊娠した雌では、胚吸収および胎仔の死亡は認められなかった。一方、最低用量(1,000 mg/L)群の雄によって妊娠した雌では、3例の胚吸収が記録され

ている。明らかな用量-反応関係がみられないこと、およびこれらの所見を認めたのが 1 妊娠例であったのかまたは複数の妊娠例であったのが明瞭に報告されていないことを考慮すると、1,000 mg/L 群でみられた 3 例の胚吸収は、偶発的所見であるとみなされる。最高用量(5,000 mg/L)で投与された雄によって妊娠した雌でも、計 6 例の胚吸収および計 6 例の胎仔死亡が認められている。これらの所見を認めたのが 1 妊娠例であったのかまたは複数の妊娠例であったのか明瞭には報告されていないが、発生率を考慮すると、1 妊娠例で起こったとは考えにくい。従って、この用量(5,000 mg/L)で報告された胎仔死亡は、投与に関連したものであると考えられる。着床および生存胎仔の平均数も、2,000 ないしは 5,000 mg/L で投与を受けていた雌の群で、統計学的に有意に低下していた(対照群でそれぞれ 9.00 および 8.76 であったのに対して、2,000 mg/L 群で 7.35 および 6.55、5,000 mg/L で 7.44 および 5.88)。また、2,000 および 5,000 mg/L で投与を受けていた雌の群では、胚吸収がみられた妊娠雌数の統計学的に有意な増加も認められた(対照群で 11%であったのに対し、それぞれ 53% 11% および 63%)。同様に、これらの群では、それぞれ計 37 例および 14 例の胚吸収(対照群では 4 例)が認められた。

全体として、この試験の結果は、マウスに重クロム酸カリウムを 12 週間経口投与すると 2,000 mg/L の用量(雄で 333 mg/kg/日すなわち 120 mg Cr(VI)/kg/日、雌で 400 mg/kg/日すなわち 140 mg Cr(VI)/kg/日)以上で、雄および雌の生殖能への有害影響(着床数減少など)が生じたことを示している。雄における有害影響は、体重の有意な減少が認められた用量で発現した。雌では体重への影響は示されなかったが、最高用量の 1,000 mg/kg/日(350 mg Cr(VI)/kg/日)では、卵巣の相対重量の有意な増加が認められた。この試験では、雄におけるこれらの生殖能への影響に関する NOAEL は、1,000 mg/L(重クロム酸カリウム 166 mg/kg/日または 60 mg Cr(VI)/kg/日に相当)と確定された。雌に関しては、試験した最低用量である 2,000 mg/L(重クロム酸カリウム 400 mg/kg/日または 140 mg Cr(VI)/kg/日に相当)でも生殖能への影響(着床数減少)が認められたため、NOAEL を決定することはできなかった。2,000 ないしは 5,000 mg/L(400 mg/kg/日すなわち 140 mg Cr(VI)/kg/日、ないしは 1,000 mg/kg/日すなわち 350 mg Cr(VI)/kg/日)で投与を受けていた雌の群で、生存胎仔数の減少および胚吸収数の増加が認められた。さらに、最高用量の 5,000 mg/L(833 mg/kg/日、290 mg Cr(VI)/kg/日)で投与を受けた雄によって妊娠した未投与の雌でも、胚吸収数および胎仔死亡数の増加が認められた。

Wolfe(NTP, 1997)は、GLP および QA の要件を満たす厳格なプロトコルに沿って、連続交配試験を実施した。各群雌雄 20 匹ずつの BALB/c マウスに、重クロム酸カリウムが混餌投与された。実際の用量は、0、19.4、38.6、85.7 mg/kg/日(0、7、14、30 mg Cr(VI)/kg/日)であった。用量は、9 週間の予備試験に基づいて選択された。被験物質の投与は、雌雄のマウスを同居させる 1 週間前から開始され、交配期間を通じて実施され、さらに隔離後も F0

動物の剖検まで継続して行われた。被験動物は、投与開始時から 7 日間は、単独で飼育された。試験 8 日目に同一用量を投与された雄 1 匹と雌 1 匹を同居させ、12 週間の連続交配期間を設けた。1 腹当たりの出生仔数を数え、出生仔は、体重を測定し、生後 1 日目(第 1 日)に屠殺した。出生仔の総数、生存仔数および死亡仔数、雌雄の数および出生仔の合計体重が測定された。12 週の終わりにペアを隔離し、投与を継続した。連続交配の段階で生まれた全ての仔動物(F1)は、21 日目の離乳まで雌親に哺育させた。出生 1 日目から 21 日目まで、仔動物の数(生存/死亡)および体重を定期的に測定した。離乳が全て完了した後に F0 動物の剖検が行われ、最終体重および臓器重量の確認、精子分析、さらに種々の組織の保存が行われた。離乳したマウスは、一部を無作為に選択し、同じ性別で群分けして、74 日目まで飼育した。離乳後、F1 動物には F0 に投与したのと同じ用量の重クロム酸カリウムを、剖検時まで混餌投与した。実際の用量は 0、22.4、45.5、104.9 mg/kg/日(0、8、16、37 mg Cr(VI)/kg/日)であった。性成熟後(74 ± 10 日齢)に各群の F1 動物雌雄 20 匹ずつで無作為に交配ペアを作り(同胞交配は回避)、陰栓が確認されるまでか 7 日目まで、短い方の期間同居させてから隔離した。仔動物が生まれたら、生後 1 日目に出生仔数および体重の測定を、雌雄別に全ての仔動物について実施した。2 週目および 4 週目に F1 動物の体重を測定し、飼料消費量を確認した。F1 動物の剖検では、最終体重および臓器重量の確認、精子分析が実施され、種々の組織が保存された。

F0 動物では、投与による生殖能への影響は認められなかった。出産雌数/同居数比は、群間で同等であった。ペア当たりの仔動物数、1 腹当たりの生存仔数、性別比、および生存仔の絶対体重や補正体重には、投与による差異は認められなかった。妊娠期間への影響はなかった。毒性徴候はみられなかった。ただし、F0 の雌では、85.7 mg/kg/日(30 mg Cr(VI)/kg/日)群で、体重の軽度減少(14 週目において 10%)が認められている。また剖検では、最高用量群の F0 動物の肝臓重量が、17%(雄)ないしは 12%(雌)減少していた。F0 動物では、投与に関連した肉眼的、顕微鏡的病変は認められなかった。精子分析の結果は、群間で同等であった。最高用量群では、出生後 14 および 21 日目の平均出生仔体重が、対照値よりもわずかに低かった(9~15%、統計的有意差なし)。74 日目まで、その差異は 9%にとどまっていた。授乳中の平均出生仔体重の平均、出生時に生存していた仔動物の割合、および F1 仔動物の生存率は、いずれの群でもほぼ同等であった。成体となった F1 動物では、投与に関連した毒性徴候は認められなかった。F1 による交配の段階では、投与に関連した繁殖成績(交配指数、妊娠指数、受胎指数、1 腹当たりの生存仔数、出生時生存仔の割合、性別比、補正生存仔体重、妊娠期間)への影響は認められなかった。膣スメア検査では、発情周期への影響はないことが示された。F1 動物の剖検において、投与に関連した臓器重量や精子分析データの変化、および肉眼的、顕微鏡的病変は認められなかった。生存仔の雌の体重は、最高用量群で 11%減少していた。F2 世代の 1 腹あたりの生存仔数や死亡仔数、性別比、および出生仔体重には、曝露群と対照群とで差は認められなかった。この試験全

体としては、試験した最高用量である 30 mg Cr(VI)/kg/日において、有意な毒性がみられたが生殖能への影響は認められなかった。

精巣に対する影響に関する情報が、いくつかの反復経口投与試験から得られている。これらの試験については、セクション 4.1.2.6 で詳述している。ラットに二クロム酸ナトリウムを 90 日間強制経口投与した試験では、体重増加量の著しい減少を引き起こした用量[40 mg/kg/日 (14 mg Cr(VI)/kg/日)]で、精巣に変性が認められた。精巣への影響に関する NOAEL は、20 mg/kg/日 (7 mg Cr(VI)/kg/日) と決定された。他の試験では、重クロム酸カリウムが 9 週間混餌投与されたが、精巣への影響を認めなかった。これらの試験での最高用量は、ラットで 24 mg/kg/日 (8 mg Cr(VI)/kg/日)、マウスで 92 mg/kg/日 (32 mg Cr(VI)/kg/日) であった。

発生試験

Trivedi *et al.* (1989) の発生毒性試験では、各群 10、13、12、10 匹の ITRC アルビノマウスの妊娠雌に、0、250、500、1,000 ppm の重クロム酸カリウム[約 0、60、120、230 mg/kg/日 (0、20、40、80 mg Cr(VI)/kg/日に相当)]を、妊娠 0 日(膈栓を確認)から 19 日まで飲水投与し、19 日目に母動物を屠殺した。屠殺後、胎仔の外表、内臓および骨格の検査を行い、さらに母体血、胎盤および胎仔内の総クロム濃度を測定した。

投与を受けたいずれの雌親においても、死亡や臨床的な毒性徴候は認められなかった。対照群と比較して、500 ppm 群では母動物の体重増加量の統計学的に有意な減少(21%)を認め、一方 1,000 ppm 群では 4% の体重減少が記録されている。250 ppm 群でも体重増加量が 18% 減少していたが、統計学的に有意な水準には達していなかった。最高用量群では、仔動物を出産した雌はいなかった。さらに、低用量群の雌 3 匹および中用量群の雌 2 匹でも、仔動物の出産がみられなかった。被験物質が投与された全ての群で、用量依存性の(中および高用量群で統計学的に有意な)着床前損失の増加がみられた。1,000 ppm 群の母動物では、着床が認められなかった(100% の着床前損失)。250 および 500 ppm 群では、着床後損失および胚吸収の発生率が、統計学的に有意に増加していた。250 および 500 ppm 群ではさらに、1 腹当たりの産仔数の減少が、用量依存性(中用量群で統計学的に有意)に認められた。低、中用量群では、胎仔の体重および頭殿長が統計学的に有意に減少していた。奇形や重度の骨格異常は認められなかった。500 ppm 群では、曲尾および、鼻、四肢、背中、頸部、尾における皮下出血点状斑や線状斑の発生率が、統計学的に有意に増加していた。500 ppm 群の胎仔では、指骨、胸骨分節、頭蓋骨、胸骨および尾骨において、統計学的に有意な骨化の低下が認められた。胎仔の頭蓋骨の骨化は、250 ppm 群でも有意に低下していた。被験物質が投与されたいずれの群においても、軟部組織の検査では有意な異常はみ

られなかった。500 および 1,000 ppm 群の母体の血液、250 および 500 ppm の胎盤、および 500 ppm 群の胎仔組織では、総クロム濃度が対照群よりも有意に高かった。

1,000 ppm 群で着床が全く認められなかったという所見は、著しい母体毒性(体重減少)と関連していた。500 ppm 群では、発生に対する様々な有害影響が認められた。これらの影響は、母動物で体重増加量に 21%の減少を認めた用量で生じている。しかし母動物における体重増加量の減少は、この用量で報告されている産仔数および胎仔体重の減少によると説明することも可能であることから、これらの所見は、重クロム酸カリウムが発生に対し直接的に影響を及ぼすことを示しているとも考えられる。250 ppm 群では、発生に対する有害影響(着床後損失および胚吸収の発生率増加、胎仔体重減少、頭殿長の短縮、頭蓋骨の骨化遅延)が、有意な母体毒性は伴わずに、また胎盤の総クロム濃度有意な上昇と関連して認められた。この試験の結果から、重クロム酸カリウムを妊娠マウスに飲水投与すると、母体毒性が認められない用量(250 ppm および場合により 500 ppm)でも、胎仔に毒性影響が生じると結論づけられる。従ってこの試験から、母体毒性に関する NOAEL は 120 mg/kg/日(40 mg Cr(VI)/kg/日)と特定できるが、発生への影響に関しては、試験した最低用量である 60 mg/kg/日(20 mg Cr(VI)/kg/日)でも有害影響が報告されたため NOAEL を特定することはできない。

Junaid *et al.*(1996a)は、Swiss 系アルビノマウス(各群 10 匹ずつ)に対して妊娠 6~14 日目の間、重クロム酸カリウムを 0、250、500、750 ppm の濃度で飲水投与した。19 日目に母動物の帝王切開を行い、胎仔を調べた。1 日の平均飲水量に基づいて算出すると、投与された Cr の量は、マウス 1 匹当たり 2.00、3.75、5.47 mg/日であった。体重を 30 g とすると、重クロム酸カリウムの推定摂取量は、190、350、520 mg/kg/日(70、125、180 mg Cr(VI)/kg/日)となる。350 および 520 mg/kg/日(125 および 180 mg Cr(VI)/kg/日)群では、母動物の死亡や臨床的毒性徴候は認められなかったが、体重増加量が減少していた(それぞれ 8.2 および 24%の減少)。350 および 520 mg/kg/日(125 および 180 mg Cr(VI)/kg/日)群では、1 腹当たりの胎仔数の統計学的に有意な減少(それぞれ 20 および 18%)、胎仔体重の減少(対照群と比べてそれぞれ 13 および 20%減少)、および死亡仔数の増加(それぞれ 2 腹に 3 匹および 7 腹に 12 匹)が認められた。着床後損失は、350 および 520 mg/kg/日(125 および 180 mg Cr(VI)/kg/日)群において、それぞれ 22 および 34%増加し、これらの増加は統計学的に有意な水準であった。これらの用量では、骨化が低下し、下垂手および皮下出血斑の発生率が増加していた。全体として、クロム(VI)は、350 mg/kg/日(125 mg Cr(VI)/kg/日)の用量で、胎仔には毒性を発現したが奇形は誘発せず、また母体には毒性の明らかな徴候を生じることにはなかったが体重増加量の軽度減少を引き起こした。胎仔への影響に関する NOAEL は、190 mg/kg/日(70 mg Cr(VI)/kg/日)であった。

他の試験

クロムへの妊娠前曝露が発生に及ぼす影響を評価することを目的として実施された試験 (Junaid *et al.*, 1996b)において、生殖能を有することが証明されている各群 15 匹ずつの Swiss 系アルビノマウスに、重クロム酸カリウムが 0、250、500、750 ppm の濃度で 20 日間毎日飲水投与された〔約 0、63、119、174 mg/kg/日 (0、20、40、60 mg Cr(VI)/kg/日)に相当〕。その後ただちに投与された雌を未投与の雄と 24 時間交配させ、続いて各群から妊娠した雌 10 匹を無作為に選択し、妊娠 19 日目に屠殺した。母動物から両側の卵巣を摘出し、黄体数を確認した。着床数および胚吸収数を記録し、胎仔の外表面、内臓および骨格の検査を行った。屠殺時にはさらに、母体血、胎盤および胎仔内の総クロム濃度を測定した。

被験物質を投与されたいずれの雌においても、臨床的な毒性徴候は認められなかった。最高用量では、死亡例(3/15 匹)が認められた。これらの死亡動物の剖検では死因を確定することはできなかったが、死亡数および最高用量で死亡が発現したことを考慮すると、死亡は投与に関連するものである可能性が高い。投与期間中、体重増加量への影響はみられなかった。しかし、妊娠期間中は最高用量群の母動物では体重増加をほとんど認めず、中用量群の母動物では体重増加量が 14%減少した。750 ppm 群では対照群と比較して、統計学的に有意な 44%の黄体数減少が認められた。さらに同群では着床が全くみられなかった。妊娠前に重クロム酸カリウムを 500 ppm の濃度で飲水投与された母動物でも、着床数が統計学的に有意に減少した(対照群の 29%の減少)。250 および 500 ppm 群では、用量依存的(中用量群で統計学的に有意)な着床前損失の増加がみられた。250 および 500 ppm 群で着床後損失の、500 ppm 群で胚吸収の発生率に、統計学的に有意な増加を認めた。低および中用量群では、胎仔体重および頭殿長が統計学的に有意に減少していた。250 および 500 ppm 群ではさらに、1 腹当たりの産仔数の減少が、用量依存的(中用量群で統計学的に有意)に認められた。奇形や重度の骨格異常は認められなかった。500 ppm 群では、曲尾、短尾および皮下出血斑の発生頻度が統計学的に有意に増加していた。また妊娠前に 500 ppm で飲水投与を受けた母動物の胎仔では、頭頂骨、頭頂間骨および尾骨において、統計学的に有意な骨化の低下が認められた。胎仔の尾骨の骨化は、250 ppm 群でも有意に低下していた。被験物質投与群のいずれにおいても、軟部組織の検査では有意な異常はみられなかった。総クロム濃度は、母体の血液については被験物質投与群の全てにおいて、胎盤については 250 および 500 ppm 投与群において、胎仔組織については 500 ppm 群において、対照群よりも有意に上昇していた。

総括すると、この試験の結果は、雌マウスに対して妊娠前に重クロム酸カリウムを 20 日間飲水投与すると、500 ppm〔119 mg/kg/日 (40 mg Cr(VI)/kg/日)〕以上で雌の生殖能に有害影響(黄体数の減少や着床前損失の増加)が生じることを示している。胎仔への毒性影響は、試験した最低用量である 250 ppm〔63 mg/kg/日 (20 mg Cr(VI)/kg/日)〕からでも認められてい

る。750 ppm では、有意な母体毒性(死亡)が認められた。この用量では体重増加量も著しく減少していたが、この減少は、着床が全くなかったことが主因であると述べられている。低および中用量群では、有意な母体毒性は認められなかった。500 ppm 群では体重増加量が 14%減少していたが、これは産仔数および胎仔体重の減少によるものと説明されている。最後の屠殺時、すなわち投与終了の約 21 日目には、被験物質を投与されたいずれの動物においても、総クロム濃度が有意に上昇していたことが示されている。この試験より、母体毒性および生殖能への影響に関する NOAEL は、それぞれ 119 mg/kg/日 (40 mg Cr(VI)/kg/日) および 63 mg/kg/日 (20 mg Cr(VI)/kg/日) と定められる。発生への影響に関しては、NOAEL を特定することはできない。発生毒性としては、着床後損失および胚吸収の増加、産仔数、胎仔体重および頭殿長の減少、曲尾、短尾および皮下出血斑の発生率増加、ならびに頭頂骨、頭頂間骨および尾骨の骨化遅延などが認められたが、これらは母体毒性が認められない場合にも生じた。

4.1.2.10.1 生殖毒性の要約

生殖への影響に関しては、ヒトのデータは女性作業員を対象とした調査のものに限られ、それらは報告内容が不十分で結論を導き出すことはできない。生殖能に焦点を当てた動物試験の情報は、3 件得られている。マウスに重クロム酸カリウムを 12 週間飲水投与した試験では、雄および雌で、それぞれ 333 mg/kg/日 (120 mg Cr(VI)/kg/日) および 400 mg/kg/日 (140 mg Cr(VI)/kg/日) 以上の用量で有害影響が生じた。雄の NOAEL は 166 mg/kg/日 (60 mg Cr(VI)/kg/日) と確定できたが、雌に関しては 400 mg/kg/日が試験した最低用量であったため NOAEL は確定できなかった。この試験の所見には、雄への投与による胚吸収増加および投与された雌での着床の減少が含まれている。別の試験では、雌マウスに対して妊娠前に重クロム酸カリウムを飲水投与したところ、500 ppm [119 mg/kg/日 (40 mg Cr(VI)/kg/日)] 以上の用量で、生殖能への有害影響(黄体数の減少および着床前損失の増加)が生じた。この試験より、母体毒性および生殖能への影響に関する NOAEL は、それぞれ 119 mg/kg/日 (40 mg Cr(VI)/kg/日) および 63 mg/kg/日 (20 mg Cr(VI)/kg/日) と特定される。3 件目の試験もマウスで行われたものであるが、試験した最高用量の 86 mg/kg/日 (30 mg Cr(VI)/kg/日) で、生殖パラメータに対する投与の影響が認められなかった。妊娠中(0~19 日目)に重クロム酸カリウムを飲水投与されたマウスにおいて、着床後損失などの胎仔毒性が認められた。試験した最低用量の 60 mg/kg/日 (20 mg Cr(VI)/kg/日) で、母体毒性が伴われることなく発生への有意な影響が生じた。従って、発生に関する NOAEL を確定することはできなかった。

定性的に同等の結果が、別の試験でも得られている。この試験では、重クロム酸カリウム [350 mg/kg (125 mg Cr(VI)/kg)] が、より短期間の妊娠 6~14 日目に投与された。マウスの

EURAR: CHROMIUM TRIOXIDE

雌親に妊娠前に重クロム酸カリウムを投与した試験では、試験した最低用量の 250 ppm〔63 mg/kg/日 (22.1 mg Cr(VI)/kg/日)〕から、胎仔への毒性影響が認められた。屠殺時の総クロム濃度の測定では、被験物質を投与された動物で有意な上昇が示された。着床後損失等の発生への影響に関しては、NOAEL を確定できなかった。胎仔に対するこれらの影響は、投与終了後も母動物の体内にクロムが残存していたことにより説明できると考えられる。

総括すると、水溶解度の高いクロム(VI)化合物は、マウスに対し発生毒性を示す物質であると考えべきである。これらの知見は、ヒトにも関連性があるとみなされる。

動物試験で認められた生殖に対する有害影響の中には、これらのクロム(IV)化合物が生殖細胞に対して変異原性を示すことに関連するものがある可能性が指摘されている(「変異原性」のセクションを参照)。

吸入や経皮を曝露経路とした生殖毒性試験の情報は、得られていない。