

食品安全委員会  
汚染物質・化学物質専門調査会  
合同ワーキンググループ  
第5回会合議事録

1．日時 平成19年7月3日(火) 14:00～15:46

2．場所 食品安全委員会大会議室

3．議事

(1) 清涼飲料水に係る化学物質(ベンゼン、1,1,2-トリクロロエタン、トルエン、亜塩素酸、二酸化塩素、1,1,1-トリクロロエタン)の食品健康影響評価について

(2) その他

4．出席者

(専門委員)

佐藤座長、安藤専門委員、太田専門委員、渋谷専門委員、広瀬専門委員、  
前川専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、増田課長補佐、平原評価専門官

5．配布資料

資料1-1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号18 ベンゼン(案)

資料 1 - 2 概要版

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 1 8 ベンゼン (案)

資料 2 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 3 7 1, 1, 2 - トリクロロエタン (案)

資料 2 - 2 概要版

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 3 7 1, 1, 2 - トリクロロエタン (案)

資料 3 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 6 1, 1, 1 - トリクロロエタン (案)

資料 3 - 2 概要版

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 6 1, 1, 1 - トリクロロエタン (案)

資料 4 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 3 8 トルエン (案)

資料 4 - 2 概要版

清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 3 8 トルエン (案)

資料 5 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号 4 0 亜塩素酸 (案)

番号 4 2 二酸化塩素 (案)

## 6 . 議事内容

佐藤座長 それでは、時間でございますので、開催したいと思っておりますけれども、開催前に事務局からお知らせがございます。どうぞ。

平原評価専門官 既に汚染物質専門調査会及び化学物質専門調査会において、御連絡しているところですが、廣瀬雅雄先生が委員に任命されました。

また、これに伴いまして、渋谷淳先生が化学物質専門調査会の専門委員及び汚染物質専門調査会・化学専門調査会合同ワーキンググループの専門委員になりました。

先生、一言お願いいたします。

渋谷専門委員 東京農工大学の渋谷淳でございます。よろしくお願いいたします。

佐藤座長 どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、ただいまから第5回「汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ」を開催したいと思います。

本日は、立松専門委員及び千葉専門委員が御都合により、御欠席となっております。6名の専門委員に御出席いただいております。専門委員の皆様におかれましては、御多忙の中、御出席いただきましてありがとうございました。

本日は食品安全委員会から、見上委員長始め5名の委員の先生方に御出席していただいております。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は「(1)清涼飲料水に係る化学物質(ベンゼン、1,1,2-トリクロロエタン、トルエン、亜塩素酸、二酸化塩素、1,1,1-トリクロロエタン)の食品健康影響評価について」となっております。

まず、事務局の方から資料の確認をお願いいたします。

平原評価専門官 では、資料の確認をさせていただきます。

まず議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1-1は、清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号18 ベンゼン(案)。

資料1-2は、その概要版です。

同様に資料2-1及び資料2-2は、1,1,2-トリクロロエタン。

資料3-1及び資料3-2は、1,1,1-トリクロロエタン。

資料4-1及び資料4-2は、トルエンの評価書(案)とその概要版になります。

最後に資料5につきましては、亜塩素酸及び二酸化塩素の評価書(案)で、こちらについては、概要版は付いておりません。

資料の不足等ございますでしょうか。

佐藤座長 よろしゅうございますか。

よろしければ、議事に入りますが、まず前回の概要を事務局から説明してください。

平原評価専門官 前回の会合では、水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について、塩素酸、清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について、1,1-ジクロロエチレン、シス-1,2-ジクロロエチレン、トランス-1,2-ジクロロエチレン、テトラクロロエチレンについて審議し、テトラクロロエチレン以外の物質については、御了解をいただきました。

テトラクロロエチレンにつきましては、現在、発がん性についての知見をもう少し調べ

るということで、継続審議となっております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。

ただいまの御報告に、特に御質問等ございませんね。

それでは、議事に従いまして審議を始めたいと思います。

今日の評価書（案）は、事前に各専門委員に目を通していただいておりますので、前回同様、事務局から概要版で説明する。物質で言えば5つという見方もあるかと思いますがけれども、たくさんございますので、概要版で説明していただくことにしたいと思います。それで御意見をいただくという形で進めていきたいと思います。

では、ベンゼンから始めたいと思います。事務局よろしく願いいたします。

平原評価専門官 では、ベンゼンから御説明いたします。

まず資料1-1と1-2がありまして、今ございましたように、主に概要版の方で説明させていただきます。

「1. ヒトへの影響」としましては、資料1-1では4ページから8ページにかけて記載しておりますけれども、多くの職業暴露における疫学研究から、ベンゼンに暴露された労働者に白血病、主に急性骨髄性白血病のリスクの明らかな増加が報告されており、ヒトに対する発がん物質であることが知られております。

「2. 実験動物等への影響」ですけれども、資料1-1では9ページから15ページに詳細に記載しております。

その中の「(1) 急性毒性試験（経口LD<sub>50</sub>）」といたしましては、9ページに詳しく紹介しております。概要版の方にも記載しておりますけれども、ベンゼンの急性毒性は低く、経口投与によるマウス、ラットのLD<sub>50</sub>は1～10g/kgと報告されております。

「(2) 短期毒性試験」ですけれども、これは本文中では9ページから10ページ、28ページの表6に詳細に整理しております。

ラットのNOAELにつきましては、に6か月における週5日の強制経口投与で得られた白血球の減少をエンドポイントとして、週7日に換算して0.7mg/kg体重/日と判断されております。

また、同じページののマウスのNOAELにつきましては、17週間の週5日の強制経口投与で得られた白血球とリンパ球数の減少をエンドポイントとして、週7日に換算して18mg/kg体重/日と判断されております。

「(3) 長期毒性試験」につきましては、本文中では10ページから12ページに詳しく

書いておりまして、28 ページの表 6 の と に記載しております。ラット、マウス両方で行われておりまして、いずれも LOAEL が設定されております。

ラットでは の 103 週間の週 5 日の強制経口投与で得られた白血球数及びリンパ球の減少をエンドポイントとして、週 7 日換算にして LOAEL として 18mg/kg 体重/日と判断されております。

マウスでは の 103 週間の週 5 日の強制経口投与で得られた白血球・リンパ球の減少及び骨髓造血の増加をエンドポイントとして、同じく LOAEL は 18mg/kg 体重/日と判断されております。

「(4) 免疫毒性試験」につきましては、本文中では 12 ページ、29 ページの表 6 ですが、 に記載しておりまして、マウスの 28 日間の飲水投与で得られた白血球・リンパ球・赤血球の減少をエンドポイントとして、LOAEL を 8 mg/kg 体重/日としております。

「(5) 生殖・発生毒性試験」につきましては、本文中では 13 ページから 14 ページで、同じく 29 ページ表 6 で、ラット妊娠 6 ~ 15 日の強制経口投与で得られた胎児の体重増加量の減少をエンドポイントとして、NOAEL が 250mg/kg 体重/日と判断しております。

「(6) 遺伝毒性試験・発がん性試験」につきましては、本文中の 14 ページに詳細に記載しておりますが、in vitro 試験におきましては、25 ページの表 1 に示しますように、細菌や酵母を用いた変異原性試験では、ほとんどのもので陰性の結果となっております。

26 ページの表 2 から表 4 までに示しておりますように、ヒトを含む哺乳類細胞における染色体異常試験では、in vitro と in vivo のいずれにおいても、ほとんどにおいて陽性の結果となっております。

また、発がん性に関しましては、14 ページから 15 ページに記載しておりますけれども、雌雄のラット及びマウスの強制経口投与試験において、Zymbal 腺がん、口腔がん、卵巣部の腫瘍や悪性リンパ腫など、さまざまな臓器でがんの発生が認められておりまして、IARC では、実験動物における発がんの証拠は十分としております。

こういうことを含めまして、食品健康影響評価ですけれども、評価書の 22 ページから 25 ページに詳細にわたって記載しております。

ベンゼンは、遺伝毒性発がん物質である可能性があり、TDI は設定できないと判断しました。

24 ページに記載しておりますように、海外の各評価機関では、ベンゼンの場合、線形外挿モデルを適用して評価値を設定しております。上から 4 行目に書いていますように、WHO の第 3 版におきましては、ラット及びマウスの 2 年間のベンゼンの経口投与試験による

雌マウスの白血病とリンパ腫、雄ラットの口腔扁平上皮細胞がんのデータに線形外挿モデルを適用して、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は、それぞれ 100～800、10～80、1～8  $\mu\text{g/L}$  であるとしております。

また、EPAにおきましては、発がんによる経口暴露リスクとしては、ヒトの吸入暴露の疫学研究における白血病データをもとに、同じく過剰発がんリスクを $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ とした場合が100～1,000、10～100、1～10 $\mu\text{g/L}$ に相当するとしております。

一方、我が国の2003年の水質基準の見直しの際の評価におきましては、WHOとEPAの評価を基に疫学研究における白血病の増加に基づいて、 $10^{-5}$ リスクに相当する飲料水の濃度として、0.01mg/Lと算出しております。

これらの食品健康影響評価として、次の2つの案を作成いたしました。すなわち、24ページの下の方から「 . まとめ」として書いております。

「案1」としましては「遺伝毒性発がん性物質である可能性があり、耐容一日摂取量は設定できない。清涼飲料水の基準値を設定する際には、海外での線形外挿モデルに基づいたWHO、EPAの評価（ $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ の生涯過剰発がんリスクを生じる飲料水濃度は、WHOではそれぞれ100～800、10～80、1～8  $\mu\text{g/L}$ 、EPAではそれぞれ100～1000、10～100、1～10 $\mu\text{g/L}$ ）を参考として、実現可能な範囲でできるだけ低く設定することが適当である」。

「案2」といたしましては「遺伝毒性発がん性物質である可能性があり、耐容一日摂取量は設定できない。しかし、WHO飲料水水質ガイドラインでは発がん物質であっても $10^{-5}$ を無視し得るリスクレベルと判断しており、我が国では、このリスクレベルに基づいて、ベンゼンの水道水の水質基準を10 $\mu\text{g/L}$ と設定している。清涼飲料水のベンゼンの基準値を設定する際には、水道水の水質基準10 $\mu\text{g/L}$ を勘案し、実現可能なレベルでできるだけ低く設定することが重要である」としております。

以上がベンゼンについての説明でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。

ただいま御説明のように、ベンゼンでは発がん性を考慮する必要があるということですが、2つの案を用意していただいているわけですが、案1ではWHO、EPAの線形外挿モデルを参考にして、実現可能な範囲でできるだけ低く設定すべき。

案2では、WHOが飲料水水質ガイドラインの中で、 $10^{-5}$ が無視し得るリスクレベルということで、そのレベルに基づいた水道水の水質基準の10 $\mu\text{g/L}$ を勘案して基準を策定すべきとしているわけです。

案1と案2のどちらを採用したらいいかを中心に、御議論をいただければと思います。

あるいは両方とも違うから、もっと違う方法でやれという御意見があれば、それでも結構ですけれども、お願いいたします。

前川先生、どうぞ。

前川専門委員 今、御説明がありましたように、この物質はたしか遺伝毒性の発がん物質ということで、TDIが設定できないという最初の例ではないかと思えます。ですから、そういう意味では、今後のいろんな参考になるかと思うんですけれども、まず最初にこの物質が遺伝毒性発がん物質であるということに関しては、全く異論はないと思えます。ヒトでの発がん性も明らかですし、実験動物でもそれを裏づけるようなデータが出ている。変異原性試験も、特に *in vivo* の試験でほとんどがプラスであるということを考えれば、IARCの評価は全くそのとおりであろうと思えます。

それを基にどうするかということになるかと思うんですけれども、今までは遺伝毒性の発がん物質であればTDIは設定できないということが言われて、事実、それに基づいていろいろなことがやられてきている。

ただ、一方で、最近のいろんなデータを見ていますと、遺伝毒性の発がん物質といえども、どうも閾値があるのではないか。閾値とははっきり言えなくても、少なくとも実質上の閾値はあるのではないだろうか。そういうようなことも言われております。

そういうことを考えますと、遺伝毒性発がん物質といえども閾値があるというようなことで評価していくのも1つの方法だとは思いますが、ただ、現実問題としては、国際機関その他では、まだそういう評価をしておりませんし、そういう見方によるTDIの設定というようなことは、まだ残念ながら、国際的なコンセンサスを得ていないということを考えれば、この物質に関しては、TDIは求められないというようなことでやっていかなるを得ないだろうと思えます。

そうしたときに、以前、実質安全量というようなことが提唱され評価をしてきた経緯がございますけれども、その経緯の中でも一応  $10^{-5}$  であれば、事実上安全であろうという形で評価をしてきたと思えます。そういう意味では、案2に相当するかと思うんですけれども、そういうことも1つの方法ではないだろうかと思えます。

案1の場合は、線形外挿モデルということですが、これは案2の方でもある意味では同じことが言えるかと思えますけれども、モデルを用いての計算ですので、物によっては必ずしもモデルにうまく合わない、あるいは合う。それによって、かなり値が変わってくるということで、その辺のところでは、どちらがいいのか私もよくわかりません。その辺は恐らく広瀬先生に追加していただけるんだと思うんですけれども、基本的には、

案1でも2でもいいかと思いますが、個人的には、案2の方が今までのいろんな評価の経緯から考えても妥当ではないかと思います。ただ、問題があることも事実だと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。一応、案2でいいのではないかという御意見だったと思いますけれども、御指摘がありましたので、広瀬先生どうぞ。

広瀬専門委員 前川先生に詳しく説明していただいたので、特につけ加えることはないんですが、1つモデルに関して、最近の傾向としては、必ずしも線形モデルだけでなく、多分EPAのガイドラインのデフォルトは、ベンチマークドーズでの直線外挿ということになっていますので、モデルについて詳しく言うということは少し難しいかもしれません。

ただ、そうはいつでも、ヨーロッパでも言われているんですけれども、閾値なしで、できるだけ低く設定すべきであるというだけであったとすれば、食品安全委員会で定量評価ができていないということにもなりますし、その辺の考え方として、これからどういうのがコンセンサスになるかはわかりませんが、1つの案として、既にWHOとかで実績のある $10^{-5}$ レベルというのは、経験的にも妥当なリスクレベルではないかと個人的には意見として持っています。

そういう意味で、本当はもっとちゃんとしたモデルで、 $10^{-5}$ までいければということはあるんですけれども、1つの基準として、 $10^{-5}$ で計算された値というものを勘案して、できるだけ低く設定するというのが、ある意味で、今ここで評価できるレベルでの最大限ではないかと考えています。

佐藤座長 ありがとうございます。

案2という御意見が続いておりますけれども、ほかの御意見をお持ちの方いらっしゃいますでしょうか。特にございませんか。

もしございませんでしたら、案2の方のVSDというんですか、バーチャルセーフティドーズを使ってということになるかと思いますが、水道水の水質基準も考慮して、 $10\mu\text{g/L}$ 。そのリスクレベルは $10^{-5}$ になろうかと思いますが。

案2の方でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

もし細かい修正等にお気づきでしたら、事務局へおっしゃっていただきたいと思います。

これは私の方から質問ですけれども「遺伝毒性発がん物質である可能性があり」と書いてあるんですけれども「可能性」ということを入れておかないといけないんですか。かな

り確度が高いような気がするんですけども、いかがですか。

前川専門委員 「思われるので」とかね。

佐藤座長 「可能性が」というとね。ベンゼンだったらなくてもいいかなと思うんですけども、ここは可能性を削ってもいいですか。「発がん物質であり」と言い切ってしまうてよろしいですか。では、そのように直させていただきます。

では、ベンゼンについては、これで御了承いただいたということで、次に1, 1, 2 - トリクロロエタンについて、説明をお願いいたします。

平原評価専門官 それでは、1, 1, 2 - トリクロロエタンにつきまして、資料2 - 1と2 - 2を用いて説明させていただきます。主に資料2 - 2の概要版に沿って、説明させていただきます。

「1. ヒトへの影響」につきましては、疫学的研究による毒性に関する有用な報告はありません。

「2. 実験動物等への影響」につきましては、本文中では4ページから9ページに記載しております。

「(1) 急性毒性試験(経口LD<sub>50</sub>)」につきましては、ラットに対する経口LD<sub>50</sub>は837mg/kg体重。マウスの雄で378mg/kg体重、雌で491mg/kg体重と報告されております。

「(2) 短期毒性試験」につきましては、本文中では4ページから5ページ、17ページの表4に詳細に整理しております。

表4の に記載しておりますけれども、マウスのNOAELにつきましては、90日間の飲水投与で得られた雄でのグルタチオンの減少と、雌でのチトクロムP450及びアニリンヒドロキシラーゼ活性の減少がございます。

に示しております雌雄での血球凝集反応力価の用量依存性の低下をエンドポイントとしまして、雄で4.4mg/kg体重/日、雌で3.9mg/kg体重/日と判断しております。

「(3) 長期毒性試験」につきましては、本文中では5ページから6ページで、17ページの表4では と に示しております。

ラット、マウスの78週間の強制経口投与の最高用量においても、毒性の影響が認められなかったことから、一般毒性のNOAELはラットで92mg/kg体重/日、マウスで390mg/kg体重/日と判断することができます。

「(4) 神経毒性試験」につきましては、本文中では6ページから7ページ、表4につきましては ですけども、マウスの7日間の飲料水に添加したサッカリンの経口投与で得られた用量依存性の有意な味覚嫌悪から、NOAELを30mg/kg体重/日と判断しております。

「(5) 生殖・発生毒性試験」につきましては、表4でいいますと に記載しております。妊娠マウスの8～12日の強制経口投与による母動物体重減少により、350mg/kg 体重/日をNOAELと判断しております。

「(6) 遺伝毒性試験・発がん性試験」につきましては、7ページから9ページに記載しております。

遺伝毒性は7ページの下から8ページ、15ページの表1に示しております。15ページの表1を見ていただきまして、ここに示しますように、in vitro 試験では、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験では、2つ目のTA100とTA104とTA97の一部の陽性の結果が示されておりますけれども、ほかでもこれらと同じ株を用いた結果においても陰性の結果となっており、再現性が確認できておりません。

また、コウジカビで染色体分離異常、ヒト培養リンパ球の一部でDNAの損傷が認められておりまして、弱い染色体異常誘発性が疑われております。

次に表2を見ていただきまして、in vivo の試験です。こちらではラット、マウスの腹腔内投与試験でDNA、RNAの結合が認められておりますけれども、経口投与での不定期DNA合成の試験では陰性となっております。DNAの修復後、対象となるDNAの損傷は認められていないことにより、遺伝毒性があるという十分な証拠はないと考えまして、遺伝毒性の可能性は低いと考えます。

発がん性につきましては、本文では8ページの下に記載しておりますけれども、マウスの78週間の経口投与試験において、雌雄マウスの肝細胞がんのみ発生の増加が認められておりますけれども、ラットでは発がん性は不確かであることから、ヒトへの外挿は難しいと考えられております。

また、IARCではグループ3に分類されており、発がん性については分類できないとしております。

これらのことから、食品健康影響評価につきましては、評価書の11ページから14ページに記載しておりますけれども、以上のことから、1, 1, 2-トリクロロエタンについては、遺伝毒性発がん性物質の可能性が低いと考えまして、TDIの設定を考えております。

「3. TDIの設定」は、CD-1マウスを用いた90日間の飲水投与試験における血清生化学値の用量依存性の変化、免疫系の変化を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAELを3.9mg/kg 体重/日としまして、不確実係数を種差、個体差、短期毒性の各10を考慮し1,000としまして、TDIは、4µg/kg 体重/日としております。

評価書の方には4と書いておりますけれども、3.9ということで提出させていただこう

かと考えております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。

1, 1, 2 - トリクロロエタンについては、遺伝毒性の可能性は低い。発がん性もマウスでは肝臓でのみ誘発されたというデータの報告があるようではすけれども、ラットでは明らかでない。ヒトへの外挿は難しそう。一応、遺伝毒性発がん物質とする根拠がないということから、TDI の設定を考える。

マウスの実験で NOAEL を 3.9mg として、不確実係数は全部から 1,000 をとりまして、3.9mg/kg 体重/日。評価書の方では、4 µg/kg 体重/日となっているかと思えますけれども、今までは数字を丸めなくて評価していたので、3.9の方が良いかということだったと思うんですけれども、いかがでしょうか。

発がん性は非常に低いということで、よろしいですか。渋谷先生、何か御意見ありますか。

渋谷専門委員 発がん性に関してですけれども、やはりマウスの肝臓でしか見られていないということで、マウス特異的な可能性があるわけですから、発がん性があっても、かなり弱いと思います。ということで、TDI 設定をしていいのではないかと思います。

佐藤座長 ただいま TDI の設定でよろしいのではなからうかという御意見が出ましたけれども、そういうことでよろしいですか。

廣瀬先生、どうぞ。

廣瀬委員 前々から気になっているのは、マウスだけで発がんした場合、ヒトへの外挿が難しいということなんですけれども、これはマウスで発がんして、発がんメカニズムを追求して、それがヒトになかなか外挿できないということならわかるんですけれども、マウスだけで発がん性が見られたので、いきなりヒトへの外挿が難しいというのは、どうも前から引っかかっているんですけれども、その辺りは、前川先生いかがなものでしょうか。

佐藤座長 表現の問題のような気もするんですけれども、どうぞ。

前川専門委員 非常に難しい問題だと思います。確かにマウスで発がん性が見られたから、これは即だめなんだというわけにはいかないと思います。ですけれども、たまたまこのデータで用いられたマウスの系統は、肝腫瘍を自然発生する系統である。逆に言えば、全く自然発生が見られないようなものを用いて試験を行ったら、肝に腫瘍が出たといったときには、マウスだからといって即云々というわけにはいかないだろう。ただ、この場合は、たまたまマウスの自然発生の肝が後発系であるということが1つの理由だろうと思

ます。それと発生頻度もそんなにべらぼうに高いものではないということが、一応否定的な根拠かと思います。

佐藤座長 今のお話を伺っていると、要するに、書き方の問題のような気がします。今、前川先生がお話くださったような書き方をしていれば、全く問題ないように思うんですけども、少し書き方に工夫していただけますか。

平原評価専門官 はい。

佐藤座長 渋谷先生、何か御追加ございますか。

渋谷専門委員 B6C3F<sub>1</sub>は、必ずしも高感受性ではないんです。

前川専門委員 C3Hに比べるとね。

渋谷専門委員 C3Hに比べればです。それでも、やはり自然発生が結構見られますので、前川先生のおっしゃったような形でよろしいのではないかと思います。

佐藤座長 どうぞ。

廣瀬委員 ついでに書き方を見てみますと、概要版の(6)は遺伝毒性試験と発がん性試験が一緒になっているんです。評価書を見ると別になっていますし、これは一緒になっていると見にくいんです。どこまでが遺伝毒性試験で、どれが発がん性の試験なのか。ですから、できれば発がん性試験という項目を別に設けてほしいなと思います。

平原評価専門官 わかりました。

佐藤座長 御指摘ありがとうございます。

今までの概要版もやはり一緒になっていましたか。

増田課長補佐 一緒になっていたものもあるかと思います。というのは、発がん性をやっっていなかったりして、たしか遺伝毒性が陰性で、併せて遺伝毒性、発がん性ではないというような書き方をしていたものがあったと思います。

佐藤座長 でも、今、廣瀬委員から御指摘があったように、分けて書いてあった方がわかりやすいことはわかりやすいので、もし、発がん性の成績がなければ、それはないと書いておけばいいんだろうと思います。そんなところで、いかがでしょうか。

そうすると、資料1-2のベンゼンのところも、書き方としては(6)で一緒になっていますので、廣瀬先生ここのところも分けて書いた方がいいですよ。

廣瀬委員 はい。

佐藤座長 今の点は、要するに、これからは分けて書こうということで、データがなければデータがないでもいいかと思っています。

廣瀬委員 それから、もう一つ、先ほどのマウスの発がん性につながることなんですけ

れども、今、評価書を見ていて、9ページの「4)その他」は非常に理解しにくいところがありますので、これは後で若干修正した方がいいかと思います。詳細は後で事務局とディスカッションしたいと思います。

佐藤座長 御指摘ありがとうございました。

ほかにございますか。太田先生、どうぞ。

太田専門委員 「(6)遺伝毒性・発がん性試験」で、語句の修正をお願いいたします。(6)の「in vivo試験」の2行目になりますが「試験では陰性であり」の後です。「DNA修復後、対象となるような」と書いてありますけれども、これは間違えて「DNA修復の対象となるようなDNA損傷は検出されていない」ということで「後」という字と「、」を取って「の」にしてください。「修復の対象となるような」に修正をお願いします。

佐藤座長 事務局わかりましたね。

平原評価専門官 はい。

佐藤座長 ほかにございますか。

評価書並びに概要版については、少し文言の修正が必要だということでございますけれども、評価の最終的な結果として、この評価書のように、TDIを3.9μg/kg体重/日に設定するという点について、いかがでしょうか。これでよろしゅうございますか。

小泉先生、どうぞ。

小泉委員 不確実係数を1,000ととっていますね。結論的には、短期試験なので10をさらにかけるということですが、長期試験が行われていない場合は、短期試験で評価せざるを得ないので更に10をかけるというのはわかりませんが、これは長期試験を一応やっています、78週間ですが、マウス、ラットで90とか390ということで、かなりのレベルで毒性影響がない。こういう場合も、評価したものがかなり低いのに、更に10をとる必要はあるのでしょうか。

佐藤座長 今の御質問ですけれども、広瀬明彦先生お願いします。

広瀬専門委員 例えば慢性試験で古い試験だと、エンドポイントを十分に把握しない実験の場合がよくありまして、短期だと割と新しい試験で感受性の高いエンドポイントをとっているときがあります。例えばこれが発がん性試験だとすれば、高用量でしかないので、要するに、低用量でどのくらい感受性の高いエンドポイントが出たかということが保証できないということもありますので、そういう場合は、たとえ長期の試験があっても、用量設定の問題もありますし、長期の試験をやられた時代の古さにもよりますけれども、短期のエンドポイントに更に10を使うということはありません。

佐藤座長 よろしいですか。

小泉委員 ほかの農薬などは低くても長期をやっているからということで、かける 100 でやっている場合がたしかあると思います。

広瀬専門委員 エンドポイントは同じ場合があります。

小泉委員 勿論ですね。

広瀬専門委員 この場合は、エンドポイントが違うという建前に立っています。

小泉委員 短期の方が低いからということで、低いものをとっているんだけど、長期で異常がなくて、かなり上だったから 100 にしておきましょうということですね。要するに、不確実係数を 1,000 にしないという評価もしているんですね。そういったほかの専門調査会との整合性は、どうなるのかなと思いました。その辺はほかの専門調査会とも検討してみます。たしかありましたよね。

広瀬専門委員 短期でのエンドポイントを長期でも見ていて、要するに、短期でも出ていって長期でなくなるということはあるんです。その場合はとらないです。ただ、短期で見ているエンドポイントが長期では見ていないことが、こういった物質は結構あります。

例えば肝臓の重量や血清生化学検査は、昔のものはやっていないんです。病理の細かい検査はやっていないものもあるんです。そういうときは保証できないので、やはり不確実係数を加えるということにしています。

農薬の場合は、多分、短期でも検査していますし、同じ項目を長期でも見ているので、それで長期だったら大丈夫だと理解しています。

佐藤座長 よろしいですか。別のエンドポイントを見ていれば、やはりコンパチブルにはできないと思います。

廣瀬委員 念のために事務局に聞きますけれども、78 週間のラット、マウスの試験は、血液あるいは血液生化学検査は行っていないんですか。わからないですか。

前川専門委員 フルデータを見ましたが、今その辺は覚えていないからわかりません。ただ、1978 年ということで、やられた時代が少し古いということ。

一番問題なのは、この試験でラット、マウスともになんですけれども、最高用量で何にも出ていないということなんです。何か変化があればわかるんですけれども、何も出ていないというのは、本当かなという、その辺のところも入ってきます。

廣瀬委員 確かに、そもそもの試験のやり方が悪いということにもなってきますね。

前川専門委員 1 つは、本当にこのデータが信頼できるのかなという懸念があります。

佐藤座長 今の点は論文があれば、見ていただけますか。できればここで決着をつけた

いと思います。

増田課長補佐 今、確認をしています。

佐藤座長 あと、必ずしも 1,000 でなくていいだろうという御意見は、確かにそういうところはあるかと思うんですが、もう一つ、こういう基準のときに、あまり考えてはいけないのかもしれませんが、実際の暴露とどういう関係にあるかということも横目で見てもいいのかなということで、14 ページのところで見ますと、水道の話なんですけれども、あまり大した暴露はない。暴露が大したものではないということもございますので、低目であってもあまりね。

小泉委員 低目でなければね。

佐藤座長 そういうふうに思います。それを理由にしてはいけないと思いますが、マージンは十分にあるということです。

前川専門委員 これはどうも発がん性試験のデータでやられていないようです。逆に病理はやっています。

廣瀬委員 先ほどのお話ですけれども、ラット、マウスの 78 週間の試験は、体重、一般症状、生存、病理しかやっていないですね。他は何もやっていないです。

佐藤座長 それでは、時間の関係もありますので、この評価書でよろしゅうございますか。ただし、数値は 4 ではなくて、3.9 にさせていただきたいと思います。よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、1, 1, 2 - トリクロロエタンの審議を終えたことにさせていただきたいと思います。

続きまして、3 番目の 1, 1, 1 - トリクロロエタンについて、説明をお願いいたします。

平原評価専門官 では、1, 1, 1 - トリクロロエタンの説明をいたします。これにつきましては、資料 3 - 1 と 3 - 2 を用いて、主に概要版の資料 3 - 2 を用いて説明させていただきます。

「1 ヒトへの影響」ですけれども、資料 3 - 1 では 3 ページから 4 ページに記載されておりますけれども、ヒトの高用量の経口摂取で吐気、嘔吐、下痢をもたらし、急性吸入暴露では神経学的影響が示されて、暴露された患者の肝臓の脂肪変性が認められています。

高濃度での暴露の呼吸不全や不整脈をもたらしますが、250ppm 以下の低濃度での慢性暴露では、ヒトの肝臓・腎臓の障害の指標に影響を及ぼさないと報告されております。

「2 実験動物への影響」につきましては、4 ページから 10 ページに記載しております。

「(1)急性毒性試験(経口 LD<sub>50</sub>)」につきましては、4 ページに記載しておりまして、ラット、マウス、ウサギ、モルモットに対する経口 LD<sub>50</sub> は 5.6 ~ 14.3g/kg 体重と報告されております。

「(2)短期毒性試験」は、4 ページから 6 ページ、20 ページの表 4 にこれらを整理しておりますけれども、ラットの NOAEL につきましては、表 4 の の週 5 日の 50 日間から最長で 13 週間の強制経口投与で得られた体重増加抑制、中枢神経系への影響及び死亡をエンドポイントとして、500mg/kg 体重を週 7 日に換算して 357mg/kg 体重/日と判断しております。

また、20 ページの表 4 の ラットの 13 週間混餌投与で得られた腎尿細管上皮の硝子滴状変性をエンドポイントとして、NOAEL を 600mg/kg 体重/日と判断しております。

更に、表 4 の に示しますように、マウスの NOAEL は 14 週間の吸入暴露で得られた肝小葉中心部細胞の変性をエンドポイントといたしまして、580mg/kg 体重/日と判断しております。

「(3)長期毒性試験」ですけれども、これにつきましては、20 ページの です。ラット、マウスでいずれも LOAEL が設定されておりまして、 ラットでは週 5 日 78 週間の強制経口投与で得られた生存率低下及び体重増加抑制をエンドポイントとして、週 7 日に換算して、LOAEL が 536mg/kg 体重/日と判断されております。

また、マウスでは に示していますように、同様の試験で同様のエンドポイントといたしまして、LOAEL を週 7 日に換算して 2,000mg/kg 体重/日と判断されております。

「(4)生殖・発生毒性試験」につきましては、20 ページの表 4 では に示していますけれども、マウスの交配前から授乳期間に飲水投与で、受胎率、妊娠率、生存率に影響が見られなかった 1,000mg/kg 体重/日を NOAEL として判断しております。

「(5)遺伝毒性試験・発がん性試験」は分けて書きます。

17 ページからの表 1 と表 2 に示しておりますけれども、in vitro と in vivo のいずれにおいても、ほとんどのもので陰性となっております、サルモネラ菌に変異原性を示したり、哺乳類の株において細胞形質転換細胞の頻度の増加が示されていますけれども、一部でこれらの陽性の結果は 1, 1, 1 - トリクロロエタン自身ではなしに、安定剤などによる影響の可能性もあるとされております。

IARC では、1, 1, 1 - トリクロロエタンは、ヒトに対する発がん性について分類できないとされるグループ 3 に分類されております。

以上のことから、食品健康影響評価につきましては、評価書では 12 ページから 16 ペー

ジに記載しておりますが、1,1,1-トリクロロエタンは遺伝毒性発がん性物質があるとは判断できないことから、TDIの設定を考えております。TDIの設定は、ラットにおける腎臓の病変をエンドポイントとした短期毒性試験のNOAELを600mg/kg体重/日、不確実係数を種差、個体差、短期毒性試験の各10を考慮して1,000としまして、600μg/kg体重/日としております。

ここでTDIの設定根拠を600としましたけれども、それより低いNOAELについて設定しなかった理由について御説明いたしますと、まず20ページの表4の に示しますように、ラットの週5日から13週間の強制経口投与のNOAELは357ですけれども、これにつきましては、357の次の投与量が1,786という高用量であったということと、強制経口投与で発症が瞬時大量投与による高い血中濃度レベルを反映していると考えられたことで、TDIの設定根拠とはいたしませんでした。

また のマウスの14週間の吸入暴露試験で580というNOAELがありますけれども、これにつきましては吸入暴露でありまして、経口暴露ではなくて、経口への換算値への信頼性が低いということから、TDIの設定根拠とはいたしませんでした。

に示すラット78週間の強制経口投与のNOAELの536というのがございますが、これにつきましては、対照群においても同様に死亡率が高いということで、設定根拠といたしませんでした。

「4.参考(国際機関等の評価)」として、他の機関の評価状況ですけれども、WHOの第3版と我が国の水道水の水質基準の見直しで採用しているNOAELの設定は、我々の評価と同じ評価を行っております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。

1,1,1-トリクロロエタンについては、TDIが設定できるだろう。ただ、NOAELとしてとったものは、数値的には必ずしも一番低いものではないということで、今それについての御説明があったかと思いますが、NOAELを600とし、不確実係数を合計1,000として、600μg/kg体重/日ということで御提案がありましたけれども、いかがでしょうか。数値的にはもうちょっと違うものもあるんですけれども、NOAELを設定するに当たって使った短期毒性試験ということで、よろしいですか。

特に御意見ないようですから、よろしいということでもいいですか。

それを使いますと、600mg/kg体重/日ということで、不確実係数がまた1,000になるわけですが、ほかにコンパチブルなものがないようですので、1,000ということになるのか

と思いますけれども、よろしゅうございますか。

私の方から1点あるんですけれども、概要版の2の「(2)短期毒性試験」の3ポツ目なんですけれども、これは吸入暴露とあって、しかし、NOAELで表されているのは580mg/kg体重/日です。これは表を見ると、ちゃんと経口に換算したと書いてあるんですけれども、ここにもやはり経口を換算したということを書いておいていただいた方が、吸入暴露でありながらこういう数値が出ていると、これだけ御覧になった方は、ちょっと変だなと思われると思いますので、そこは修正してください。

平原評価専門官 わかりました。

佐藤座長 ほかに何か御質問等ございませんでしょうか。

それでは、今、一部概要版の修正という話が出ましたけれども、評価書をお認めいただいたことにします。TDIを設定して600μg/kg体重/日ということでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

次はトルエンでございます。トルエンについて、御説明をお願いいたします。

平原評価専門官 続きまして、トルエンの説明をさせていただきます。資料4-1と4-2を用いて説明させていただきます。

「1 ヒトへの影響」につきましては、表4の、本文では3ページから4ページに記載しておりますけれども、375mg/m<sup>3</sup>の吸入暴露で、疲労や嗜眠が認められておりまして、妊娠中に高濃度のトルエンを濫用した母親の子どもには、先天性の奇形が生じることが報告されておりますけれども、そのほかの疫学的な研究についての有用な報告はされておられません。

「2 実験動物等への影響」ですけれども、本文では4ページから11ページに記載しております。

「(1)急性毒性試験(経口LD<sub>50</sub>)」ですけれども、ラットに対する経口LD<sub>50</sub>は2.6~7.5g/kg体重と判断されております。

「(2)短期毒性試験」は、4ページから6ページ、20ページの表4に整理しておりますけれども、ラットのNOAELは表4のの13週間の強制経口投与で得られた肝臓・腎臓の絶対及び相対重量増加をエンドポイントとして、週7日換算で223mg/kg体重/日と判断しております。

また、マウスはに示しますように、同じ試験系で肝臓の相対重量の増加から、LOAELを週7日換算で223mg/kg体重/日と判断しております。

「(3)長期毒性試験」につきましては、20ページのとで、がラットですけれど

も、2年間の吸入暴露試験を用いて、ラットでは血液中のヘマトクリット値の減少から NOAEL を  $110\text{mg}/\text{m}^3$  とし、マウスでは非腫瘍性の有意な影響がないということで  $1,200\text{ppm}$  と判断しております。

「(4) 生殖・発生毒性試験」は、20 ページ、21 ページの表 4 ですけれども です。妊娠ラットで 6 ~ 19 日の経口投与において、胎児の体重減少が認められた  $520\text{mg}/\text{kg}$  体重/日が LOAEL として判断されております。

で出生後 4 ~ 10 日のラットの腹腔内投与で得られた脳の絶対重量の減少をエンドポイントとしまして、NOAEL が  $250\text{mg}/\text{kg}$  体重/日と判断しております。

「(5) 遺伝毒性試験・発がん性試験」ですけれども、本文では 9 ページから 11 ページに書いておまして、これにつきましては、18 ページの表 1 を見ていただきたいと思ます。

ここに書いておりますように、in vitro 試験では、遺伝毒性については認められておりません。

18 ページの表 2 を見ていただきまして、in vivo 試験ですけれども、ここは陽性と陰性があり、相反する結果が報告されておりますが、陽性の結果については、ベンゼンなどの試験で用いた有機溶媒の混入によると考えられております。

また最近の試験では、in vitro や in vivo のいずれの試験においても、ヒトリンパ球に姉妹染色分体交換を誘発しなかったことと、in vitro ではヒトリンパ球に小核を誘発しなかったことが報告されております。

ATSDR や WHO などのほかの国際機関におきましても、トルエンは遺伝毒性を有するとは評価されております。

以上のことから、食品健康影響評価については、評価書の 13 ページから 17 ページに記載しておりますが、トルエンは遺伝毒性発がん性物質とは考えられないことから、TDI の設定を考えております。TDI の設定は、ラットを用いた 13 週間の強制経口投与試験における肝臓・腎臓の絶対及び相対重量の増加を用いた NOAEL  $223\text{mg}/\text{kg}$  体重/日に、不確実係数の種差、個体差、短期毒性のそれぞれ 10 の 1,000 としまして、TDI を  $223\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日としております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。

ただいまのものは、TDI が設定できるだろうということで、 $223\text{mg}$  からこれも不確実係数 1,000 で 223 という事だったんだと思いますが、いかがでしょうか。

私から質問なんですけれども「1 ヒトへの影響」で疫学的研究がないというんですけれども、トルエンだといっぱいありそうな気もするんですが、これは要するにTDIの設定に役立つような疫学的研究はないという意味ですね。ヒトの場合には吸入暴露ですから、それで有用な報告がないということなんです。

平原評価専門官 そうです。

佐藤座長 わかりました。

本間先生、どうぞ。

本間委員 勉強のためにお尋ねしたいんですが、ちょうど毒性の話なんですけれども、昭和30年代の終わりに、私たちが食品の成分の分離の実験でベンゼンを最初に使ったんですけれども、急速にトルエンに置き換えるというような指導がありまして、当時はあまり深く認識していなかったんですけども、実験的にはトルエンに置き換えていいということは非常にやりやすかったと技術では認識しているんですが、毒性がどのくらいあったのかというのは、今にして示されたというような気がしたのが半分と良かったというのが半分で両方思っております。

佐藤座長 ありがとうございます。ベンゼンは確かに最初はいろいろな分析に使っていたわけです。やはり発がん性ということで、だんだんトルエンに置き換わっていったんだらうと思いますけれども、ただ、工業的なものではトルエンの中になんかベンゼンがあったということもあって、それは先ほどの実験の紹介のところでも、そんな話があったかと思えます。

前川先生、どうぞ。

前川専門委員 今、事務局から御説明されたようなことで、私としては問題ないと思うんですけれども、ただ1つ、概要版の「3 .TDIの設定」の「(3)TDI」の後に が付いていて、マウスの13週間において神経症状が認められるが、高用量でのみ認められる症状である。また、発生毒性でもこういうものは多少問題があるけれども、症状としては弱いので、不確実係数に加えない。結局10、10、10ということで、例えば10を30に増やすようなことをしないということですよ。

平原評価専門官 そうです。

前川専門委員 資料5ページを見てみますと、ラットの13週間あるいはマウスの13週間は、どちらもNOAELは同じなんですけれども、神経症状あるいは神経への所見はラットでむしろ強く出ているんです。マウスで組織上異常はないけれども、症状は出ている。人間でも当然神経系に影響が出てきていますので、これは勿論症状が出てきていいんですけ

れども、ここに として書くのなら、ラットは中枢神経系に組織学的な変化が見られる。マウスでも症状として、そういう神経症状が出ているけれども、いずれも高用量でのみ見られている変化であるので、不確実係数には加えないということではないかと思えます。マウスを書くのならラットも書くべきだろうと思えます。これはある意味では人間とあれですから、神経症状が出るのはいいんですけれども、急性経口投与であるということをつけ加えておいてください。逆に言えば、急性経口投与でなければ、つまり急激に濃度が上がるような投与方法でなければ、そういう神経症状は出てこないでしょう。

佐藤座長 わざわざ でこう書いたというのは、どういう意味で書いたんですか。これをなぜとらなかつたかという言いわけで書いてあるわけなんですか。

前川専門委員 概要だけを見るとわかりませんが、評価書を見ると、神経系への影響などが見られている。やはり神経系への影響になると、一般的には安全係数を高くするのが普通ですけれども、それをあえてしなかったということで、短期毒性というファクターだけを入れて、それ以上のファクターを入れなかったということですね。

平原評価専門官 そうです。

その説明については、16 ページの下から 8 行目ぐらいから本文中に記載しております。

「不確実係数については、個体差、種差について、各々10、その他の因子として、i) 13 週間の短期試験であること、ii) ラットの 13 週間の試験(表 4 )において、神経系に病理組織学的変化が、また、マウスの 13 週間試験(表 4 )において、病理組織学的変化は認められなかったが、神経症状がそれぞれ高用量で認められていること、iii) 発生毒性が、いくつかの試験において認められていることへの懸念が考えられる。しかし、ii) については、高用量でのみ認められた症状であること、iii) については、症状としては弱い症状であること等から、i) の短期試験であることについてのみ 10 を加えると判断した」ということで、先生がおっしゃるとおりの意味合いです。

佐藤座長 わかりました。

何かほかにございますか。廣瀬委員、どうぞ。

廣瀬委員 TDI は別にこれでいいと思うんですが、TDI の根拠としてラットの NOAEL223mg/kg 体重/日が使われていますけれども、マウスでは LOAEL が 223mg/kg 体重/日になっているんですが、これを TDI の根拠にしなかったというのは、どういうわけなのでしょう。

平原評価専門官 それにつきましては、本文中の 16 ページの上から 2 行目ですけれども「マウスにおける相対肝重量の増加(かつ絶対肝重要では用量相関性なし)については、病理学的変化を伴わず、WHO においても TDI 設定の根拠としてはいるが適応反応である可

能性が高いとしている。一方、ラットにおいては、同じく病理学的変化は認められなかったが、肝・腎ともに絶対及び相対重量の増加が認められた。また、高用量でみられた神経毒性においても、病理組織学的変化も認められている」ということで、マウスよりもラットの影響を採用する方が適当と判断して、EPA も同じようなんですけれども、ラットのをエンドポイントにしております。

佐藤座長 よろしいですか。

廣瀬委員 この上を見ると、ラットでも相対重量が増加してとありますね。これはこの上の用量ですね。そうすると、LOAEL とするより NOAEL にしてしまった方がわかりやすいかもしれません。適応反応ということで毒性ととらないのであれば、これを NOAEL にした方がわかりやすいと思います。

佐藤座長 これは論文の著者自身は、何と書いてあったんですか。それが LOAEL と書いてあったんですか。この辺のところは、前にも議論したかと思うんですけれども、なかなか難しいので、広瀬明彦先生お願いします。

広瀬専門委員 説明というわけではないんですけれども、先ほどの神経毒性をとらなかった言いわけは、多分水道の評価等が変わっていることの言いわけが入っているんだと思います。なぜ水道と違ったかという、今、言った臓器重量の変化だけを NOAEL にするか、LOAEL にするのかというところは、多分毒性学者の中で判断が分かれるところで、NOAEL ととったり、LOAEL ととったりするという付近の変化だということで 223 という値が使われているので、混在した表現になっているところだと思います。指摘のとおり、ここの評価としては多分 NOAEL としてマウスは評価したことになると思うので、そういうふうに書いた方がいいのかなと思っています。

前川専門委員 本文の方には、NOAEL となっています。

増田課長補佐 本文の方を確認してみます。

佐藤座長 確かに相対重量の変化だけだと、特性による事象なのかどうかというのは、なかなか難しいところがあるかと思いますが。

例えば本文で著者たちが LOAEL だと言っている、わかるようにさえ書いておけば、ここで NOAEL と判断しても、それでいいんだろうと思います。

ここはラットが NOAEL になって、マウスが LOAEL になっていますけれども、内容的には同じようなことなのかなという感じもいたします。

どうぞ。

平原評価専門官 原著の方に LOAEL というのは記載されておられませんので、20 ページの

表4の にありますように、WHOとEPAと我が国の水質基準の根拠ということで、LOAELというのはこちらでつけたことですのでNOAELで結構だと考えます。

佐藤座長 そういうことなんですけれども、このところは、マウスの方もNOAELに直していただいて、その中でもラットのデータをとるということでもよろしいですか。不確実係数がまた1,000ということで、TDIとしては223 $\mu$ g/kg体重/日ということです。

では、その部分を修正した上で、このTDIを採用したいと思います。ありがとうございました。

小泉先生、どうぞ。

小泉委員 妊婦への影響のところは、単なる暴露になっていますが、これを見ますと、吸入暴露なので、それを入れておかないと全然意味が違うと思います。「過剰な吸入暴露により子どもに先天性奇形が生じることがある」の方がよろしいかと思います。

それから、ヒトにも神経毒性は結構ある。シンナー中毒の子どもなどは視神経のフリッカーテストで下がるとか、そういうことがかなりあるんですが、神経毒性よりこちらの方が大事なので、これだけ取り上げられたのかもしれないですね。それを書く必要はないんですが、少なくとも吸入暴露を入れてください。

佐藤座長 妊婦への過大な吸入暴露というふうに直しておいてください。

ほかによろしいですか。安藤先生、どうぞ。

安藤専門委員 私が言うのも何なんですけど、ベンゼンとあとの3つをやった中で、TDIの設定のところ、ベンゼンでは「実現可能なレベルでできるだけ低く設定することが重要である」と書いてございました。ほかの塩素化合物の2つとトルエンには、それが書いてないということなんですけど、どうしてそうなったかということが気になります。

と申しますのは、1,1,1-トリクロロエタンというのは、たしかオゾン層破壊物質で基本的にはもう使われていないものになっている。つまり、なるべく低くしなければいけないという代物なんですよ。

いわゆるTDIから考えていくと、このぎりぎりでもいいのかという話になってしまうので、ここで議論する話ではないんですが、若干気になるなという質問とも何とも言えない疑問です。

佐藤座長 ありがとうございます。今の御発言は、安藤先生のひとり言に近かったのかもしれないですね。

安藤専門委員 発がんだからこう書いたんだという考え方にするというなら、それで結構でございます。

佐藤座長 広瀬先生、どうぞ。

広瀬専門委員 遺伝毒性発がん性物質なので、閾値がないということ表現するために、この一言が入っているんだと思います。

佐藤座長 どうぞ。

安藤専門委員 今までの WHO や EPA、あるいは日本の水道水水質基準を根拠として幾つか並べています。先ほど申し上げたような、いわゆるオゾン層破壊物質、そんな言葉はここには出てこないわけですが、あくまで水だからそこに入れたという考え方に立つのか、どうなのか。

増田課長補佐 あくまでもこれは人工的に使うものではなくて、汚染物質として、水などにどうしても混入してしまうもので、その毒性についてどう評価したらいいかという形で、今回遺伝毒性発がん性物質ではないので、TDI を設定できるという解釈でこういう評価をしたのではないかと思います。

佐藤座長 確かに大量に水があって、そこからトリクロロエタンなどが出て問題が発生するのかもしれませんが、恐らく量的にもそういうことはないでしょうし、ちょっと目的が違うということで、先生よろしいですか。

安藤専門委員 はい。

佐藤座長 それでは、次に進まさせていただきます。次は亜塩素酸及び二酸化塩素についてです。これを御説明ください。

平原評価専門官 では、亜塩素酸と二酸化塩素について説明させていただきます。

これにつきましては、資料 5 を見ていただきまして、1 ページ目のところですが、まず食品安全委員会におきましては、食品添加物の亜塩素酸ナトリウムを亜塩素酸イオンとして既に食品健康影響評価を行っておりまして、今回の亜塩素酸ナトリウムの ADI を塩素酸イオンとして 0.029mg/kg 体重/日と既に設定しております。

二酸化塩素につきましては、WHO の飲料水の水質ガイドラインにおいて、水溶液中で急速に加水分解されて、主要な分子種として亜塩素酸イオンを生成することから、亜塩素酸の暫定ガイドライン値が二酸化塩素の潜在的毒性対し十分保護を与えるとしておりまして、二酸化塩素のガイドライン値は設定されておられません。また、米国の EPA におきましては、亜塩素酸と二酸化塩素の毒性は同程度とされております。

以上のことから、今回の亜塩素酸と二酸化塩素におきましては、亜塩素酸イオンとして既に ADI が設定されていた亜塩素酸ナトリウムの評価結果を適用できると考えております。

亜塩素酸ナトリウムの食品健康影響評価の概要につきましては、資料 5 の 1 ページの真

ん中辺りに記載してはいますが、亜塩素酸ナトリウムの各種動物試験データを評価した結果、本物質の摂取による最も一般的で主要な影響は、酸化ストレスによる赤血球の変化と考えられ、また、生体にとって特段問題になる遺伝毒性を有することは考えられず、発がん性も認められておりません。

ということで、亜塩素酸ナトリウムの NOAEL は、ラットを用いた二世世代繁殖試験結果に基づいて、驚愕反応の低下及び脳重量及び肝重量の減少を根拠に亜塩素酸イオンとして 2.9mg/kg 体重/日と考えられており、ADI は安全係数を種差 10、個体差 10 の 100 といたしまして、0.029mg/kg 体重/日と評価しております。

この評価案を、今回、亜塩素酸と清涼飲料水の方にも適用しようと考えております。

ここの評価につきましては、1 点先生方から御意見をいただいた件がありまして、この食品添加物の評価結果を適用して、亜塩素酸と二酸化塩素を合わせて亜塩素酸イオンと評価することに対しまして、二酸化塩素がすべて亜塩素酸に変化するわけではなくて、亜塩素酸とともに二酸化塩素を残留する可能性があるということで、併せてではなしに、個々の物質で評価が必要ではないかと安藤先生の方からですけれども、こういう御意見をいただいております。

この御意見も含めまして、御審議の方よろしく願いいたします。以上です。

佐藤座長 これは今までのものとは違って、既に亜塩素酸イオンとしての評価が ADI という形でなされておりますけれども、それが第 1 点。

それから、亜塩素酸と二酸化塩素の関係というか、反応を起こして、亜塩素酸になるからということはどう評価するのかということで、今までのものとは若干違うと思うんですけれども、まず亜塩素酸と二酸化塩素の関係ということで、安藤先生の方から御意見があるかと思しますので、お願いいたします。

安藤専門委員 亜塩素酸と二酸化塩素の関係というのは、いわゆる消毒という考え方からいたしますと、古いものでは次亜塩素酸というものがございます。それが水道でも食品でも、いろいろなものに使われているというところです。

ここ 20、30 年でしょうけれども、二酸化塩素というものが使われるようになりました。これはそれなりのメリットがある。つまり、有機物が塩素化されないというメリットがあるということから、二酸化塩素が使われるようになってまいりました。

我が国では、二酸化塩素消毒というものはまだ行っておりません。プール水では使ってもいいということになってはいますがやはりプール水でも使ってはおりません。

諸外国は大丈夫か。特に先進諸国、欧米ではどうかというと、二酸化塩素を使っており

ます。

では、水の二酸化塩素消毒をした場合どうなるかというのが、その次の問題です。二酸化塩素をつくるには塩素酸に塩素を入れて二酸化塩素をつくって、それを水に直接注入するというやり方。もう一つは、塩素酸を酸性にするという2つのやり方がございます。そこでできた二酸化塩素は、どうなるかといいますと、水中の有機物と反応して、非酸化性物質と反応して、そこで亜塩素酸あるいは塩素酸、塩素イオンというものができます。と同時に、わずかですが、二酸化塩素というものが残ります。

ということと、もう一つ、できた亜塩素酸というものは、水中でどう変わるかということになりますと、還元性物質があると、それが二酸化塩素を生成する可能性も十分あるということになります。つまり、二酸化塩素、亜塩素酸というものは、その状況によって戻る可能性があるということになります。

そういうことからいたしますと、本来は亜塩素酸のいわゆる安全性評価と同時に、二酸化塩素の安全性評価は別々に行うべきだろうということになります。ただ、これにもありますように、当然、亜塩素酸に比べて二酸化塩素の評価値が高い。安全であるならば、それを読み替えることは可能だということになるのかなと思います。

併せてという意味は、別々にこれを足すとそれだけの値になるということでございますので、そういうような評価なのかなというのが大体のお話でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。

水の中でかなり複雑に変化するということもございまして、今の安藤先生のような御意見が出てきたかと思うんですけれども、ほかにいかがでしょうか。

これは実際はかなり薄い濃度のところで、我々が考えていることになるんだろうと思うんですけれども、かなり量の低いところにおいても、二酸化塩素がそのまま全部亜塩素酸になってしまうということはないんですか。

安藤専門委員 そうはならないんだろうと思います。水の消毒というのは ppm あるいはもう一つの下オーダーですので、もともと低い値というふうに考えてよろしいかなと思います。

例えばアメリカの環境保護庁が幾つかのデータを集めた中では、数パーセントから十数パーセントは二酸化塩素として残っているという報告もございます。

佐藤座長 ほかの専門委員の先生方からも御意見を伺いたいと思いますけれども、前川先生お願いします。

前川専門委員 先ほど一応別々に考えるべきであろうというお話でしたけれども、ただ、

別々にやるとしても、二酸化塩素をテストしようと思って水に溶かして云々とやれば、実際には亜塩素酸の実験をやっているわけです。

そういう意味で、二酸化塩素という形で実際に毒性試験のデータはあるんですか。

平原評価専門官 水中における二酸化塩素そのままの形として評価しているデータとしてはないです。

前川専門委員 そうしますと、先ほど安藤先生が言われたように、実際にどちらの毒性が強いのか云々という比較はできないわけです。

佐藤座長 現実問題としては、二酸化塩素としての実験というか、毒性試験はほとんど不可能であるということになるわけです。

広瀬先生、何かございますか。

広瀬専門委員 二酸化塩素が残るということで、多分、基準値も決められているはずですが、毒性から見ると、WHOでは体の中で亜塩素酸に変わるということで、亜塩素酸で二酸化塩素を評価している。亜塩素酸は亜塩素酸イオンで評価しているということで、最終的には亜塩素酸が体にどれだけ入ったかでADIが決められている。だから、それぞれ二酸化塩素のADI、亜塩素酸のADIは亜塩素酸イオンでの実験でのADIで決まっているという認識ですが、併せるか併せないかについては、表現の仕方の整理が必要かもしれませんけれども、両方同じ生体影響結果から出てきていると思います。

佐藤座長 結局は二酸化塩素を評価するに当たっても、亜塩素酸の変わった後での評価にならざるを得ないという御意見だったと思うんですけども、安藤先生その辺はいかがですか。

安藤専門委員 そういうことかなと思います。基本的な物の考え方として、最初から一緒だということではなくて、体内での挙動あるいはどういうふうになるかということをお勘案して、二酸化塩素を亜塩素酸として読み込むんだということによろしいのかなと思います。

強いて言うならば、例えば塩素や次亜塩素酸は消毒剤です。これも体内に入れば塩素イオンになってしまう。では、それは評価しないのか。こういう議論も出てきてしまうわけで、そちらは評価して、こちらは評価しなかったのかということにさせたらまずいことになると思います。

佐藤座長 わかりました。確かにもともとは違う物質であるわけなので、それを一緒に評価したような形になるのはまずいなと思います。ただ、現実の問題として、先ほども話が出ましたけれども、二酸化塩素としての毒性試験ができるのかということ、これはほとん

ど不可能に近いということになるわけです。

また、実際問題として、恐らく体内の中に入れば、別な分子種になることもあるかもしれないけれども、かなりの部分が亜塩素酸になるとすれば、体内では亜塩素酸に変化したものとして評価せざるを得ないということも事実だろうと思います。

安藤先生がおっしゃっていることは、恐らく1つの評価書としてぼんと出てくるのは変だということなのかと思います。ですから、亜塩素酸と二酸化塩素の評価書は別個にあるけれども、体内動態や代謝をきっちり書いて、だから、亜塩素酸のTDIと同じように考えていいんですということが書ければよろしいんですね。そういう考え方はいかがでしょうか。

では、そういう方向でいきたいと思います。

そうしますと、二酸化塩素のことは1つ忘れていただいて、亜塩素酸の評価としてこれでいいかどうかということも議論していただければいいのではないかと思います。その後、二酸化塩素としては別な評価書、ただし、結局、亜塩素酸をリファーしてくださいという評価書の書き方になるのかと思いますけれども、そういう別立てにするということになるのかと思います。

それでは、亜塩素酸の評価書として、資料5にあるものはいかがでしょうか。この中身は、先ほど御紹介いただきましたけれども、ラットの2世代繁殖試験結果で子どもにおける驚愕反応の低下及び脳重量、肝重量の減少、亜塩素酸イオンとして2.9mg/kg体重/日があるわけで、ADIとしては0.029mg/kg体重/日と評価しているわけです。

ただ、気になるのは、こちらはADIとあって、我々が決めようとしているのはTDIで、本来的にはちょっと違っているのではないかなという気がするんですけども、その辺については、いかがでしょうか。

広瀬先生、どうぞ。

広瀬専門委員 特に意見というわけではなくて、多分これは消毒剤として含めるという意味で、食品添加物としてはADIなんですよね。目的としては、二酸化塩素がもし清涼飲料水にあるとすれば、やはり消毒の目的で使った以外には、汚染物質としては多分ないと思うので、そういう意味ではADIで仕方がないのかもしれないかもしれません。しり切れトンボで済みません。

佐藤座長 実質的には確かに消毒によって発生するんだとすれば、TDIと言いながらADIみたいなものでもあるような気はします。

前川先生、お願いします。

前川専門委員 意見ではないんですけども、一応、食品安全委員会から厚生労働省の方へ出された評価書を見させていただきまして、亜塩素酸ナトリウムの毒性データとしては幾つかあるわけですけども、幾つかの試験の中で、2世代繁殖試験をADI設定のための試験として選んで、ADIを出したということだと思います。なぜ幾つかある試験の中でそれを選んだのかということも含めて、一応ここに書かれてあります文章を読ませてもらいますと、個人的にはこれでよろしいのではないかと思います。

佐藤座長 ADIとTDIが一緒にいいかということについては、いかがでしょうか。

前川専門委員 これは難しいですね。ちょっとわかりません。

佐藤座長 安藤先生、どうぞ。

安藤専門委員 ヒントになるかどうかわかりませんが、見方によると、亜塩素酸というのは副生成物ということが言えます。つまり、消毒の副生成物です。

例えば塩素で水なり何なりを処理すると、副生成物としてトリハロメタンができます。クロロホルムもできます。トリクロロ酢酸もできます。それも全部消毒副生成物というくくりを大体我々はしておりますが、そういう見方もできないわけではない。答えになりませんね。

佐藤座長 変なことを言い出して申し訳なかったと思うんですけども、何か理屈がつけばいいかと思ったんです。ADIにしてもTDIにしても、結局は毒性からの評価で言えば、あまり変わりはないんだろうと思うわけです。ただ、実際の目的に応じてADIなのかTDIなのかということを行っているわけで、消毒の副生成物であればTDIということになるわけだから、わざわざこれ自身を加えているわけではないから、TDIという理解でもいいのかなという気はします。

小泉先生、どうぞ。

小泉委員 亜塩素酸ナトリウムですが、前回の評価書には、食品衛生法で我が国において食品添加物として指定されている漂白剤なんです。使い方、目的は違うかもしれませんが、添加物としてやっているのだから、多分ADIでいいのではないかなと思います。

佐藤座長 おっしゃるとおりだと思います。評価しているものは亜塩素酸ということですけども、亜塩素酸ナトリウムは食品添加物として認められている。その評価ということであれば、当然ADIが出てくるわけです。我々の方はでき上がってしまったものとして評価しているから、それはTDIと言わざるを得ないというような理解でいかがでしょうか。これだったら、一般にも納得いただけるのではないかなと思います。

それでは、亜塩素酸の食品健康影響評価としては、ここにありますように、亜塩素酸ナ

トリウムの評価があったわけですが、それを亜塩素酸イオンとして評価している部分を使わせていただくということで、よろしいですか。ありがとうございます。

二酸化塩素については、新たに評価書をもう一回書いていただく。ただし、そんなに詳しくする必要はなくて、最終的には亜塩素酸としては評価せざるを得ないだろうということがわかるような評価書になればよろしいんだろうと思いますので、これは新たに評価書をつくっていただいて、それを審議するようにさせていただきたいと思います。よろしいですか。

廣瀬先生、どうぞ。

廣瀬委員 1つ質問なんですけれども、NOAELの根拠として驚愕反応の低下というのはいいと思うんですけれども、その後に脳重量及び肝重量の減少というのが、資料5の1ページの中ほど以下に書いてありますけれども、脳重量及び肝重量の減少は、相対重量も減っているのか、絶対重量だけなのか。もし絶対重量だけだとNOAELの根拠とするには無理があるかなと思いますので、その辺は後で確認していただきたいと思います。

佐藤座長 今のは相対重量もどうなのかという御質問だったと思いますが、これは驚愕反応の低下だけだとしても、先生これはNOAELでよろしいですね。

廣瀬委員 はい。

佐藤座長 では、その辺は明らかになるように書き加えてください。

ほかに何かお気づきの点ございますでしょうか。

平原評価専門官 1点、事務局からですけれども、今の亜塩素酸の評価書のところですが、通常の評価書は、例えば資料4-1のトルエンでしたら「I.当該化学物質の概要」ということで「1.物質特定情報」や「2.物理化学的性状」の辺りの情報も今回追加して記載しようかなと思っております。

入れる点といたしましては「1.物質特定情報」「2.物理化学的性状」「3.主たる用途」「4.現行規制等」です。この点につきましても、きちんと入れようかなと考えております。

佐藤座長 ありがとうございます。評価書の作り方が、これだけ今までのものとスタイルが全然違っていただけですね。間に既に厚生労働省にお返ししたものが入っているわけなんですけれども、挟むのもいいんだけれども、今みたいにもうちょっと評価書として独立したような形の方がいいのかもしれないです。

今回、亜塩素酸の方は、中身はこれでいいとお認めいただいたと思いますけれども、二酸化塩素を審議するときには、亜塩素酸の評価書も恐らく形が変わっているかと思ひます

ので、それはもう一回見ていただくことにしましょうか。それに合わせた形というのも変ですけれども、それを上手にリファーマする格好で二酸化塩素の方の評価書をつくっていただいて、併せて審議するようにしたいと思います。

ちょっと時間より早いんですけれども、大体審議の中身としては、これで終わったかと思いますが、事務局には今いろいろ御指摘があったところの修文、あるいは作成のし直しをしていただきたいと思います。

それから、全般を通じて、先生方の方から何か御意見ございますでしょうか。たくさん物質があると、形や考え方がどうしてもちょっとずれてくるところがあったりして、今日もそういう御指摘があったかと思うんですけれども、現実にはなかなか難しいんですが、できるだけ形や考え方というのはぶれない方がいいと思います。そんなことでも、もし御意見があれば伺っておきたいと思います。よろしいですか。

小泉委員 先ほど言いました TDI の考え方というのも、ここでは意味があるかなと思います。この場合は ADI として設定したけれども、TDI としても、そこに少し説明を入れたらいかがでしょうか。

佐藤座長 そうですね。なぜ TDI として同じものをあれしてもいいかというのは、先ほどへ理屈みたいことを申し上げましたけれども、その辺も評価書の中には当然書き入れるべきだろうと思いますし、その辺をお願いしたいと思います。事務局だけで十分でない場合もあるでしょうから、先生方に相談して上手に書いていただければと思います。ありがとうございました。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。

それでは、事務局の方から何かあればお願いします。

平原評価専門官 今の点につきましては、修文等をさせていただきます。二酸化塩素につきましては、新たにつくるということ。TDI の書き方につきましては、先生方と御相談させていただきながらつくっていきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

次回のワーキンググループの開催ですけれども、また日程を調整させていただきますので、よろしく願いいたします。

佐藤座長 それでは、宿題を残す格好になりましたけれども、審議の中身にとしましては、一応終わったと考えますので、お約束の時間より若干早いんですけれども、第5回の「汚染物質専門調査会・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ」を終わりとさせていただいてよろしいですか。どうもありがとうございました。