

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 第2回会合議事録

1. 日時 平成20年7月18日(金) 10:00~12:01

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 清涼飲料水中の化学物質(ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、臭素酸、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トルエン)の規格基準改正に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

千葉座長、安藤専門委員、圓藤専門委員、太田専門委員、
渋谷専門委員、長谷川専門委員、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)

北條評価課長、関谷課長補佐、平原評価専門官

5. 配布資料

資料1 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き案

資料2-1 発がん性の可能性が疑われる物質の評価

資料2-2 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2-3 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価

番号35 1,2-ジクロロエタン(案)

- 資料 2-4 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 19 臭素酸（案）
- 資料 2-5 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 17 トリクロロエチレン（案）
- 資料 2-6 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 15 ジクロロメタン（案）
- 資料 2-7 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 16 テトラクロロエチレン（案）
- 資料 2-8 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 38 トルエン（案）
- 参考資料 動物実験データをヒトに外挿する場合の
安全係数／不確実係数（SF/UF）について

6. 議事内容

○千葉座長 それでは、時間になりましたので、ただいまより第2回「化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会」を開催いたします。

本日は、専門委員8人、全員の出席をいただいております。

それから、食品安全委員会からは、見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員が現在御出席いただいております。本間委員が少し遅れるという連絡があったそうです。

お暑い中、お忙しい中、皆様ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。

本日の議事は、議事次第にありますように、清涼飲料水に係る化学物質（ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、臭素酸、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トルエン）の食品健康影響評価についてとなっております。

事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 それでは、配付資料の確認を行います。配付資料を御覧ください。

まず、1枚目ですけれども議事次第です。その次に座席表、委員名簿となっております。

資料1「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水部会案）」です。

資料2-1「発がん性の可能性が疑われる物質の評価」です。

資料2-2、ここからは評価書になりますけれども、資料2-2がベンゼンの評価書(案)。

資料 2-3 が、1,2-ジクロロエタンの評価書（案）。

資料 2-4 が、臭素酸の評価書（案）。

資料 2-5 が、トリクロロエチレンの評価書（案）。

資料 2-6 が、ジクロロメタンの評価書（案）。

資料 2-7 が、テトラクロロエチレンの評価書（案）。

資料 2-8 が、トルエンの評価書（案）。

最後に参考資料としまして「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数（SF/UF）について」となっております。

不足等はありませんでしょうか。

○千葉座長 配布資料の確認は以上ですが、皆さん大丈夫でしょうか。

それでは、議事次第に従いまして議事を進行させていただきます。

最初に、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の審議体制に入ります。

まず、前回からの評価の経緯について説明します。前回の清涼飲料水部会では、ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トリクロロエチレン、ホルムアルデヒド、銅、1,2-ジクロロエタン、亜塩素酸、二酸化塩素、メチル-t-ブチルエーテルについて審議いたしましても、ホルムアルデヒド、メチル-t-ブチルエーテル、銅、亜塩素酸、二酸化塩素については、幹事会、委員会に報告いたしまして、その後、了承されて、厚生労働省に答申されています。

また、発がん性の可能性が疑われる、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、臭素酸、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、テトラクロロエチレンについては、前回の部会において、発がん性の評価の基本的な方針について清涼飲料水部会の小打ち合わせにおいて整理し、統一したルールに従って評価を進めていくということになっております。

そこで、小打ち合わせメンバーである、安藤、太田、長谷川、広瀬、前川各専門委員を中心として、今年の2月1日～6月11日までに、4回にわたって打ち合わせを行なっていただきました。この検討結果を踏まえて、発がん性が考えられる物質の評価の考え方を整理していただきました。

そして、今回、発がん性が考えられる物質については、この手引きに従って評価書（案）を作成していただきました。

それでは、小打ち合わせで整理をしていただいた、発がん性が考えられる物質の評価の考え方について、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 今お話がありました小打ち合わせで、整理していただいた内容につい

て、御説明させていただきます。

資料の1を御覧ください。タイトルが「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引（清涼飲料水部会案）」となっております。清涼飲料水を対象にするということになっております。

まず「はじめに」から紹介させていただきます。

清涼飲料水の安全性評価において、従来は発がん性を示す物質については、遺伝毒性発がん物質と判断することは適切でない場合は、一般毒性のNOAELからTDIを求め、遺伝毒性発がん物質の可能性が高い場合は、毒性学的閾値の設定ができないことから、TDIを求めることができないとして、評価を行わないとしていた。この件に関しての最も大きな理由は、遺伝毒性発がん物質の評価方法については、国内外での合意が得られていないとの見解によるものであった。

遺伝毒性発がん物質は他の物質（非発がん物質や非遺伝毒性発がん物質）に比べて、ヒトが暴露されたときのリスクは一般的に高く、暴露量は他の物質より低く管理するか理想的には限りなくゼロにすることが求められる。しかしながら、一元的なリスク管理では制御が困難な環境汚染物質においては、現実的に暴露を完全に避けることが困難な場合や更にこれまで未検出であった物質でも分析技術の進歩により検出可能になってきているという現実直面してきている。そのため、遺伝毒性発がん物質についても食品安全委員会として定量的な評価結果をリスク管理機関に答申することがより求められていると考えられる。また評価法に合意が得られていないとの見解は、米国と豪州では異なった手法を用いているためであるが、近い将来にその見解が統一される可能性は極めて少ない。

以上のことから、現時点において遺伝毒性発がん物質の発がんリスクを求めることが適切であると考え、発がん性を有する物質の評価方法の全体の枠組みや考え方について整理した。（評価手順について別紙参照）。

ということで、別紙につきましては、一番後ろのところに、フローシートの形で記載しておりますけれども、後ほどご説明いたします。

1枚目に戻っていただいて、1つ目ですけれども、

発がんに対する遺伝毒性の関与を考慮し、TDIまたは発がんリスクの設定について検討する。

非発がん性と発がん性の評価は独立して実施する。

原則的に経口摂取に基づくリスク評価を行うこととするが、経口摂取の定量評価に必要な場合は、経口摂取以外の暴露による有害性評価結果も十分に考慮する。

発がん性のリスク計算に関しては、新しいデータが得られた場合、または明確に考え方を要するべき根拠が生じた場合を除き、算出方法が公開／公認されている場合は原則として既存の算出リスク評価値を継承するという事です。

次のページ、具体的に評価の方法を書いております。

まず、1番として発がん性に対する遺伝毒性の関与がないと判断される場合の評価です。この場合は、例えば *in vitro* 変異原性試験、*in vivo* 変異原性試験のいずれも陰性の場合などということです。この場合には TDI を算出する。

その内容としましては、疫学研究または動物実験から発がん性に関する NOAEL を得ることができる場合、不確実係数で割って TDI を求める。

そのときの不確実係数の考え方ですけれども、1番として動物からヒトへの外挿として 10、個体差として 10、発がん性に対して 1～10。

発がん性に関する NOAEL を得ることができない場合は、ベンチマークドーズ法の適用を考慮するとしております。

2番ですけれども、発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実と判断される場合の評価です。この場合は、次のページを見ていただいて、合わせながらお話しさせていただきます。

先ほどの1番のものは、一番左端です。発がん性に対する遺伝毒性の関与がない場合ですが、今の2番ですけれども、真ん中の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実という場合です。

この場合はどういうことかということ、*in vitro* 変異原性試験では陽性であるが、*in vivo* の変異原性試験のデータが不十分で判断できない場合などを指しております。

この場合の評価ですけれども、TDI と数理モデルによる発がんリスクを併記あるいは一方を記載する。TDI を算出する場合ですけれども、その場合は疫学研究または動物実験から発がん性に関する NOAEL を得ることができる場合は、先ほどと一緒に、不確実係数で割って TDI を求める。不確実係数の考え方も先ほどと同じにしております。

次の発がん性に関する NOAEL を得ることができない場合は、ベンチマークドーズ法の適用を考慮するとしております。

(2) としまして、数理モデルによる発がんリスクを算出する場合、この場合につきましては、発がんリスクについては、我が国の水道水での評価値が妥当であれば、その値を参照する。我が国の水道水での評価で、発がんリスクを記述していない場合は、EPA 等の他機関の既存の評価データの妥当性を考慮し、妥当であればその値を参照する。なお、新

たに知見が得られた場合には、その知見について検討することとする。新規にリスク算出が必要な場合は、ベンチマークドーズ法を用いた数理モデル直線外挿等を検討しております。

次に発がんリスクの記載方法としては、1 mg/kg 体重/日の用量で、生涯にわたり経口暴露したときの発がんリスクとして表記するとしております。

発がんリスクの数値化とともに、遺伝毒性についての情報を記載する。また、参考として発がんリスク 10^{-4} から 10^{-6} に相当する用量を記載するとしております。

3 番目ですけれども、これは次のページの一番右に当たるところですけれども、発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または関与がある場合と判断される場合の評価です。この場合は *in vitro* の変異原性の試験、*in vivo* の変異原性試験のいずれも明らかに陽性の場合などを指します。

この場合ですけれども、原則として TDI を設定せず、数理モデルを用いて発がんのリスクを求めるということにします。

発がんリスクについては、我が国の水道水での評価が妥当であれば、その値を参照するというので、先ほどと同じです。

この下のリスクの記載方法、リスクの数値化のところも、先ほどと同じように記載するというようにしております。というまとめにさせていただきました。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。発がん性の疑いのある物質の基本的な評価の考え方について説明していただきました。

それでは、続いて、この手引の考え方を参考にして、評価を行った 6 物質についての具体的な評価の流れについて、事務局より説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 続きまして資料の 2-1 「発がん性の可能性が疑われる物質の評価」というタイトルになっている分です。

ここで、まず、発がん性の可能性が考えられる 6 物質のうち、ここの四つ、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、臭素酸、トリクロロエチレンの 4 物質ですけれども、これにつきましては、いずれも動物による経口投与試験において発がん性が認められたことから、先ほどを報告しました、発がんのリスク評価に関する手引に従って評価が行われました。

まず、手引に従いまして発がんに対する遺伝毒性の関与について見たところ、上の三つ、ベンゼンと 1,2-ジクロロエタン、臭素酸については、遺伝毒性の欄のところですが、*in vitro*、*in vivo*、両方とも陽性ということが示されまして、先ほどのフローシートの一

番右端ですけれども、3番の発がん性に対して遺伝毒性が関与しているというグループに分類されました。

そこで、これらは先ほどの手引どおり、数理モデルによる発がんリスクによる評価ということで、その評価を行っております。

トリクロロエチレンにつきましては、遺伝毒性の欄を見ていただき、in vitro 試験では陽性でしたが、in vivo 試験では関与が不確実であるということになり、先ほどの手引のフローシートの真ん中の発がん性に関する遺伝毒性の関与が不確実に分類されました。

そのため、これは発がん性に関する NOAEL を基に TDI 算出と数理モデルによる発がんリスク評価について、併記または一方を記載するということとなりますけれども、これについては、実際のところは発がんリスクで、一方だけ記載するというようにしています。

これについては、資料 2-1 の発がんに関する TDI の中を見ていただき、複数の種で複数の臓器に発がん性が認められ、遺伝毒性発がん物質様作用を示すことから、数理モデルによる発がん評価が適切であるというふうに考えられる。そういう判断で TDI と発がんリスクを併記せずに、発がんリスクのみの記載としております。

また、手引の 1 ページ目の、先ほど紹介しました、下の方の 2 つ目の○のところに、非発がん性と発がん性の評価を独立して実施するというようになっておりますので、先ほど資料 2-1 のベンゼンからトリクロロエチレンの発がん性の評価が行われたこれら 4 物質については、一番右端に非発がん性に関する TDI についての評価も併せて記載しております。

先ほどの資料 2-1 のジクロロメタンとテトラクロロエチレン、下の二つです。これについては、備考欄を見ていただき、ジクロロメタンについては、吸入暴露試験では遺伝毒性及び発がん性が示されたが、経口投与試験では十分な発がん性の知見が得られていないということです。

テトラクロロエチレンにつきましては、ほとんどの遺伝毒性で陰性であるため、遺伝毒性が関与するとは判断できず、マウス及びラットにおける発がん性をヒトに適用するのは、データの信頼性から疑問が残るということで、これら 2 つの物質については、経口投与において遺伝毒性及び発がん性があるとは判断しなくて、非発がん性に関する TDI を設定するという流れで評価を行っております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは個々の物質の審議に入る前に、小打ち合わせで検討していただいたヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引と、これら 6

物質の評価の考え方について、皆さんの了解を得たいと思います。

清涼飲料水の発がん性に係る評価の基本的な方針と、これは6物質の評価の考え方、今、平原さんの方から説明していただきましたが、これでよろしいでしょうか。御意見などございますでしょうか

○長谷川専門委員 今の資料1でございますが、数理モデルの計算値の記載のことについて、具体的には3ページの上の方でございます。ここで数理モデルを使って出てきた記載は、発がんリスクという形で記載をしております、1つ目の○でございますけれども、こういう形で表記するというので、これはこれで結構なんです、次のところで参考として発がんリスク 10^{-4} から 10^{-6} という記載がございまして、この発がんリスクと上の発がんリスクは、実は意味が違います。ここのところ少し工夫をした記載にさせていただかないと、誤解を招くことになると思いますので、実際には上の発がんリスクというのは、ユニットリスクということで、このユニット全部引っ張って歩きますと、長くなり過ぎるので発がんリスクというふうに読みましょうということで、ちょっと意味が違うということで、少しアレンジしていただきたいと思います。

○千葉座長 御指摘どうもありがとうございました。それでは事務局の方でそのところ修正していただくということでよろしいでしょうか。

ほかに特にございませぬようですので、それでは御了解いただいたというふうに考えさせていただきます。ありがとうございます。

どうぞ。

○平原評価専門官 今のところの表現で確認ですけれども、ユニットリスクという、具体的に事務局で修正する前に、先生方の御意見を伺っておきたいと思いますが、3ページの上からのところで、こちらの方は発がんリスクとして、括弧してユニットリスクとか、そういう書き方でよろしいでしょうか。何か御提案いただければと思います。

○千葉座長 長谷川先生いかがでしょうか。

○長谷川専門委員 それよりも、むしろ、参考として、ここに発がんリスクという言葉を入れたことが誤解を招く原因になると思ひまして、この 10^{-4} とか 10^{-6} 乗の、英語で言うと、エクセス・キャンサー・リスクというようなものを日本語でどういうふうに、そういう言葉にして置き換えてもらうということの方がよろしいかと思ひます。

○北條評価課長 それであれば、長谷川先生と事務局の方で詰めさせていただいて、検討したいと思います。

○千葉座長 では、そのようにお願いいたします。それでは清涼飲料水部会として、清涼

飲料水における発がん性に関する評価については、この基本的な考え方によって行っていくということにいたします。

また、発がん性が疑われる 6 物質について先ほど説明された方向性で評価することにいたします。

続いて、これら個々の物質の評価書案について事務局から説明をお願いいたします。

これらの物質の評価書の内容については、前回の部会や幹事会で既に説明され、各専門委員にも事前に目を通していただいておりますので、特に食品健康影響評価を中心に説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 それでは、ベンゼンから順に評価書の内容について説明させていただきます。資料の 2-2 を御覧ください。

今、座長からありましたが、一般的な説明につきましては、今まで幹事会と部会等で説明しておりますので、特に今回、フローに従って評価をした結論を書いております、食品健康影響評価を中心に説明させていただきます。

23 ページの 6 行目からですけれども、食品健康影響評価としまして、ベンゼンは、細菌、酵母、培養細胞、キイロショウジョウバエを用いた遺伝子突然変異を指標にした試験では変異原性を示さなかった。しかし、ヒトを含む哺乳類細胞における染色体異常誘発を指標にした試験では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験のいずれも陽性であり、ベンゼンの発がん性に対しては遺伝毒性の関与が疑われた。

一方、非発がん毒性に関しては、ラット及びマウスを用いた慢性経口投与での白血球及びリンパ球の減少において最も高い感受性が認められた。LOAEL として 18mg/kg 体重/日。

ベンゼンの非発がん毒性に関する耐容一日摂取量は、このラット及びマウスの白血球及びリンパ球数の減少を根拠に、不確実係数 1,000、種差・個体差各 10 と LOAEL を使用している 10 を適用して 18 μ g/kg 体重/日となる。

発がん性については、経口投与試験で、ラット及びマウスにおいて、悪性リンパ腫・ハーダー腺腺腫・Zymbal 腺がん・口腔部の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮がんの発生率増加が見られた。

一方、ヒトにおいて、工場でベンゼンに暴露された労働者に明らかに白血病、主として AML、急性骨髄白血病的リスクの増加が報告されるとともに、他の多くの職業暴露における疫学研究から、ヒトに対して発がん物質であることが知られている。

IARC では、グループ 1 に分類している。

上記のことから、ベンゼンは、遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質である。

経口投与による動物実験での白血病の発生は必ずしも明確でないが、経口吸入暴露ともに、骨髄が標的臓器であることから、ヒトでの吸入暴露による白血病の発生リスクを解析することによる評価が適切であると判断した。

ベンゼンの吸入職業暴露における白血病データに基づいた線形外挿法を用いた用量-反応評価の結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露したとき、この暴露に関係して白血病の生じるリスクは、 2.5×10^{-2} となった。

ベンゼンの発がんリスク、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 10^{-6} に相当する用量は、それぞれ 4、0.4、0.04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日である。

以上、食品安全委員会では非発がん毒性を指標とした場合の TDI を $18 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんリスクを 2.5×10^{-2} と設定した。

下にこれについてまとめて書いております。

下の 30 行目からですけれども、参考としまして、今回、食品安全委員会では非発がん毒性を指標とした TDI と、発がん性に関するリスクを算出した。リスク管理機関においては、清涼飲料水中のベンゼンの管理基準を検討する際には、これら指標を踏まえ、適切に基準値を設定する必要がある。

なお、非発がん毒性を指標とした場合、上記の $18 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率を 10 % とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2 リットル飲料水を摂取したとき、飲料水中の濃度は、45 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる。

一方、発がん性を指標とした場合、上記の発がんリスクを用いたとき、WHO 飲料水水質ガイドラインにおいて、発がん物質であっても、無視し得るレベルと判断している 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度は、10 $\mu\text{g}/\text{L}$ となる、としております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。今の最後のところ、18 ページの 30 行目、 10^{-5} 発がんリスク、これも先ほどの長谷川先生の御指摘の発がんリスクになりますので、ここも後で語彙の修正が事務局の方で必要かと思えます。

ありがとうございます。

ベンゼンの評価の食品健康影響評価について説明をいただきましたけれども、御意見いかがでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○前川専門委員 内容的にはこれでよろしいかと思うんですが、誤字を直していただきたいと思えます。23 ページの 19 行に急性骨髄白血病となっておりますけれども、普通は骨

髓性白血病ですので、性を入れてください。

○千葉座長 ありがとうございます。ほかにございますか。

では、よろしければ、このベンゼンについては、若干事務局で修正していただくことにしまして、この評価書（案）で幹事会に報告するというにしたいと思いますが、それでよろしいですか。

（「はい」と声あり）

○千葉座長 では、異議なしということで、事務局の方、お願いします。

続いて、1,2-ジクロロエタンの説明をお願いします。

○平原評価専門官 資料の2-3を御覧ください。これにつきましても先ほどのとおり、食品健康影響評価のところから説明させていただきます。18ページを御覧ください。

18ページの11行目からですけれども、食品健康影響評価としまして、1,2-ジクロロエタンは、遺伝毒性については多数の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験で陽性が示されている。*in vitro* 試験ではサルモネラ菌で変異原性を示し、UDS や遺伝子突然変異を誘発し、哺乳類細胞の DNA と付加体を形成した。また、ヒトリンパ芽球において小核の誘発が認められている。*in vivo* 試験ではラット及びマウスの DNA 結合試験で陽性であり、キイロショウジョウバエで体細胞突然変異や伴性劣性致死突然変異の誘発が認められている。

また、雄のマウスの DNA 損傷試験において、7種類の臓器、胃、肝、腎、膀胱、肺、脳、骨髄すべてにおいて陽性であった。

一方、非発がん毒性においては、ラットの2年間の混餌投与試験で生育、肝機能及び腎機能の生化学検査指標、雄の受精能、雌雄の生殖能力に影響の認められなかった NOAEL26 mg/kg 体重/日が最小値であった。

しかし、この試験においては、2年間の試験であるが影響が認められず、系統不明でもあることから、信頼性に欠ける。

また、ラットの10日間の経口投与試験で、肝重量及び胃粘膜炎症を基にした NOAEL は 30mg/kg 体重/日であったが、短期間の投与であり、慢性影響の指標としては、TDI 設定の根拠とするのは不適切であった。

そこで、次に低い用量で認められたラットの90日間の経口投与試験における、腎、肝、脳の比重量増加及びヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少の NOAEL37.5mg/kg 体重/日を TDI の設定根拠に採用した。

1,2-ジクロロエタンの非発がん毒性に関する TDI は、これを根拠に不確実係数 1,000、種差、個体差各 10、亜急性試験 10 を適用して、37.5 μ g/kg 体重/日となる。

発がん性については、78週間の強制経口投与試験において、ラットでは前胃の扁平上皮がん、循環器系の血管肉腫及び乳腺腺がん、マウスでは乳腺腺がん、子宮内膜間質の肉腫及び肺胞/細気管支腺腫の有意な発生率の増加が認められている。

上記のことから、1,2-ジクロロエタンは、発がん性に対して遺伝子毒性が関与すると判断される発がん物質である。数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、Osborne-Mendel ラットへの強制経口投与による血管肉腫発生の用量-反応データに基づいて、発がんリスクの定量的評価を行なった結果、当該物質に体重1kg当たり1mg/日の用量で生涯にわたり経口暴露したときに、この暴露に関係してがんが生じるリスクは 6.3×10^{-2} となった。

以上、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標とした場合のTDIを $37.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんリスクを 6.3×10^{-2} と設定したということで、下に非発がんを指標とした場合のTDIと、発がん性を指標とした場合の発がんリスクについてまとめております。

次の20ページの4行目からですけれども「参考」としまして、今回、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標としたTDIと発がん性に関してのリスクを算出した。リスク管理機関においては、清涼飲料水中の1,2-ジクロロエタンの管理基準を検討する際には、これら指標を踏まえ、適切に基準値を設定する必要がある。

なお、非発がん毒性を指標とした場合、上記の $37.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率を10%とし、体重を50kgのヒトが、1日2リットル飲料水を摂取したとき、飲料水中の濃度は、 $93.8 \mu\text{g}/\text{L}$ となる。

一方、発がん性を指標した場合、上記発がんリスクを用いたとき、WHOの水質ガイドラインにおいて、発がん物質であっても無視し得るレベルと判断している 10^{-5} の発がんリスクに相当する飲料水中の濃度は、 $4 \mu\text{g}/\text{L}$ となるとしております。

以上です。

○千葉座長 1,2-ジクロロエタンの健康影響評価について説明していただきました。

最後のところの 10^{-5} 発がんリスク、ここも修正をお願いいたします。

御意見などはございますでしょうか。

○前川専門委員 先ほどと同じですが、内容的には、これでよろしいかと思うんですが、少し言葉がまずいところがございます、19ページの8行目に子宮内膜間質の肉腫となっていますね。これは、実際は、間質肉腫と間質の肉腫では少し意味が違ってきます。

この場合、ストローマサルコーマというように間質細胞の肉腫ということですので、間質の肉腫というと、間質にある、例えば血管肉腫なんかも入ってきてしまうわけなんで

す。

それと、19 ページの 33 行目に扁平細胞がんとなっています。これだと何かよくわからない。同じページの 7 行目には扁平上皮がんとなっていますので、統一してください。扁平上皮細胞がんあるいは扁平上皮がん、ついでに、その前にその場所を書いて前胃を入れた方がいいでしょうね。

以上です。

○千葉座長 御指摘ありがとうございます。

どうぞ。

○圓藤専門委員 亜急性試験のファクターの 10 のことなんですけれども、後のテトラクロロエチレンとの整合性のことがあるので、必ずしも 10 にしなくてもいいんじゃないかと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○千葉座長 その件については、後で御説明いただくことにしたいと思いますけれども、よろしいですか。今、お話しした方がよろしいですか。

○平原評価専門官 はい。もし、御意見がございましたら、お願いします。

○千葉座長 では、もし、御意見がございましたら、どうぞ。

○長谷川専門委員 今、圓藤先生の方からお話がありました件でございますが、私の研究班の方で不確実係数の取扱いについて検討しております。

実は、今日、委員の先生方だけが、説明資料を付させていただきました。

まだ、これは実は研究班の方での途中の段階で、班員の皆さんに十分了解を得ているわけではございませんので、どういう取扱いにしたらいいものかというのは、非常に苦慮するところです。

今、圓藤先生からお話がありましたように、実は、エセトック、いわゆるヨーロッパの方の考え方として、2003 年にサブクロニックのアセスメントファクター 2 ということが提唱されているわけです。

同時に、USEPA の方は 2002 年からこれに関してサブクロニックからクロニックは 10 というファクターを使っている。これは、WHO もずっと使っているところです。

このところをどう考えるかというところは、非常に難しいところなんです、私の方で、実はこれについてだけではなくて、全体的な検討をしております。

実際に、1963 年に実はまとめている、13 のサブクロニックとクロニックの組み合わせの解析をしてみますと、いわゆるメディアン、中央値が 2 となっています。

ただ、私の方は、実は確率的な考え方を取り入れようということで用いるという方向で

考えておりました、中央値が約 2、それからこの種のアンサー・ト・ティーン・ファクターというのは、対数正規分布を示すということで、その分布を入れた形で計算をしますと、95 パーセンタイル値が、今、私が紹介しました 33 物質については、8.16 という数字になります。95% をカバーするという事。

実は、私の方ではこれとは別に、これにプラス、私が 1991 年までの付近でまとめた物質数を追加しまして、全体で 101 を入れた形で解析をいたしました。

その結果、そこでの中央値が 1.7、それから 95 パーセンタイル値が数字としては 12.1 になりました。

更に、別に 2001 年のベルメラーの報告というか、数字そのものも文献値でございますが、中央値が 2、95 パーセンタイル値が 16 ということが記載されております。

それから、2005 年にパブリケーションされています数字としては、中央値が 1.7、それから 95 パーセンタイル値が 7 ということでございまして、おおむね中央値としては 2 ぐらいである。ただ、95% のタイル値、パーセントを 90 にするとか、95 とか 99 とか、それによって大幅に数字が変わってしまうんですが、95 パーセンタイル値ぐらいにすると、10 ぐらいは、とりあえず数字的には適当かなというところではあります。

ただ、私の方としましては、ここの部分だけにタイル値を使うのは不適切であろうと考えておりました、種差の問題とか、いわゆる個体差といいますか、ヒューマン・バリエーションの部分も全部含めてタイル値を使いたい。

もし、そういう形で 95% の確率の部分で、今のサブクロニックかクロニックで上乗せするという形で、私のところの数値を計算すると、プラスとしては大体 3.7 ぐらいに、今の段階ではなっています。

ただ、今、それをここで入れるわけにもいかないということで、ここはとりあえず、結果として発がんリスクの計算値の方が十分低い値になっていますので、ここは 10 でいったらどうかなと思うのでございますが、ほかの先生方は、いかがでございましょうか。

○千葉座長 長谷川先生、ありがとうございます。今、長谷川先生を中心に、そういうワーキンググループですか、研究班が走っているということですが、結論はというわけにはいかない。

○長谷川専門委員 結論というか、あくまでも出すにしても、プロポーザルでございませうけれども。

○千葉座長 結局、不確実係数がどのぐらい違ってくるかということで、今は 10 をかけているところが、それより低くなるというわけですね。

○長谷川専門委員 それもそうなんですけれども、その前の、今、種差とか個体差は、10かける10で100にしていますけれども、それは少なくとも、私の方の計算ではラットについては100ぐらいで大体よさそうだと。

ただ、マウスとかあるいはイヌとかになると、やはりそのままの数字を使うのはいかなものかということがございますので。

○千葉座長 そうすると、10より大きくなりますか、小さくなりますか。

○長谷川専門委員 10かける10という計算ではなくなってきました、一応、種差のファクターを入れると、実はラットの場合は、27.5という数字が出てきます。

ただ、それにヒトのばらつきの方を入れると、確率計算のかけ合わせになりまして、数字的には88.7ということで、今、使われている100とおおむね同じような数字になる。

例えば、種差のファクターですけれども、マウスの場合は、48という数字が出ていますし、サルとかイヌで大体10くらいという数字が出ています。

この確率の計算の場合は、10かける10で100という計算ではございませんので、そういう計算をした上で、更に、今のサブクロニックのものも同じような中央値とディストリビューションを両方持ってかけ合わせていくと、結果として4倍弱ぐらいの数字になるというのが、今、暫定的ですけれども、やっているところです。

○千葉座長 そうしますと、19ページの非発がん毒性を指標とした場合の不確実係数1,000というのを、今、使っていますけれども。

○長谷川専門委員 もし、私の方の数字を適用しますと、340ぐらいになると。

○千葉座長 それで割るわけですから、安全性は十分確保できているということですね。

○長谷川専門委員 そうです。

○千葉座長 そうすると、今はこの数値を使っておきたいということで、よろしいでしょうか。

○長谷川専門委員 今、私が計算した数値を使うわけにはいかないでしょうと。

○千葉座長 圓藤先生、それでよろしいですか。

○圓藤専門委員 はい。ただ、先生、対数正規というときには、95%がものすごく広がりますね。

○長谷川専門委員 ただ、結果として、それを幾つか組み合わせるときは、むしろ数字的には小さくなってきます。単品では大きくなりますけれども。

実際に、今、ラットのケースだけで見ますと、種差が約28で、ヒトのバライアビリティーが5ですので、このまま両方を単純にかけ合わせると、140くらいになるんでしょうか。

ただ、対数正規の考え方をに入れて、95 パーセンタイル値でもっていくと、88.7 という数字になります。

○千葉座長 先ほど、先生がいろいろの方のを見ていただいて、メディアンだけはすごくよく合うんですね。

○長谷川専門委員 今、動物の種差のところの考え方も、カロリックダイヤモンドというファクターを入れますので、いわゆる中央値的なものを、動物種差で全部変わってきますけれども、一応、デオメトリック・スタンダード・デビエーションの部分は、動物種によってそんなに違いがないということで、そのディストリビューションの部分は同じものを載せていく。

したがって、中央値は、確かに先生がおっしゃるように、ほぼ2である。ただ、大きい数字のものですと、実は20 ぐらいのものも1つぐらいございますし、10 を超えているものも幾つかございます。そこで、どこまでを取るかというときに、1つの考え方としては、95 パーセンタイル値かなと、99 というのは非常にきつい数字が出てきますので。

○千葉座長 そうしますと、今、1,2-ジクロロエタンの評価書ですけれども、現時点では、これでよろしいでしょうか。もし、そうすると、テトラクロロエチレンのときには、もう一度評価値を変えるということになってしまうんですか。発がんと亜急性で10か何か、このときにしているんですね。

○長谷川専門委員 今、別の物質については、実は別の意味で非常に問題といたしますか、難しい要素がございますので、単純にはいかないと思います。

○圓藤専門委員 わかりました。

○千葉座長 それでは、1,2-ジクロロエタンに関しましては、この評価書、文字の修正だけで、数値はこれでよろしいでしょうか。異議はございますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、そうさせていただきます。では、事務局の方、よろしく願いいたします。

次が臭素酸です。事務局の方から説明をお願いします。

○平原評価専門官 では、臭素酸につきまして説明させていただきます。

これにつきまして、食品健康影響評価です。20 ページをお願いします。

20 ページの3行目からですけれども、食品健康影響評価としまして、臭素酸は遺伝毒性試験において、in vitro の遺伝子突然変異、染色体異常及び in vivo の小核試験、DNA 損傷等の試験で、すべて陽性の結果が得られている。非発がん毒性に関して、最も低い用量

で影響が認められた指標は、ラットの 100 週間の飲水投与による腎の尿路上皮過形成であり、NOAEL は 1.1mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に不確実係数、種差、個体差、それぞれ 100 を適用すると、耐容一日摂取量は $11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となる。

発がん性については、腫瘍発生に関する幾つかの報告がある。F344 ラットを用いた試験においては、明確な発がん性の証拠が得られている。IARC では、臭素酸については、項目が設定されていないが、臭素酸カリウムについては、グループ 2B、ヒトに対して発がん性の可能性がある、に分類している。米国 EPA は、経口暴露について臭素酸をグループ B2、ヒトに対して発がんの可能性が高いに分類している。

上記のことから、臭素酸は、発がん性に対して遺伝毒性が関与すると判断される発がん物質である。

数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、モデル外挿法により、F344 ラットを用いた臭素酸カリウムの飲水投与試験における精巢中皮種、尿細管腺腫及びがん腫、甲状腺濾胞腺腫及びがん腫のデータに基づいて、発がんリスクの定量的評価を行なった。

その結果、当該物質に体重 1 kg 当たり、1 mg/日の用量で、生涯にわたり経口暴露したときに、この暴露に関係してがんが生じるリスクは、 2.8×10^{-2} となった。

以上、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を $3.6 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんリスクを 2.8×10^{-2} と設定したとして、21 ページですけれども、それぞれまとめて記載しております。その下「参考」ですけれども、同様に 28 行目からの非発がん毒性を指標とした場合、上記の $11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を用いて、寄与率 10%、体重 50kg のヒトが 1 日 2 リットル飲料水を摂取したときの清涼飲料水中の濃度は $27.5 \mu\text{g}$ となる。

一方、発がん性を指標とした場合ですけれども、32 行目の 10^{-5} 発がんリスクに相当する飲料水中の濃度は $9 \mu\text{g}/\text{L}$ となるとしております。

以上です。

○千葉座長 臭素酸について説明していただきました。御意見は、いかがでしょうか。

特にないようですので、では、次に進めさせていただきます。

その次が、トリクロロエチレンですね。では、これも事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 では、続きまして、トリクロロエチレンをお願いします。

資料 2 - 5 ですね。28 ページをお願いします。

3 行目からですけれども、トリクロロエチレンは、遺伝毒性については、変異原性を有

する安定剤の影響等でしばしば矛盾した結果が得られているが、染色体異数性誘発作用が疑われる。よって、遺伝毒性の可能性を無視することはできないが、不確実である。

一方、非発がん毒性に関しては、ラットの交配前から妊娠期間の飲水投与における胎児の心臓異常発生のデータから BMDL₁₀ を 0.146mg/kg 体重/日と判断した。この値に不確実係数 100、種差、個体差、それぞれ 10 を用いて、耐容一日摂取量は、1.46 μ g/kg 体重/日となった。

発がん性については、ヒトへの影響では、職業コホートでトリクロロエチレン暴露により、腎臓がん、肝臓がん、非ホジキンリンパ腫が認められたが、ほとんどの研究で、トリクロロエチレン暴露が喫煙や他の物質による暴露と区別されていないため、結果に交絡の可能性が考えられる。また、腎臓がんの発生の増加は、通常的环境暴露濃度レベルでは認められていないが、高濃度の長期の職業暴露を受けた産業労働者では認められている。このことから、トリクロロエチレン単独による発がんの可能性は否定できないと考えられる。

また、実験動物による結果では、トリクロロエチレンの経口暴露により、ラットでは腎腫瘍（雌雄）、精巣の間細胞腫瘍（雄）を、マウスでは肝腫瘍（雌雄）、悪性リンパ腫（雌）を引き起こしている。また、吸入暴露においても、ラットに腎腫瘍（雄）、精巣腫瘍（雄）、マウスに肺腫瘍（雌雄）、リンパ腫（雌）及び肝腫瘍（雌雄）の発生増加が認められている。IARC においては、トリクロロエチレンは、グループ 2A に分類され、ヒトに対して、恐らく発がん性がある物質とされている。

上記のことからトリクロロエチレンは、発がん性に関する遺伝毒性の関与が不確実であるが、経口投与により複数の種で、複数の臓器で発がん性が認められ、遺伝毒性、発がん物質様作用を示すことから、数理モデルによる発がんリスク評価が適切であると考えられる。数理モデルによる発がんリスクを評価した場合、マウスの発がん性試験における肝がんのデータに基づき、マルチステージを用いて行なわれた用量一反応評価の結果、当該物質に体重 1 kg 当たり 1 mg/日の用量で、生涯にわたり経口暴露したときに、この暴露に関係して、がんが生じるリスクは、 8.3×10^{-3} となった。

以上、食品安全委員会では、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 1.46 μ g/kg 体重/日とし、発がん性を指標とした場合の発がんリスクを 8.3×10^{-3} と設定したとしております。

「参考」としまして、35 行目ですが、非発がん毒性を指標とした場合、上記の 1.46 μ g/kg 体重/日を用いて、寄与率を 50% とし、体重 50kg のヒトが 1 日 2L 飲料水を摂取したとき、飲料水中の濃度は 18.3 μ g/L となる。発がんリスクを用いたとき、 10^{-5} の発がんリスクに相当する飲料水の濃度は、30 μ g/L となるとしております。

以上です。

○千葉座長 トリクロロエチレンについて説明していただきました。御意見は、いかがですか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○長谷川専門委員 発がん性の評価については、私は、とりあえず問題ないと思います。それで、非発がん毒性なんですけど、本文の方で解説があったと思うんですが、これはどこまで証拠かどうかよくわからないんですが、心臓への異常のことが記載されています。

ラットの試験でも、胎児の心臓異常があるということで、ここで非発がん毒性としてTDIを出しているわけですが、ここでのTDIは、ベンチマークドーズという形で出ている。

実は通常の見方からすると、どうもこのドーズでの母体に対する毒性影響がない状態で、胎児に心臓異常が出るということであれば、更に、UFを加えるべきではないかというふうに考えるのが、私は一般的だと思います。

ところが、このデータを見ていると、ベンチマークドーズの計算の基になったデータあるいはその実験のドーズがものすごく範囲が広くて、通常ベンチマークドーズの見方の適用で、ここでは数値を出しているんですが、これで適切かというのは、私、個人的には非常に疑問に思います。

したがって、結果として参考のところに出てきた最終的な濃度が、発がんのドーズの方が30ですか。非発がん毒性の方が18.3ということで、例えば基準値的なものをつくるとすると、発がんではない方につくることになりますので、ここでの評価は、私はこれでいいのかわかりませんが、発生毒性の専門の先生にも見ていただいた方がいいのではないかというようなこと感じるんですが、いかがでしょうか。

○千葉座長 貴重な御意見をいただきましたけれども、いかがでしょうか。

これは、最初の資料1の一番後ろ側のテーブルで見ますと、真ん中になっているわけですね。IIですね。それはそれでよくて、2つ出したときに、非発がんのときには不確実係数が100になっておりますが、それに更に胎児の心臓異常ということで、かける何かを加えるべきか、そういうことですね。これは事務局の方で少し検討されますか。

○平原評価専門官 今のところで、エンドポイントを生殖発生毒性にしておりますけれども、この取り方自体につきましては、これでいいか、エンドポイントについても、ほかのものを取った方がいいとか、その辺りはどうですか。

○長谷川専門委員 毒性の評価の質としては、ほかのオーダーではないと、これをどう評価できるかというか、どう評価するのがより適切かというオーダーの話ではないかと思

ますけれども。

○千葉座長 それでは、ほかの先生方で御意見をございますか。

どうぞ。

○圓藤専門委員 生殖毒性は、やはり発がん性のように、重篤度が高いと私は考えます。

○千葉座長 ということは何らかの補正值があつてしかるべきということですね。

○圓藤専門委員 はい。

○千葉座長 広瀬先生どうぞ。

○広瀬専門委員 私としては、生殖毒性の有害性について重きを置くということには賛成いたしますが、追加に UF を加えるかどうかについては、先ほどのベンチマークドーズの導き方にも実は問題があることは多少あつて、容量設定がすごく幅が広いのです。そのためすごく傾斜の低い曲線のところでベンチマークドーズを取ると、中央値と、95 パーセントイルというのはかなり開きがある。そういうことに対しての妥当性に実は問題があります。結果として、かなりきつめにベンチマークドーズは計算されるんです。

ただ、そういうことを含めると、これはそういうのも含んでいるという解釈もできますので、そういうのを解釈したということが実はこの評価書に書かれていない、ということで、確かに少し問題があるかもしれないので、もう一つは、とりあえず発生毒性の毒性学的意味づけについても、もう少し説明を入れた方がいいかと思ひます。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは事務局の方で、先生方と必要なところは御意見をいただきながら修文をして、先に進めるという方向でよろしいでしょうか。

○平原評価専門官 わかりました。そうしましたら、まず、修文案をつくります。そのときに専門調査会、水部会のほか、汚染物質・化学物質のほかの生殖発生毒性の先生方とも相談しながら修文をつくって確認をしながらさせていただいて、最終的には次の幹事会で確認していただくということになると思ひますので、修文をつくらせていただきます。

○千葉座長 それでよろしいですね。では、各先生方に何か事務局から御意見をいただくようなことがありましたら、よろしく願ひいたします。

では、次に進めさせていただきます。

どうぞ。

○安藤専門委員 確認させていただきたいんですけれども、29 ページの参考の話なんですが、参考の下から 4 行目で、ここは寄与率 50%となっております。その他の揮発性物質は、ベンゼンも、ジクロロエタンも寄与率が 10% ですね。これを 50% にした理由は、多分、WHO のところから持ってきたのかなと思ひますが、WHO では、10% というふうを書いてあ

るんですが、これはどういうことでこうなってしまったのか。

○平原評価専門官 WHOのそのままを持っています。

○安藤専門委員 22ページ一番上では、第3版のWHOのガイドラインでは、TDIの寄与率を10%と書いてあって、この後の第3版の追補版はユニットリスクの計算のお話だから違う。そうすると、どうしてかということが、私の疑問です。

○広瀬専門委員 25ページの下に、50%と書いてあります。第3版の追補で、こちら両方やっています。

○安藤専門委員 25ページの31行目。

○広瀬専門委員 そうです。

○平原評価専門官 25ページの30行目からで、TDIにおける飲料水の寄与率を従来の20%ではなく50%としたのは、医薬品や末端商品中のトリクロロエチレンの使用が中止され、それらによる曝露が減少したためであるということです。

WHOのものにつきましては、先ほどの25ページの25行目のところで寄与率50%としているということで、それをこちらに持ってきてということで記載しております。

○千葉座長 よろしいですか。

○安藤専門委員 まだ理解できておりませんが、わかりました。

○千葉座長 どうぞ。

○広瀬専門委員 多分、これはWHOの値で、参考値として50%だったという話で、これは、我が国が寄与率をどうするかという問題は、別の話だということで理解しています。

○安藤専門委員 私もそう思うんです。結局、曝露評価をやらないとは言いつつ、そこがどうしてもちらちら見えてきてしまうんですが、こっちが10%で、こっちは50%という、その意味は何なんだろうかということ。確かに医薬品という理由は付けているけれども、これは理由を付けているだけであって、そこが明確ではない。

トリクロロエチレンの曝露なんていうのを考えたならば、ずっと高いはずなんです。参考だから構わないという言い方もできますが、何で50%になってしまったのかなというのがあまり理解できないという気がいたしますが、それ以上は追及いたしません。

○千葉座長 では、御意見として承っておきますということで、次に進めさせていただきます。

○小泉委員 今、言われたように、やはり説明を少し加えないとわからないと思います。ですから、ここにはなぜ50になったのか。ほかのが減ったから、飲料水への寄与が高くなる。相対的にという意味なんだろうけれども、もう一回WHOのものをちゃんと調べて、理

由を書き込んだ方がいいと思います。

○千葉座長 事務局の方で修文をお願いいたします。では、先に進めさせていただきます。

次がジクロロメタンです。では、事務局の方から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料の2-6を御覧ください。17ページをお願いします。これにつきましても、食品健康影響評価、3行目からですけれども、ジクロロメタンは、遺伝毒性試験において、*in vitro* 試験ではUDS試験で陰性であったが、復帰突然変異試験及び染色体異常試験では陽性である。また、*in vivo* では経口投与によるマウスやラットにおける染色体異常試験、小核試験及びUDS試験で陰性であった。マウスの吸入暴露10日間により染色体異常及び小核の誘発が認められたが、慢性暴露による二次的な影響の可能性もあり、DNAの直接的な作用かどうかは不明である。

発がん性については、マウスの64週間の経口投与試験において、有意な肺腫瘍の発生率の増加は、高用量群の特定時期においてのみ認められた。しかし、他の時期では有意な増加は認められなかった。ラットにおいては64週間の経口投与試験で悪性乳がんの発生率の増加が認められているが、対照群との有意な差が見られず、用量依存性についても認められていない。また、ラットの104週間の飲水投与試験において認められた肝細胞腫瘍の増加は用量依存性が認められなかった。一方、吸入暴露試験では、ラットで良性乳腺腫瘍の発生率が増加し、マウスにおいても肺胞／細気管支腺腫及び肝腫瘍において有意に高い発生率の増加が認められている。

以上、ジクロロメタンは、経口投与試験においては、十分な発がん性の知見は得られていないが、吸入暴露では遺伝毒性及び発がん性が示されている。IARCでは、マウス及びラットの吸入暴露試験での発がんの証拠は十分として、グループ2Bに分類している。よって、ジクロロメタンの発がん性の可能性は否定できないが、経口投与による発がん性を判断するのは不十分である。

以上のことからジクロロメタンは、現時点においては、経口投与による遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、ジクロロメタンの評価は非発がん毒性に関するTDIに、安全係数で発がんデータの可能性を考慮することが適切であると判断した。

各毒性試験結果より、ラットを用いた104週間飲水投与試験における肝毒性のNOAEL:6mg/kg体重/日が強い発がん毒性に関して得られた無毒性量の最小値であった。したがって、ジクロロメタンのTDIは、このラットの肝毒性を根拠に、不確実係数1,000(種差・個体差各10、毒性の重篤性〔発がんの可能性〕10)を適用して、6 μ g/kg体重/日と判断した、としております。

参考としまして、21行目ですけれども、水道法水質基準値の100%である濃度0.02mg/Lの水を体重53.3kgの人が1日当たり2L摂水した場合、1日当たり、体重1kgの摂取量は0.75 μ g/kg体重/日と考えられる。この値はTDI 6 μ g/kg体重/日の8分の1であるとしております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。ジクロロメタンの説明をしていただきました。御意見はございますか。

どうぞ。

○太田専門委員 修文をお願いしたいんですけれども、17ページの19行目ですけれども、吸入暴露では遺伝毒性及び発がん性が示されていると書いてありますけれども、遺伝毒性というのを取っていただきたいんですが、というのは、8行目で、二次的な影響の可能性もあり不明であるとしてあるので整合性がなくなってしまうので、19行目のところは吸入暴露では発がん性は示されていると。遺伝毒性及びというところを取ってください。

○千葉座長 御指摘ありがとうございます。事務局の方で修正をお願いいたします。

ほかにはいかがでしょうか。

○小泉委員 同じページの22行目で、経口投与による発がん性を判断するのは不十分、というところがちょっとよくわからないのですが、経口投与で発がん性ありとは判断し難いという意味ではないんですか。

結論的に言えば、経口投与に発がん性はほとんどないという意味ですね。

○平原評価専門官 はい。

○小泉委員 そう書いた方が、不十分というデータが不十分というふうに思ってしまう。少し修文をお願いいたします。

○平原評価専門官 わかりました。

○千葉座長 御指摘ありがとうございます。渋谷先生、お願いします。

○渋谷専門委員 経口投与による発がん性の記載がちょっと甘いですね。修文してよろしいですか。

○千葉座長 どうぞ。

○渋谷専門委員 11行目で、高用量群の特定時期においてのみ認められたと書いてあるんですが、これはその前に雄のみでと入れて、高用量群の特定時期の死亡例においてのみ認められたと追加していただけますか。

○千葉座長 ありがとうございます。

○渋谷専門委員 あと、13行目で悪性乳がんがありますけれども、悪性を取ってただの乳がんではよろしいかと思えます。

もう一つ、15行目ですけれども、最後のところで、用量依存性が認められなかったと書いてあるんですが、これは用量依存性が認められず、施設背景データの範囲内であったと修正していただけますか。

○千葉座長 ありがとうございます。事務局の方よろしいですか。

○平原評価専門官 はい。

○千葉座長 長谷川先生、お願いします。

○長谷川専門委員 今の17ページの25行目に、安全係数で発がんデータの可能性をと、安全係数という言葉が使われていますので、ここは不確実係数にしてください。

○千葉座長 ほかにはいかがでしょうか。ちょっと修正が複雑になっておりますが、事務局の方、よろしく願いいたします。

ほかに御意見がないようでしたら、修正の上、幹事会にかけるという方向で進めさせていただきます。

その次に行きまして、テトラクロロエチレンです。では事務局から説明をお願いします。

○平原評価専門官 では、資料の2-7を御覧ください。24ページです。

これも3行目からですが、テトラクロロエチレンは、遺伝毒性に関するほとんどの *in vitro* 試験で陰性であった。*in vivo* 試験ではマウスの肝臓とラットの腎臓でDNA結合が認められ、部分肝切除後に処理された特殊状況下のマウスにおいては、小核の増加が認められたが、標準的な手法で行われた試験においては、小核の誘発は認められなかった。

発がん試験においては、マウスの経口投与試験において、肝細胞がんの発生率の増加が示唆されているが、この試験では早期死亡の増加、投与群50と比べて対照群20が少ないことや、介入性感染症による肺炎などが見られることから、評価として採用するには信頼性が低いと考えられる。一方、ラットでは評価として採用するのに適当な経口投与試験はないが、吸入暴露試験において、単核球性白血病の増加が認められている。IARCではラットでの白血病を懸念しているが、対照群を雄50匹中28匹、雌50匹中18匹に認められているように、この白血病はFischerラットでは自然発生率が高く、また、ヒトではまれであるため、ヒトへの外挿は困難と考えられる。このラットの試験において、腎尿管腺腫あるいは腺がんを誘発したが、有意差は認められなかった。したがって、現時点において、これらラットやマウスにおけるテトラクロロエチレン暴露による発がん性試験の結果は、発がん性の可能性は否定できないが、経口投与における発がん性は明確ではない。

以上のことから、現時点においては、遺伝毒性があるとは判断できず、マウス及びラットでの発がん性をヒトに適用するのは疑問が残り、遺伝毒性発がん物質と判断するのは適当ではない。よって閾値を設定することが可能であると判断した。各種の毒性試験において最も低い用量で影響が認められた指標は、ラットの8週間及びマウスの7日間の強制経口投与における神経毒性であり、LOAELは、3.6及び5 mg/kg 体重/日であった。しかし、神経毒性以外の影響を調べていないこと、かつ認められた神経影響が、強制経口という瞬時投与により高くなった血中濃度に依存している可能性が考えられるため、慢性影響を指標とした耐容一日摂取量設定の根拠とするのは不適當であると判断した。そこで、次に低い用量で認められたマウスを用いた6週間の経口投与試験における肝毒性及びラットを用いた13週間の飲水投与試験における雄で見られた腎臓の比重量の増加及び雌で見られた体重増加のNOAEL14mg/kg 体重/日をTDI設定の根拠に採用した。これを根拠に不確実係数1,000（種差・個体差各10、亜急性試験結果及び毒性の重篤性〔発がんの可能性〕10）を適用してTDIは14 μ g/kg 体重/日となる。

参考としましては、20行目ですが、水道法水質基準の100%である濃度0.01mg/Lの水を体重53.3kgの人が1日当たり2L摂水した場合、1日当たり体重1kgの摂取量は0.4 μ g/kg 体重/日と考えられる。この値はTDI14 μ g/kg 体重/日の35分の1であるとしております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。テトラクロロエチレンに関して説明していただきました。

御意見はございますか。いかがでしょうか。

どうぞ。

○長谷川専門委員 先ほど、圓藤先生から御指摘がありましたように、亜急性試験と発がんの可能性で、両方で10ではないかというお話がございまして、勿論、記載上はそういうことで、具合が悪いだろうなど。

ところで、マウスとラットの試験がここに記載してあるんですが、これはそれぞれの評価のところでは使っているものがここに2つ入ってきて、結果として14mg/kgをNOAELにしているんですが、マウスの試験、6週の経口投与試験というのがございまして、ここでNOAEL14となっています。

実際には、多分週5日間の投与なんですかね。実際の投与量としては、20、100、200、最高2,000まで投与しているんですが、この実験では、病理組織学的検査は、200と1,00

0の2群しか行っていない。したがって、20がNOAELということになっているんですけども、100のところでの病理組織検査を行っていないというような、いわゆる14と20になるんですが、このNOAELかという確定的なことは実はない。

しかも、もう一つの方のラットの13週の試験の方も、14mgの上の用量が実は400mgなんです。しかも400mgで病理組織の検査を行っていないというようなところで、ドーズ設定もかなり幅が広がったり、一番キーのところの用量のところ、肝心な病理組織の検査が行われていなかったりということで、実はよく読んでいくと、なかなか評価ができるものはないような状況になるのかなというところですよ。

ほかの試験でたまたま病理組織試験をやっているもののデータを見て、14ぐらいで多分大きな問題はなさそうだけれどもという感じがしないでもないんですが、発がん性試験の方もいろいろばたばたあって、実は評価できないような試験ですね。そういうことで、多分、WHO等も非常に悩ましいところで評価をしていたんではないかと感じたところですが、いかがでしょうか。

○千葉座長 ありがとうございます。採用したデータに関する御指摘ということですね。

○長谷川専門委員 そうなんです、ほかにもっといいデータがあればいいんですが、そういうことです。

○千葉座長 最初のところで不確実係数についての話が少しあったわけですけども。

○長谷川専門委員 これは先ほど圓藤先生の方から、亜急性の試験を使ったときに、10を使っているんですが、この場合はそれに発がん性が入っているんじゃないんですかという御指摘がございましたが、勿論、ここの記載上ではそういうことで、必ずしも一定の判断になっていないということになるわけですけども、それにプラスして、この試験の中身の評価のところでも実は非常に問題があるということがありまして、どういうふうにしたらいのかというのは非常に難しいかなと思っております。

○千葉座長 それでは、先ほどの1,2-ジクロロエタンと同じように、事務局から専門委員の先生に御意見を聞いて修文をして、幹事会あるいは化学物質・汚染物質専門調査会の方の専門家に御意見を聞いてという進め方でよろしいでしょうか。

○平原評価専門官 これについては、今の長谷川先生の話で、今回まとめたのは、現時点での知見で、このエンドポイントがいいだろうということでまとめてきておりますけれども、そのところはどうでしょうか。このデータというか、現時点にあるテトラクロロエチレンに関する知見の中においては、このデータを採用するというところ、病理のところの話が出ましたけれども、前川先生の方はどうでしょうか。

○前川専門委員 長谷川先生がおっしゃったように、データは結構たくさんあるんですけども、どれも一長一短という形で、本当に信頼性のある、絶対にこのデータなら問題ないというデータがなかったものですから、結果的にこれを採用したということだと思えます。致し方ないだろうとは思いますが。

○千葉座長 どうぞ。

○小泉委員 今、言われた設定根拠になっているのが14の上が400ということは、非常に幅広くて、ちょっと決め難いと思いますが、5ページの6週間とか、こういうのを見ますと、100mg投与で肝細胞損傷とか毒性所見があるので、恐らく100と14の間ぐらいかなという気がしないでもないんです。ですから14でもそれほど大きく間違いはないんじゃないかと思えます。

○前川専門委員 1つだけのデータで言いますと、なかなか評価が難しいので、幾つかのデータを見ますと、今、先生がおっしゃったような、おおよそ間違いではない、ということかと思えます。

○圓藤専門委員 もしこのままでしたら、やはり何らかのコメントがないと、ほかとの整合性が悪いので、このNOAELがちょっと厳しいとか、それを調整する意味で、発がんの可能性と両方で10にしたような書き方があってもいいんじゃないかと思えます。

○千葉座長 わかりました。どうぞ。

○圓藤専門委員 あともう一つ、文章が24ページの20行目から、以上のことからと書いてあるんですけども、ここの途中を読んでいると、遺伝毒性発がん物質と判断するのは適当ではなくて閾値を設定するというのは、非遺伝毒性で発がんの閾値を設定するみたいに読めるんですけども、それでいいんですか。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○平原評価専門官 発がんの閾値というわけではなくて、一般的に閾値が設定できるという意味です。

○圓藤専門委員 ここの文章から読むと、発がんの閾値を設定するように読めてしまうんじゃないかと思うんです。ですから、発がん物質と判断するのが適当でないみたいに文章が逆になればいいんですかね。ですから、発がんのデータから閾値を決めたのではなくて違うもので決めるという書き方が必要ではないかと思えます。

○千葉座長 では、事務局の方で、だれが読んでも誤りのないような表現方法にさせていただいて、そういうことで、幹事会などに進めさせていただきます。

○平原評価専門官 また先生方と相談させていただきたいと思えます。

○千葉座長 よろしくお願ひいたします。その次が、最後になりましたが、トルエンです。では、事務局の方から説明をお願ひいたします。

○平原評価専門官 そうしましたら、資料 2-8 をお願ひします。

トルエンですけれども、これにつきましては、第 1 回の幹事会におきまして、TDI の設定根拠として動物実験で神経系への影響を考慮した方がいいのではという御意見をいただきまして、今回、神経毒性に関する内容について追加をしたということで、それについて説明させていただきます。

これについても、ワーキンググループと幹事会で既に毒性知見のところは既に説明させていただいておりますので、今回、追加したところのみ説明させていただきます。

それでは、16 ページの 3 行目から食品健康影響評価で、17 ページの 2 行目からがトルエンの神経毒性に関する記載をしておりますけれども、その前のところから説明させていただきます。

16 ページの 3 行目、食品健康影響評価ですけれども、トルエンは遺伝毒性試験において骨髄細胞に染色体異常誘発が報告されているが、これはベンゼンなどの有機溶媒の混入によると考えられた。その他の試験においては、明らかな遺伝毒性は認められなかった。また発がん性は認められなかった。なお、IARC では、グループ 3 に分類しており、ヒトに対する発がん性について分類できないと評価している。

以上、トルエンは遺伝毒性及び発がん性を示す可能性は低いと考えられ、TDI を設定することが可能であると判断した。

各試験の毒性学的影響を表 16 に示した。

毒性学的影響について最も低い用量で危険物質投与の影響が認められた指標は、マウスの 28 日間の飲水投与試験による脳内における 5-TH 等の増加であり、LOAEL が 5 mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験は動物数が少なく、形態的な影響・症状等の影響が検討されていないことから、耐容一日摂取量設定の根拠とするのは適当ではないと判断した。次に低い用量での毒性学的影響は、マウス及びラットの 13 週間、週 5 日の強制経口投与で得られた肝及び腎の絶対・比重量の増加による NOAEL 223mg/kg 体重/日であった。このうち、マウスにおいては肝臓で比重量のみ認められたが、ラットでは肝及び腎とも絶対・比重量の増加が認められた。更に、この試験においてラットでは高用量においては神経細胞の壊死等の病理学的変化が認められ、NOAEL の設定ではラットの影響を選択することが適当であると判断した。

以上のことから、ラットの 13 週間、週 5 日の強制経口投与で得られた肝及び腎の絶対・

比重量の増加を基にした NOAEL 223mg/kg 体重/日を採用した。これを根拠として種差 10、個体差 10、亜急性毒性 10 の不確実係数 1000 で除した場合の TDI は $223 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

一方、トルエンに関しては神経毒性への影響に関する報告が多数あり、トルエンの特徴的な毒性であると考えられていることから、神経毒性について検討した。ラットの 13 週間強制経口投与試験で得られた海馬体の歯状回及びアンモン角での神経細胞の壊死等の脳の神経病理学的影響を基に NOAEL 446mg/kg 体重/日を採用した。これを根拠として、種差 10、個体差 10、亜急性毒性 10、神経毒性への影響 5 の不確実係数 5,000 で除し、TDI として $89.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が得られた。

神経毒性に基づく値である $89.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日は、肝・腎毒性に基づく値である $223 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日より低い値であるため、トルエンの TDI の設定に当たっては、神経毒性を考慮することが適当と判断した。以上より、トルエンの TDI を $89.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定した。

なお、マウスの妊娠から授乳期生殖・発生毒性試験において、16ppm 以上の飲水投与における回転棒試験での影響については、用量依存性が見られなかった。また、1981 年時点において、この結果は、現在、投稿論文作成中であるとしているが、1981 年以降、現在までに著者らによる論文掲載は見当たらず、実験の信頼性は低いと判断したということにしております。

参考としましては、水質管理目標の 10% である濃度 $0.02\text{mg}/\text{L}$ の水を体重 53.3kg の人が、一日当たり 2 L 摂水した場合、一日当たり体重 1kg の摂取量は $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と考えられる。この値は TDI $89.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 119 分の 1 であるとしておりまして、今回、神経毒性に関する記述を追加しております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。御意見はいかがでしょうか。

前川先生どうぞ。

○前川専門委員 神経毒性をエンドポイントとしてということですが、それに関して私も賛成です。ただ、そうしますと、健康影響評価の文章で、矛盾みたいなものがありますので、少し修文をお願いしたいと思うんですけども、16 ページの 16 行目から 22 行までの文章で、これはマウス及びラットの 13 週間の毒性試験のことが書いてあります。これを見ますと、マウスでのデータでは肝臓、腎臓の重量の増加云々だけしか書いていない。ところがラットの方では、高用量で神経系への影響が見られている。ですからラットのデータを採用したと読めますね。それをもう一遍基のデータに戻してみますと、確かに 4 ページ

の15行目からの13週間のマウスのところには、その辺のところ記載していませんね。

ところが、今度は新たに神経毒性という形で追加された7ページの一番下に神経毒性試験がありますが、その次の8ページの一番上、13週間の神経毒性試験のマウス、このデータを見ますと、確かに神経系への影響出ている。ただこれは先ほどの13週間のデータと全く同じなんです。

ですから逆に言えば、4ページの13週間の亜急性毒性試験のところを見ますと、そのところに神経系への影響が書いていないので、そちらの方へ入れた方がいいだろうと思います。

それを受けますと、16ページの12行～16行までのマウスのデータを少し修文する必要があるだろうと思います。マウスでも高用量であれば、神経系への影響出ているわけなんです。ですけれども、今回のこのTDIの設定にはラットを用いたと、もう少しその辺の理由づけに関係する修文が必要かと思います。

○千葉座長 ありがとうございます。では、事務局の方をお願いいたします。ほかにはいかがでしょうか。

どうぞ。

○小泉委員 神経毒性の影響ということで不確実係数5というのは、何か根拠はあるんでしょうか。というのは生殖毒性も一緒なんです、毒性影響というのはいわゆる公比ですね。1、2、4、8、16というパターンですので、10以下にすると、恐らく10の2分の1乗、すなわちルート10というのがあるのではないかと思います。メチル水銀のときに、JECFAでルート10というのが出てきて、これはどういう意味があるのだろうかと思ったとき、最近気がついたんですが、恐らく指数関数的な発想でルート10が出てきたのではないかと思います。

もし、生殖毒性にしても、神経毒性にしても、生体影響の場合には、公比でそういった毒性影響を見るのも一つの方法ではないかと思います。5であれば5でもいいんですが、どうでしょうか。

○千葉座長 ルート10だと3になりますね。その点、長谷川先生、何か御意見ありますか。

○長谷川専門委員 多分どういう考え方をしても根拠は出ないと思います。追加の安全性を加味したところをどういうふうに表現するか。WHOなんかは、昔はほとんど10を使っていたケースが多いと思うんですが、それを少し小さくするときに3にするか5にするかとか、2にしているケースも、少しだけ気になるといときに2にすることもあったような気がしますし、ただ、根拠はございません。

○千葉座長 それでは、このトルエンの場合の TDI は、この委員会としては、これより
しいでしょうか。結局、神経毒性の影響で、不確実係数を 5 としているんですけれども、
どうぞ。

○廣瀬委員 今の神経毒性の不確実係数のことですが、私自身もどういう場合に不
確実係数をかけていいのかというのがよくわかりません。というのは、農薬の場合、よ
く有機リンで神経毒性が出るんですけれども、その場合は、急性あるいは 28 日間ぐらいの
ニワトリの試験で、遅発性の毒性が出ても、一応、NOAEL が取れるということで、追加の
安全係数をかけていないんです。

有機リンの場合は、特にはっきりした病理組織学的な変化が出てこないもので、いいのか
なとも思うんですけれども、遅発性の毒性が出るにもかかわらず、安全係数をかけなかっ
たり。この剤では新たに、壊死か何か出ているんですね。確かに重篤は重篤だと思うんで
すけれども、ここでかけたり、何か基準がはっきりしないので、今後どういう具合にかけ
るのかというのを、少し議論をしておいた方がいいのかなと思っています。

○千葉座長 御意見いただきました。では、今後そういう点も検討していくということに
して、トルエンに関しましては、専門委員の先生方に相談しながら事務局の方で、まとめ
ていただいて、幹事会、それから化学物質・汚染物質の専門調査会にかけるとい、そう
いう進め方でよろしいですか。

どうぞ。

○広瀬専門委員 私も実は 5 というのは気にはなっているので、ただ、やはり重篤性があ
るということで、神経毒性で新たに UF5 を付けるというよりは、例としてはかなり少ない
というか、水道ではこの UF を使用していますが、そういう意味で 1 つの案としては、毒性
の重篤性で 5 という表現にしてはどうかと思います。神経毒性として今後常に 5 が入ると
いうことになる、ずっとこのまま続くことになりそうな気がしますので、勿論、今後の
検討で変わってもいい話だと思いますけれども、現時点ではというのが私の意見です。

○千葉座長 私も賛成です。重篤な神経毒性があるということで、5 がいいか、3 がいい
かわかりませんが、その NOAEL を使っている、普通の神経毒性で可逆性だった
ら別に要らないと思います。

○小泉委員 今、言われたように、種差の問題でも生殖毒性、例えば奇形とか異常とか、
そういうものがあるものについて、農薬の領域では、ほとんど安全係数をかけないんです。
私は、そこは非常に問題だと思っています。胎児移行があるものについては、やはり安全
係数を多少なりともかけるべきだと思うので、今ちょっと検討して、親委員会の方でもこ

の点については検討したいと、ほかの添加物でも、やはりこういった重篤性についてはか
けているんです。ですから、それは追加でかけるべきだと思います。

それから、先ほど言われた神経毒性の5というのは、私は高いように思うんです。先ほ
どから言っていますように、毒性は、2乗、2乗で行っていますので、10の2分の1乗、
ルート10イコール3ですね。その辺が適切ではないかと思いますが。

○千葉座長 いかがでしょうか。では、この委員会として、この神経毒性の影響を毒性の
重篤性ということにして、不確実係数を3ということ、3,000でよろしいですか。では
そのように、事務局の方、お願いいたします。

ほかに御意見はございませんか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○長谷川専門委員 それで結構なんですけれども、先ほど広瀬先生から御指摘がありまし
たように、この神経毒性の、いわゆる病理組織学的な変化が、回復性がないという種類の
変化であるということをごまかして書いておくべきだろうと思います。

もう一つ、17ページの12行目なんですけど、16ppm以上という記載がありますが、多分1
6ppmでは比較できないという御指摘があるでしょうから、そういう摂取量に書くのが適当
かどうかはあれですけども、要するにここにあって数字を書いているにもかかわらず、
比較できる状況にないということをごまかすのでね。

○千葉座長 最後のところに、実験の信頼性は低いと書いてありますね。では、事務局の
方で少しチェックしていただいて、必要がなければ削除するというごまかして願います。

○平原評価専門官 わかりました。ちょっと、現状等も確認したいと思います。

○長谷川専門委員 記載する場所をここにしないで、論文の説明の部分に解説という感じ
で説明を入れたらいいんじゃないかと思います。

○千葉座長 では、そのようにお願いいたします。トルエンはそれでよろしいですか。

どうぞ。

○安藤専門委員 訂正をお願いしたいんですが、16ページの13行、5-HTと書いておりま
すけれども、これは多分、3ページのセロトニンというふうになって、5-HTの逆だと思
いますので、もっと正確に言えば、セロトニンと5-HTは、また違うんです。ですからこれは
もう一度基を調べないと、ちょっと違うかと思いますが。多分、セロトニンははかっている
んでしょうけれども、違うことになりそうですのでね。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは、今日検討予定の6物質、少し心配した
んですけども、皆さんの御協力で時間内に終わりました。ありがとうございます。

もう一つ、参考資料が用意してありますので、これについて事務局の方から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 今日いろいろとお話されました不確実係数に関して、各調査会でもいろいろとこういう話題が出てきておりまして、評価課として、現時点での基本的な考え方ですけれども、こういう考え方に基づいて、今、安全係数について考えていますということを、少し御紹介させていただきたいと思います。

参考資料にありますとおり、タイトルは「動物試験データをヒトに外挿する場合の安全係数／不確実係数(SF/UF)について」ということで、現在の基本的な考え方ということで、清涼飲料水と水道水につきましては、食品安全委員会では第1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、平成18年2月で、清涼飲料水(化学物質)に係る評価書記載項目として、不確実係数も含めた評価の基本的な考え方を検討しております。これに基づいて評価を実施しており、次の2ページ目の後の別紙1ですが、清涼飲料水の評価をするときに、最初にこういうガイドラインというか、取り決め手引をつくっており、これに従って、今、評価書を作成しているところです。

その中で、4ページの下からですが、不確実係数の記載方ということで、専門家による判断と使用可能な科学的証拠の慎重な考察を原則とする。なお、一般的な集団における暴露としては通常不確実係数100(種差、個体差:各10)が使用されているが、例えば、種間において実験動物よりもヒトが影響を受けにくいなどの場合は、適切な係数とする。

5ページ目の表にありますように、NOAELの代わりにLOAELを用いる実験あるいはデータベースの妥当性、それで長期毒性試験の報告がないとか、TDI設定に用いた試験が短期とか、毒性の重篤性、神経毒性とか生殖・発生毒性、発がん性の疑い等がある場合には、不確実係数のこういう要因がある場合は1～10の間で適切な数値とするというふうに、この表に書かれているような考え方で、今まで不確実係数をかけてきたところです。

1ページに戻っていただきまして、この考えの基になっておりますのが、2つ目の黒いポツですけれども、具体的にはWHOの飲料水水質ガイドラインの考え方を参考にして、以下の係数の範囲で、専門調査会が判断することとしているとしています。今、水の方で採用している考え方は、基本的にはWHOの考え方に基づいて、やっているということです。

ですから、今回の神経毒性につきましても、この毒性の重篤性というところで1～10の範囲の中で付けているということにしております。

(2)ですが、添加物・農薬・動物・飼料添加物では、安全係数について定めたガイドライン等は国内では未作成ということで、食品安全委員会の評価においては、JECFAまた

は JMPR における考え方を参考にしており、上の（１）の清涼飲料水の場合と同じような範囲で係数を定めているということです。

２番として、これまでの食品安全委員会による評価の事例としましては、試験成績が十分そろっている場合には、安全係数または不確実係数として 100、種差 10、個体差 10 が用いられているケースがほとんどで、100 以上の係数が用いられた事例としては、別紙 2 にまとめておりまして、農薬につきましては、NOAEL から LOAEL とか、こういう事例を載せております。清涼飲料水に関しましても、今まで四塩化炭素から次のページにつきましてずっと 100 以外のものを付けているというのがあります。基本的には、先ほどの WHO の 1～10 という範囲内で設定しているというところですよ。

参考資料の 2 ページ目を見ていただきまして、今後の方針ということで、現時点ですけれども、現在、食品安全委員会においては、長谷川先生を主任研究者として動物実験による毒性試験結果から、ヒトへの外挿過程に用いる不確実係数の研究を実施していただいております。これは 19 年～21 年度に実施されておりました、国際機関とか欧米諸国の現状を現在、調査・解析して、不確実係数の設定根拠とか、適用状況について整理していただいているということです。

この整理された原案については、これから、関係学会の意見等も広く聞いていただいて、我が国のリスク評価に適した不確実係数の取扱いとして、とりまとめられるという予定です。

今後、食品安全委員会では、この研究結果を踏まえて各調査会における統一した安全係数、不確実係数の考え方を整理して、健康影響評価に応用していきたいと考えております。

現時点の取扱いについては、各調査会における取り決めに従って、調査会における専門委員の判断に委ねることとするということで、今日もお話がありましたけれども、基本的には、WHO のラインの中でケース・バイ・ケースでやっていくということで、現段階ではこう考えております。

以上です。

○千葉座長 事務局の不確実係数についての考え方を説明していただきました。また、長谷川先生、この研究班の方、よろしくお願ひいたします。

これは 21 年ですので、現在 20 年ですから、ケース・バイ・ケースでということで進めていきたいと思ひます。

何か特段御意見はございますでしょうか。いかがでしょうか。よろしいですか。

では、事務局の方からは特にございませぬか。

それでは、本日の審議はこれで終了とさせていただきたいと思います。次回の清涼飲料水部会につきましては、小打ち合わせの審議状況を見まして、事務局が日程調整をしてくださると思いますので、またその際には御協力をよろしくお願いいたします。

では、第2回の清涼飲料水部会を閉会いたします。どうも御協力ありがとうございました。