

化学物質・汚染物質専門調査会

清涼飲料水部会

第7回会合議事録

1. 日時 平成22年8月6日(金) 14:00～15:28

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(クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸)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)

長谷川座長、青木専門委員、安藤専門委員、太田専門委員、熊谷専門委員、
渋谷専門委員、広瀬専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員(委員長代理)、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、林課長補佐、
右京評価専門官、今治係長、石神技術参与

5. 配布資料

資料1 清涼飲料水評価書(案)クロロ酢酸

資料2 清涼飲料水評価書(案)ジクロロ酢酸

資料3 清涼飲料水評価書(案)トリクロロ酢酸

(参考資料) ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き(清涼飲料水を対象)

6. 議事内容

○長谷川座長 それでは、時間になりましたので、ただいまより第7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。

本日は部会メンバーの専門委員のうち7名が出席の予定でございますが、安藤先生はまだ見えておりません。また、圓藤専門委員、中室専門委員は都合により欠席であると伺っております。

食品安全委員会からは見上委員長代理を始め、長尾委員、廣瀬委員、村田委員の各委員に御出席をいただいております。本日は大変暑い中、またお忙しい中を御出席いただきまして、どうもありがとうございます。

本日の議題は議事次第にございますように「(1)清涼飲料水中の化学物質(クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸)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」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○林課長補佐 資料の確認の前に、事務局の方で人事異動がございましたので、お知らせいたします。7月30日付けで評価課長の北條が異動し、坂本が着任しております。

○坂本評価課長 坂本でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

○林課長補佐 また、4月1日付けで担当補佐でありました関谷の担当が変わりまして、後任として私、林が着任しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

また、係長の原が異動いたしまして、後任に今治が着任しております。

○今治係長 今治でございます。よろしく申し上げます。

○林課長補佐 それでは、お手元に配付してございます資料の確認をお願いいたします。まず議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1「清涼飲料水評価書(案)クロロ酢酸」。

資料2「清涼飲料水評価書(案)ジクロロ酢酸」。

資料3「清涼飲料水評価書(案)トリクロロ酢酸」。

また、参考資料といたしまして「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引(清涼飲料水を対象)」を配付してございます。また、専門委員の先生方の机上には、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸の各参照文献がセットされております。

資料は以上でございますが、不足等があれば、お知らせください。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま安藤専門委員が参りましたので、これで7名全員がそろいました。

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。議事「(1)清涼飲料水中の化学物質(クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸)の規格基準改正に係る食品健康影響評価について」ですが、1つずつ進めてまいりたいと思います。

それでは、まず最初にクロロ酢酸について、事務局から説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、クロロ酢酸の概要を御説明させていただきたいと思っております。

ども、その前に本日お配りいたしました評価書（案）の全般的事項について、御説明をさせていただきますと思います。

本日お配りしております評価書（案）でございますけれども、清涼飲料水につきましては清涼飲料水中の規格基準の改正で諮問されている 48 化学物質のうち未審議の 14 物質について、昨年度、食品安全委員会において調査事業を行っております、その調査事業の報告書を基に本日の評価書（案）を作成しているところでございます。

事前に専門委員の先生方にはこちらの評価書（案）を送付しております、御意見の方をいただいておりますけれども、一昨日までにいただいた御意見につきまして、本日の評価書（案）に反映しているところでございます。調査事業においてもそうですけれども、本日の評価におきましては、参考資料にございますように、発がん性のある物質につきましては、こちらの「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」を用いまして、評価の方を行っております。

こちらの手引につきましては、平成 20 年 9 月 2 日の化学物質・汚染物質専門調査会において決定されている事項でございますけれども、清涼飲料水の評価を行うに当たって、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をしているものでございます。発がん性があるものにつきましては、こちらの手引を基に評価を行っているところでございます。

それでは、クロロ酢酸の評価の概要について御説明申し上げます。まず 4 ページの要約のところを御覧いただきたいのですが、クロロ酢酸の評価におきましては、6 行目でございますが、評価に用いた試験成績につきましては、急性毒性試験（マウス、ラット、モルモット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（マウス、ラット）、及び遺伝毒性試験等で評価を行っているところでございます。

これらの試験成績を用いました評価結果の概要につきましては、22 ページ以降の食品健康影響評価の方を御覧いただきながら御説明をさせていただきますと思います。まず 17 行目でございます。動物実験による影響におきましては、非発がん影響といたしまして、心臓、肝臓、腎臓、脾臓等の相対重量の変化等が認められているところでございます。発がん性につきましては、ラット及びマウスにおける発がん性試験が行われているところでございますけれども、いずれの試験におきましても発がん性を示す所見は認められていないところでございます。

また、遺伝毒性につきましては、詳細な試験結果につきましては 16～18 ページを御覧いただければと思います。表 11 が *in vitro* の試験結果、表 12 が *in vivo* の試験結果でございますけれども、いずれの試験におきましても陰性であるということから、現時点で得られている知見からは、クロロ酢酸につきましては遺伝毒性はないということで判断されるところでございます。したがって、本クロロ酢酸のリスク評価におきましては、非発がん毒性の TDI を設定することが適当であるということで、以下、その評価の概要を記載し

ているところでございます。

各種の反復投与毒性試験におきまして、最も低い用量で有害影響が認められましたのは、14～15 ページでございます「c. 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」の試験で見られました。15 ページの表 8 を御覧いただければと思いますけれども、表 8 の真ん中の 0.5 g/L 以上におきまして、体重増加率の減少、肝臓の絶対／相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量の増加、脾臓の絶対／相対重量の減少が見られているところでございます。この最後の脾臓の重量の減少でございますけれども、0.05 g/L におきましては脾臓の絶対／相対重量の増加が見られているということもございまして、この脾臓の重量変化が有害影響と判断することはできないのではないかと考えているところでございます。したがって、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日、NOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日と判断しているところでございます。

一方、生殖・発生毒性試験でございますけれども、標準的な生殖・発生毒性試験に関する報告はございませんが、16 ページの「⑤生殖・発生毒性試験」の「a. 発生毒性試験（ラット）」やその下の「〔参考〕」に書いてございますように、母動物の体重増加抑制は認められたものの発生学的影響は認められていないのですとか、「〔参考〕」の方の知見では最高用量の 140 mg/kg 体重/日投与群で心脈管系の形態異常が認められているというような報告はあるのですが、これらの試験につきましては、1 用量の試験であったり、要旨のみの報告であったりということで、詳細な実験結果がないということで、参考として掲載させていただいているところでございます。

以上の論点を踏まえまして、23 ページを御覧いただければと思いますけれども、ラットの 104 週間飲水投与試験で観察された体重増加率の減少、肝臓の絶対／相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量増加に基づいた NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に基づいて TDI を設定することが妥当であると判断し、この NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に不確実係数 1,000、その内訳として種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性に関するデータ不足 10 を適用して、TDI として 3.5 μ g/kg 体重/日を算出しているところでございます。

なお、参考までに国際機関の評価でございますが、21 ページの表 13 でございますように、こちらの表に WHO、EPA、厚生労働省の水道水質基準のときのリスク評価の根拠がございまして、これらの評価におきましても、今回の評価書（案）で採用しておりますラットの 104 週間飲水投与試験を根拠としているところでございます。ただ、それぞれ NOAEL、LOAEL の取り方、不確実係数の取り方が異なっているという状況でございます。

以上、クロロ酢酸の評価の概要でございます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま御説明がありましたように、クロロ酢酸につきましては、発がん性を示す所見は認められておりません。現時点で得られている所見からは遺伝毒性はないと判断されるということでございます。そういうことで、クロロ酢酸のリスク評価におきましては、非発がん毒性に対する TDI を設定するというところで進めていくということになります。

TDI の設定の根拠でございますが、ただいま説明がありましたように、ラットの 104 週間の飲水投与試験における体重増加率の減少、肝臓と腎臓と精巣の重量変化に基づいて NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日を採用いたしまして、不確実係数を全体で 1,000。その内訳として種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性に関するデータ不足ということで 10、これを適用して TDI を 3.5 μg/kg 体重/日と算出しているところでございます。

こういうことでございますけれども、各委員の方から御意見を賜りたいと思います。質問、その他をどうぞ。いかがでしょうか。特に御意見がなければ認めるということではよろしいでしょうか。

○青木専門委員 やはり以前も同じような発言をしたと思いますけれども、生殖・発生毒性のデータ不足で 10 を不確実係数と取られているのですが、基本的に標準的な生殖・発生毒性試験に関する報告はないが、2つの試験において生殖・発生の影響が報告されているという記述が 23 ページの 7 行目からございます。基本的には生殖・発生毒性があるという認識の下に、重篤な影響が懸念されるという観点から、この文章を書かれたと理解してよろしいのでしょうか。データ不足ということになってしまいますと、試験をやっていないものにはすべてデータ不足という記述をしていかなければならないことになると思いますけれども、その点はいかがでしょうか。

○広瀬専門委員 多分、この原案の修文の方は、私が提案させていただいたと思います。高用量では懸念があるだろうというのは状況証拠として出ているのですが、低用量ではないだろうと。ただ、「ない」というのを確実に押さえたガイドラインに沿った試験がないということで、そこが保証できない。あとは *in vitro* でちょっと懸念があるというのをすべて含めて、不確実係数として 10。データ不足という言い方が、すべてないものを全部含めるとは私も思っていませんので、懸念がありながら、ちょっと足りないのではないかなというようなニュアンスを込めているつもりです。

○青木専門委員 その点は重要だと思います。こういう場で記録として残していただくことが大切だと思ったので発言したのですが、そういうことであれば、十分了解いたします。

○長谷川座長 今までも懸念されるという表現を取っていたケースもありましたね。

○広瀬専門委員 すべて覚えていないので分かりませんが、この括弧の中の表現というのは以前の表現と合わせたりして、単にこれだけだと言葉足らなくなるというのは、確かに分かります。

○長谷川座長 今のその付近のことについて、この最後の影響評価の文章の方に解説というか、言葉を少し足していただくということではよろしいでしょうか。

そのほかはよろしいでしょうか。本日はクロロ、ジクロロ、トリクロロと非常に構造類似体ですので、もし共通の問題があったら、少し戻ることもあり得るということで、次のジクロロ酢酸に移りたいと思います。よろしく申し上げます。

○林課長補佐 それでは、資料 2 を用いまして、ジクロロ酢酸の評価の概要について御説明をさせていただきます。

まず4ページの要約を御覧いただければと思います。本ジクロロ酢酸の評価に用いた試験成績は、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ）、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、神経毒性試験（ラット、イヌ）、免疫毒性試験（マウス）、生殖・発生毒性試験（ラット、イヌ）、遺伝毒性試験等でございます。これらの試験の評価の結果の概要につきましては、35ページ以降の食品健康影響評価を御覧いただきながら御説明をさせていただきたいと思っております。

5行目からでございます。まず、ジクロロ酢酸の非発がん毒性に関してでございますけれども、各試験から得られたNOAELのうち、最も低い値が得られたのは19ページにございます「g. 100週間/103週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）」においてでございます。0.5 g/Lにおきまして、精巣重量のわずかな増加、肝細胞癌または腺腫の割合が有意に増加したというような知見がございました。ただ、その下の0.05 g/Lの投与におきましては肝への影響がないということで、こちらの0.05 g/Lの方を取りまして、これをNOAELといたしました。この3.6 mg/kg 体重/日が最も小さなNOAELであったということでございます。

しかし、この試験報告には精巣重量増加に伴う組織学的変化が記載されていなかったこと、設定された用量群が少なく、かつ高用量投与群の投与濃度は最大耐容量を超えるということから信頼性が欠けるということで、実際の評価には用いなかったというところでございます。

この次に低いNOAELが13～14ページの「a. 60週間/75週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）」でございます。14ページの表7を御覧いただければと思います。0.5 g/L以上、すなわち77 mg/kg 体重/日以上のおきまして、肝の相対重量増加が見られたということで、それより一つ低い用量の7.6 mg/kg 体重/日が2番目に低いNOAELでございます。しかし、この肝重量の増加は肝腫瘍の誘発に伴う影響である可能性がございますので、非発がん毒性のTDI算出の根拠とするのは不相当であると考えているところでございます。したがって、このNOAEL 7.6 mg/kg 体重/日につきましても実際の評価には用いなかったというところでございます。

この次に低い用量で影響が出ているのが、12～13ページにかけて記載がございます「e. 90日間亜急性毒性試験（イヌ）」でございます。13ページの表6を御覧いただければと思いますけれども、12.5 mg/kg 体重/日以上におきまして、肝臓の肝細胞空胞変性ですとか、脳において有髄線維の空胞変性、精巣の変性といったような影響が出ておきまして、これをLOAELとして取るということで、LOAEL 12.5 mgを根拠に不確実係数1,000、その内訳として種差10、個体差10、亜急性毒性試験によるLOAEL使用で10を適用いたしまして、非発がん毒性に関するTDIを12.5 μg/kg 体重/日と算出しているところでございます。以上が非発がん性毒性についてでございます。

次に発がん性についてでございます。発がん性につきましては、ラット、マウスにおきまして試験が行われているのですけれども、複数の経口投与試験で発がん性、腫瘍の発生

頻度の増加が見られているところでございます。また、IARCにおきましては、ヒトでの発がんに関するデータはないとしてはいるのですけれども、動物実験については十分な発がん性の証拠が得られているとしまして、グループ 2B、すなわちヒトに対して発がんの可能性があり、ということとしております。また、EPA も同じようにグループ B2 で、ヒトに対して恐らく発がんの可能性があると分類しているところでございます。

一方、遺伝毒性に関しましては、26～28 ページに遺伝毒性試験の結果の概要がございません。*in vitro* の試験結果におきましても、28 ページにございます *in vivo* の試験結果におきましても、陽性と陰性が出ているところでございます。特に *in vivo* 試験におきましては、表 25 の小核試験におきまして、弱い陽性と出ているところでございますが、同時に行われた DNA 損傷試験（コメットアッセイ）の欄のマウス白血球では、陰性という結果が出ているということで、*in vitro*、*in vivo* におきましても、ジクロロ酢酸に遺伝毒性につきましましては、一貫した結果は得られていないというようなところでございます。

以上のことから、ジクロロ酢酸の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実であると考えられることから、本日、参考資料でお配りしております「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」の 2 ページ目の 2 を御覧いただければと思います。こちらの発がん性に対する遺伝毒性に関与が不確実と判断される場合の評価に該当すると考えられるということから、TDI の算出と数理モデルにおける発がんのリスク評価の両方を行っているところでございます。

そのリスク評価に用いました試験成績でございますけれども、14 ページにございますマウスの 100 週間発がん性試験における肝細胞癌及び腺腫の用量反応データに基づいて、ベンチマークドース法を用いて算出しております。そのベンチマークドース法を用いて算出したしました BMDL₁₀、12.8 mg/kg 体重/日及び発がんユニットリスク 7.8×10^{-3} でございますけれども、この BMDL₁₀ に不確実係数 1,000 を適用して、ジクロロ酢酸の発がん性に関する TDI を 12.8 μ g/kg 体重/日としております。

以上、本評価をまとめますと、非発がん毒性を指標とした場合の TDI を 12.5 μ g/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスクを 7.8×10^{-3} / (mg/kg 体重/日)、発がん性を指標とした場合の TDI を 12.8 μ g/kg 体重/日と設定しているところでございます。

なお、国際機関の評価におきましては、33～34 ページにございます表 26-1 及び表 26-2 を御覧いただければと思います。非発がんにつきましましては、EPA では、本評価と同じイヌの亜急性の試験を用いて算出しているところでございますけれども、EPA におきましては不確実係数 3,000 を適用しているところでございます。

また、発がんにつきましましては、WHO、EPA、厚生労働省の水道水質基準のいずれにおきましても、本評価に用いました同じマウスの試験を根拠としておりまして、リスク評価を行っているところでございます。

以上、ジクロロ酢酸の評価の概要でございます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま御説明がありましたように、ジクロロ酢酸につきましては発がん性ありということでございますが、発がん性に対する遺伝毒性の関与は、ここの表現としては不確実という表現を取ることに以前の委員会で決めたところでございますが、遺伝毒性の関与があると強く言い切れないけれども、だからと言って、ないとも言えないという中間的な状況の場合には、発がん性に関する TDI の算出と数理モデルを用いた発がんリスクを計算すると。この両方について数値を出すということになっていたところでございますが、これがその例になるわけでございます。

マウスの経口投与の試験で肝細胞癌の発生のドースレスポンスに基づいた計算を最終的に発がんユニットリスクという形で出した数値が 7.8×10^{-3} / (mg/kg 体重/日) という数値、ベンチマークドースを用いた方法で、更に不確実係数は 1,000 ということで TDI を算出したしました数値が $12.8 \mu\text{g/kg}$ 体重/日になっているところでございます。

一方、非発がん性毒性に関する TDI の設定につきましては、説明がありましたように、イヌの 90 日の経口投与試験に基づいて、肝臓及び脳白質有髄線維の空胞変性、精巣変性等に基づきまして、LOAEL が 12.5 mg/kg 体重/日でございますので、そこから不確実係数 1,000 を適用しまして、 $12.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日ということで非発がんの TDI を出したということでございます。

以上が評価の案でございますが、御意見、御質問をよろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

○青木専門委員 発がん性のところで 2 点ございます。1 点がユニットリスクの算定に関して、多段階モデルを使われているということですが、ほかのモデルでどうだったかが若干気になるのが第 1 点でございます。

もう一点ですが、コメントが遅れて申し訳なかったのですが、*in vivo* の変異原性試験に関して、若干気になる場所がございます。36 ページの 10 行目にあります「遺伝毒性に関与は不確実」という記述に異論ないのですが、28 ページの *in vivo* 遺伝毒性の結果を見ますと、発がん性試験の結果が肝臓でのがんだったということですが、実際によく見てみますと、小核試験は確かにコメントアッセイと *in vivo* の突然変異試験を用いたということで、確かにマイナスのものが多いのですが、ターゲットの肝臓についてはコメントアッセイがプラスになっているということ。

それから、トランスジェニックマウスも 60 週間の投与とは言え、陽性になっていることがあるので、この不確実というところはよろしいかと思えますけれども、遺伝毒性はある程度あるのではないかと気がなる場所です。

これは細かいところなので、あまり気にしていなかったのですが、36 ページの 7 行目にあります「60 週間投与で見られた突然変異の増加が発がんの引き金になっているとは考えがたい」と、ここまで言い切つてはいけないのではないかと。あくまでも *in vivo* の試験は *in vivo* で変異原性があるかどうかの議論をするための試験でありまして、そのことが発がんの引き金になっているかどうかは、相関性という点ではいいかと思えますが、本来は因

果関係を議論する試験ではないはずですので、この点に関しては若干気になる書きぶりではあるという、その2点でございます。いかがでございましょうか。

○長谷川座長 最初のところは、発がんに関しての36ページの13行目のところですか。

○青木専門委員 13行目です。

○長谷川座長 この多段階モデルはベンチマークドースの計算のときに使ったモデルですね。

○広瀬専門委員 そうです。ベンチマークドースのソフトの中にあるモデルの中の一つで、使ったモデルとして多段階モデルといったことになっています。ここでわざわざEPAの方法に準拠しているのは、これはIRISが同じ計算を使ったと。それに従って多段階モデルを選んだことになっていまして、記憶にはないですけれども、EPAのIRISはいろいろなモデルを検証して、多段階モデルが一番フィッティングして、選んで計算していたはずですので、それでこれを用いました。

ただ、数字が違うのは、EPAは動物の投与量をヒトの投与量に変換して計算をしています。ここではその変換をかける前の動物の投与量に関してベンチマークドースを適用したら、この値になったと。言い換えると、EPAと同じ計算結果を入れているのですが、動物からヒトへの用量の変換の分だけずれたというか、その比がずれた値として計算値として求められています。実際にその値をベンチマークドースのソフトに入れて計算した結果がこうなったので、ここではそういう数字を入れているといったことで、こういう表現にしてあります。分かりにくかったかもしれません。

○長谷川座長 分かりにくかったかもしれないと思いますが、通常、ベンチマークドースの計算で、現在までは発がんに対する計算としてはマルチステージモデルを一般に使います。ここで言うユニットリスクの方は、これとは別に多分EPAが以前にいわゆるリニアライズド・マルチステージモデルを使って計算した値から変換して戻ってきているというもので、現在はこのソフトはウェブでも使える状態ではないと聞いています。新規に計算する場合は、ベンチマークドースの方からユニットリスクを求める。分かりにくいのですけれども、ここで書いているBMDL₁₀は、TDIを計算するためのPODというのでしょうか。

○広瀬専門委員 多段階モデルというのがリニアライズド・マルチステージモデルではありません。ベンチマークドースの中に入っている多段階モデルです。でも、計算式は同じかもしれませんが、低用量外挿はしていなくて10%まで、要するに発現率10%での信頼限界までしか計算しないというところがLMSモデルと多分違います。

とりあえずEPAはベンチマークドースソフトウェアの中で、6～7つあるモデルからAICの一番小さいものを選択して使用するのが、EPAのやり方の手順にできていますので、それがたまたま多段階モデルであったという意味なので、書き方としてはもうちょっと書き換えるとすると、ベンチマークドースソフトウェアを用いて、EPAの方式に準拠して選んだ結果の多段階モデルを用いたベンチマークドースの値がこうであったというのが正確な記述になるかもしれません。

○青木専門委員 私のイメージとしては、今のモデルの選択のところは書いてあった方がよろしいのではないかと思います。なぜかと言うと、私の理解で言えば、昔は確かに EPA は多段階モデルを推奨していたという認識があるのですが、2005 年からは最も適切なモデルを選択するというふうに変っていたように記憶しているので、それに準拠するならば、幾つかあるモデルの中から多段階モデルを選択したという書き方にした方がいいのではないかと思います。

○広瀬専門委員 結果としてはそのとおりなので、この場合はモデルの中で一番適切だったのが多段階モデルだったので、表現はそういうふうに変えることに異存はありません。

○長谷川座長 それでは、後半の遺伝毒性の関係を太田先生、お願いします。

○太田専門委員 遺伝毒性の方は、先ほど御指摘のコメントアッセイですけれども、表 25 の Nelson らがやっている 1988 年のものですが、こちらのマウスの肝臓では陽性になっておりますが、その上のカラムにあります 1992 年の Chang さんも肝臓をやっていて、こちらはネガティブということで、一貫した結果は出ていないということです。

もう一点のトランスジェニックマウスの件は、表記が足りなかったと思いますけれども、マウスの肝腫瘍は 52 週くらいから出ています。これは 14 ページの「b. 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）」で 22 行目「52 週目には 2 つの高濃度群で肝細胞癌の発生頻度が有意に上昇」。それが 60 週になって、これに関与していることは考えがたいという意味で書いてあるので、そこは誤解を受ける表現であったので修正をしたいと思いますが、そういう意味で書いたわけです。

○広瀬専門委員 了解いたしました。この *in vivo* のアッセイ系は必ずしもすべて感度がそれほどいい方法ではないと思います。私の理解で言えば、トランスジェニックマウスの方法は突然変異の発生頻度が 10^{-5} で検出できるというのが限界ですので、あくまで論理上の可能性かもしれないけれども、10 週なり 40 週でも検出できない検出限界以下では *in vivo* でも突然変異は発生している可能性は十分あると思います。そういう観点から見たときに、この表現は少し変えていただいた方がいいのではないかと思いますというのが私の意見です。

○長谷川座長 ありがとうございます。では、そのほかはいかがでしょうか。そうしましたら、事務局の方で発がんの $BMDL_{10}$ の計算に対するモデルの部分の記載方法を広瀬専門委員に、遺伝毒性に関しては太田専門委員に御相談しながら、文章の方を修正してください。

○林課長補佐 承知いたしました。

○廣瀬委員 20 ページの発がんメカニズムの参考データの 24～29 行目ですけれども、これを読んでいても意味がよく分からないので、もうちょっと参照の論文を分かりやすく説明するようにしてほしいと思いますが、これは分かりますか。

○長谷川座長 渋谷専門委員、いかがですか。

○渋谷専門委員 先ほど私も読んでいて、よく分からないところだなと思っておりましたが、後で検討してみます。

○長谷川座長 では、この部分は参照させて、文書を変えていただくということにしたいと思います。そのほかはいかがでしょうか。どうぞ。

○渋谷専門委員 非発がんの LOAEL の根拠のイヌの 90 日間の試験ですけれども、病理組織学データを取っていますが、統計的な処理を施しておりません。イヌですので n 数が少く、1 年後なので、まともにやると統計学的な有意差の得られるデータが少なくなるかもしれないですけれども、統計処理結果も交えて評価した方が良くと思います。

○長谷川座長 その辺のデータの解析をお願いいたします。

それでは、この評価の 3 つのエンドポイントという形での評価をするということ。出てきた評価値等につきまして、一部、今の渋谷専門委員からの御指摘に従って計算したときに少し書きぶりが変わる可能性もありますけれども、それも踏まえて、これでよろしいでしょうか。

○前田評価調整官 先ほどのイヌの 90 日間の病理所見で、仮に有意差がなかったときの場合は、ここは LOAEL から NOAEL に変更するという形になるのか。それとも肝の相対重量の増加が見られているので、これを所見と取るのかというところは、もしできれば御議論いただければと思います。

○渋谷専門委員 イヌの精巣の変性変化が 5 例中 5 例出ていますので、統計的有意差は多分あるだろうと思います。ただ、気になったのが中枢神経の有髄線維の空胞化ですけれども、これは対照群を調べていないみたいです。ですから、これを所見として取るべきかどうかは、後で相談させてください。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。そのほかによろしいでしょうか。

では、これでジクロロ酢酸の評価につきましては討議終了ということにさせていただきますと思います。

それでは、3 つ目のトリクロロ酢酸の審議に移りたいと思います。説明の方をよろしくお願いします。

○林課長補佐 それでは、資料 3 のトリクロロ酢酸の評価書（案）を用いて、御説明申し上げます。

5 ページの要約を御覧いただければと思います。トリクロロ酢酸の評価に用いた試験成績でございますけれども、急性毒性試験（マウス、ラット）、亜急性毒性試験（マウス、ラット）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット）、生殖・発生毒性試験（ラット）、遺伝毒性試験等でございます。それらの試験を用いました評価結果の概要につきましては、28 ページ以降の食品健康影響評価の方を御覧いただければと思います。

10 行目からですけれども、実験動物への影響におきましては、亜急性及び慢性暴露における主たる標的臓器は肝臓である。また、複数世代の生殖・発生毒性試験は実施されていないですけれども、高用量での発生毒性試験は実施されているところがございます、母動物に影響が見られる用量で発生毒性が見られているというところがございます。

また、発がん性についてですけれども、マウスにおきましては肝腫瘍の増加が認められ

ているというところですが、ラットにおいては肝腫瘍の増加は認められていなかったというところでございます。そういったこともございますので、IARCにおきましては、ヒトの発がんデータがないこと、1系統の雌雄マウスの肝における腫瘍の増加傾向に関する限られた証拠のみであり、また、ラットでの発がん性が認められないということから、トリクロロ酢酸につきましてはグループ3のヒトに対する発がん性について分類できないとしているところでございます。

また、遺伝毒性についてですが、こちらは詳細なデータにつきましては、23～25ページにございます表22及び表23を御覧いただければと思います。まず表22の*in vitro*試験におきましては、陰性と出ているところでございます。

表23は24～25ページの2ページにわたって見づらいかと思いますが、24ページの一番下の試験結果では陰性と出ておりまして、25ページの上の試験結果におきましては、陽性と出ているところがございますけれども、これらの試験につきましては、24ページが一番下の試験の方が信頼性が高いということでございまして、先ほどの*in vitro*の陰性という試験結果と併せますと、トリクロロ酢酸が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えているところがございます。

以上のことから、トリクロロ酢酸のリスク評価におきましては、非発がん毒性に関するTDIを設定することが適当であると判断しているところがございます。

各種の反復投与毒性試験において最も低い用量で認められた影響でございますけれども、ラットにおける10週間飲水投与試験、13ページのhの試験でございますが、この試験におきまして、体重の減少、血清脂質、炭水化物の代謝マーカーの変化及び腎グルタチオン値の減少が見られているというLOAEL 3.8 mg/kg 体重/日が最も低い影響で出ているところがございます。しかし、この試験は単一用量の試験であり、用量反応関係が不明である。組織病理学的変化の具体的なデータがないということで、TDIの設定の根拠とするには適当ではないと判断しているところがございます。

したがって、次に低い用量で認められましたマウスにおける104週間飲水投与試験、これは15～16ページにございますcの試験でございます。こちらの試験成績を用いてTDIを算出しているところがございます。具体的な内容につきましては、16ページの表14を御覧いただければと思いますけれども、こちらは0.5 g/L、すなわち58 mg/kg 体重/日以上の投与におきまして、腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇、肝パルミトイル CoA 酸化酵素活性の増加、非増殖性肝病変の発生頻度及び重篤度の上昇等が見られておりますので、58よりも1つ低い投与量でございます6をNOAELと取っているところがございます。このNOAELに基づきまして、不確実係数1,000、すなわち種差10、個体差10、生殖・発生毒性試験に関するデータ不足及び発がん性の可能性についてということで併せて10を適用いたしまして、トリクロロ酢酸のTDIを6 μ g/kg 体重/日と設定しているところがございます。

なお、国際機関の評価の概要でございますけれども、27ページの表24にございますよ

うに、WHO、EPA、水道水の評価におきましては、ラットの 104 週間飲水投与試験、本評価書では 16 ページの d の試験でございますが、こちらの方を評価に用いて TDI を算出しているところでございます。ただ、WHO は 2008 年となっておりますが、実際には 2004 年に出された第 3 版の根拠文書を基に評価を行っているところでございます。また、EPA につきましては 2005 年に評価を行っているのですが、こちらのラットの試験が 1997 年の試験であるということで、その試験を用いて評価しているところであります。しかし、今回の評価書（案）で提示いたしました TDI の算出根拠といたしました試験は、2008 年ということで、比較的新しい試験データを使っているというところでございます。そのため、どの知見を TDI の設定根拠として取るのかということにつきましては、先生方にも御議論をいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいまの御説明で、トリクロロ酢酸は遺伝毒性を有する可能性が極めて低いと考えられるということも踏まえ、ラットでは発がん性が認められていないということで、非発がん毒性に関する TDI を設定するという方向でまとめているところでございます。

TDI の設定根拠といたしましては、マウスの 104 週間飲水投与試験における試験のデータから NOAEL を 6 mg/kg 体重/日を採用いたしまして、これに不確実係数 1,000、種差 10、個体差 10、生殖・発生毒性試験に関するデータ不足及び発がんの可能性について 10 を適用いたしまして、TDI 6 μ g/kg 体重/日と算出しているところでございます。

ただいま説明にありましたように、この試験よりも低い用量で影響が見られるものとしたしまして、ラットの 10 週間の亜急性毒性試験の LOAEL が 3.8 mg という試験結果が報告されている一方で、最後に説明がありましたように、WHO、EPA、日本の水道水質基準では、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験で得られた NOAEL 32.5 mg/kg 体重/日から TDI を 32.5 μ g/kg 体重/日と計算しているところでございます。

ただいま事務局から提示されました評価案について、御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 私の個人的なあれですけれども、実はこの物質の事前のレビューが十分にできていませんで、昨日、今日で少し検討したところだということをお断りさせていただきますが、1 つは新しい試験だということで、今までの 2 つは過去ほかの機関で十分に評価し尽されたところがありますので、ある意味でそれを追認したような評価ができたというところではありますが、これは新しいデータを使うということで、少し慎重にした方がいいのではないかとということが 1 点。

その上で見てみたのですが、このラットの NOAEL は確かに低いのですけれども、公比が大きい。勿論ほかの実験も全部公比が大きいので、これだけというわけではありませんけれども、出てきた結果が以前に行ったマウスの 52 週や 10 週までの試験と用量相関的にはそんなに変わらないのではないかとというのが印象として感じるところです。

それまでの 30 がいきなり 3 の NOAEL になるというほどのインパクトのあるデータなの

かというのは、この NOAEL 自体が少しオーバーエスティメートになっていないかなという懸念は少し感じるところが 1 点。

最後の事務局案は不確実係数に発がん性の懸念も加える 10 になっているのでいいんですけども、最初の案は生殖・発生毒性だけでした。この物質の場合は生殖毒性の懸念のデータがほとんどないところなので、それに対しての不確実係数は少しオーバーエスティメートかなといった感じを持ったというのが私の意見です。

○長谷川座長 分かりにくいところもあったような気がしますけれども、その前に、この物質は IARC の評価で、ヒトに対しては発がん性はないというグループ 3 に分類されているということです。このグループ 3 に分類されているということを受けて、ここでは非発がん毒性についてのみ TDI を算出したと。ということは、これは発がん物質ではないという評価をしたと考えてよろしいでしょうか。

○右京評価専門官 マウスで発がんが見られてはいるのですけれども、ラットで発がんの評価がないということと、IARC でもグループ 3 に分類されていることと、遺伝毒性がないというところから、非発がんの TDI を設定するという案にしております。

○長谷川座長 要するに私の今の質問は、今、広瀬専門委員の追加の不確実係数のところに発がん性の可能性を入れているのですが、通常、発がん物質ではないというふうに評価をして、発がんの可能性という使い方は、今までしていなかったような気がするのですが、広瀬専門委員、どうですか。

○広瀬専門委員 記憶がすべて確かではないのですけれども、多分グループ 3 という物質でも 1 例くらいあった記憶はあります。それが発がん性の不確実係数として 10 を加えたかどうかは、記憶にはないです。

○長谷川座長 関連することですが、マウスでは発がん性があるというのはデータに出ています。ところが、これは発がん性については評価しないといったときに、その発がん性試験のデータから非発がんだけの TDI を出すという進め方は奇異な感じがしますが、いかがですか。

○廣瀬委員 まさにその点についてですけれども、IARC でのグループ 3 はそもそも発がん性がないわけではなくて、データ不足等で発がん性に分類できないというだけで、26 ページの EPA の「②発がん性」を見ると、ここでは「グループ C (ヒトに対して発がん性をもつかもされない物質)」と分類されていますし、マウスだけの発がんではあるのかもしれないですけども、結局その発がん機序がよく分かっていないということが 20 ページの 1 段落目に書いてありますので、マウスだけの発がんであっても、ヒトに対して必ずしも外挿できないとは言えないのではないかという感じを受けていますが、いかがでしょうか。

○長谷川座長 その辺のこともしっかりディスカッションをして、最終評価の中に書き込んでいくべきではないかと思います。今の状態はその辺が中途半端な状態になっているのではないかと思います。今、廣瀬委員からの発がんの機序の話ですが、ずっと前にはペル

オキシゾーム増殖関係が1つの要因であろうと考えられていた。そういう意見は勿論、今でも消えているわけではないのですが、それとは別に肝細胞壊死とかASTが増加するか、そういうような肝毒性が出ているとの報告もあります。

したがって、それとの相乗的な効果かもしれないし、例えばパーフルオロオクタノイックアシッドとか、ああいうものもペルオキシゾーム増殖作用があるのですが、すごく肝毒性が強いという種類のものもありますので、少なくともDEHPとかクロフィブレートのような種類のペルオキシゾーム増殖剤による肝発がんということは多分ないだろうと思います。

ただ、ラットで出ていないので、どんな書きぶりにして評価書に掲載するかというのは非常に大事なことでもあるし、今までマウスの試験は幾つかあったのですが、それは採用しないでラットの試験を採用して、32.5 μ g/kg 体重/日という数字を採用している。新しい知見ということもあるのでしょうけれども、今回初めてマウスの試験を採用するというにするとするならば、そこでスタンスをどう変えるのだということを評価書の最後に書き込む必要があるのではないかと私は思います。その辺について、御意見を伺いたいと思います。

○渋谷専門委員 全く同じ意見で、このマウスに対する発がん性のメカニズムは分かっていないので、ヒトに外挿できないとは言えないかなと思います。ですので、そういう書きぶりを加えるべきだと思います。

○長谷川座長 青木先生、いかがですか。

○青木専門委員 別の観点からで恐縮ですが、例えば27ページに、水道水の中には不確実係数1,000の中の10を発がんの可能性ということで入れてあると思います。このときエンドポイントは明らかに発がん性から取っているわけではないので、ある一連の実験の中で発がん性というものが仮にも懸念されるものがあつたら、入れるという立場でやっておられるのではないかと思います。

そうしたときに同じ考え方で言えば、ここで発がんの可能性が現実実験の結果があるわけですが、それを入れてもいいのではないかと思います。あくまでもTDIは化学物質の総合的な有害性を議論するわけですので、あるTDIを決めるに当たってのエンドポイント以外にも重篤な影響の可能性があつたら、それは入れてもいいのではないかと考えます。

なぜならば、例えば生殖・発生毒性だって別にそれをエンドポイントにしているわけではない。だけれども、実際にほかの実験で見ると、生殖・発生毒性がある可能性があつて入れているわけですが、同じような考え方であれば、発がんを入れても問題はないのではないかと思います。もし、そこに実験的に明確な根拠があれば、勿論、メカニズムのヒトと実験動物の同等性の問題は残りますが、それは入れてもいいのではないかと私は考えますけれども、先生方の御意見を是非伺いたいです。

○広瀬専門委員 遺伝毒性発がん性という観点からだと多分ないだろうと。発がん性というエンドポイントは考慮すべきだろうといったときに、発がん性に関するTDIと一般毒性

に関する TDI をこれまでだと求めてきていたかもしれないので、生殖毒性と発がん性では少し扱いが違うところもあるので、確かに水道はそういうことはしていなかったのですけれども、そういうやり方をするという考え方もあると思います。

○長谷川座長 懸念のされる部分を UF にどんどん追加していくと UF がすごく大きくなるということで、種類の違うものを同じところに入れるのは、今までにひよっとしたら例がないこともないかもしれないですけれども、もう少し絞った形でやるべきでしょうし、この場合の生殖発生に関する UF の追加について、例えば EPA でやっているような多世代生殖試験と 2 種の発生毒性試験がなかったら UF を加えるというような、これは EPA だけだと思いますけれども、それは今まで日本ではやってきていないので、そういう懸念がある場合に UF を加えるということで、その辺もこの場合に果たして本当に必要かどうか少し中身をもう一回見ないといけないのではないかと思います。

○渋谷専門委員 このマウスの 2 年間発がん性試験の中で、60 週のデータで精巣に対する割と弱い毒性ですが、精細管の変性が見られております。一方、生殖・発生毒性試験の方を見ますと、割と高用量の試験ばかりで、あと発生毒性試験の方が多くて、生殖毒性に関する知見がほとんどないということを考えますと、精巣に対する影響に起因する生殖毒性影響は見切れていないということで、やはり不確実係数はかけておいた方がよいのではないかと思います。

○長谷川座長 例えば不確実係数を幾つにするというような、要するに不確実係数の要素の一つに入れるという提案ですか。

○広瀬専門委員 精細管は 2008 年の試験に出ていますけれども、ほかのマウス、ラットの長期の試験で、精巣での影響が出ていなくて、精巣の影響が出ているのはこの試験だけです。そう考えると、これは精巣毒性が足りないという知見に当たらないのではないかと私は思っているところです。クロロ酢酸のときは明らかに高用量で出たという証拠が懸念としてあったのですが、あれも低用量では多分ないと思いますけれども、かけているというのがあります。しかし、今度の場合は特に高用量で出ていないので、発がん性はいいですけれども、生殖毒性に関するデータ不足は少し過剰ではないかと思います。

○長谷川座長 この評価の文章の中はかなり手を入れて変えないと、今日合意するのは無理かと思しますので、トリクロロ酢酸については現時点で各委員の忌憚のない意見をここで述べていただければと思いますが、いかがでしょうか。

○青木専門委員 一般論で申し訳ないですが、まず大前提として、確かに重篤な影響をどういうふうの不確実係数の中に盛り込んでいくかということは、非常に難しい議論だと思います。ここはもう一回それぞれの生殖・発生毒性と発がん性のデータについて精査をして、もう一回考えるのがいいのではないかと、この段階では思いますが、先生方はいかがでしょうか。

○長谷川座長 最終的な評価の書きぶりですが、提案としては発がんに対する TDI と非発がんに対する TDI を求めるということでよろしいですか。

○渋谷専門委員 発がんのメカニズムが多分、遺伝毒性の関与はないと思いますけれども、分かっていない以上は、やはり発がんとならぬで分けておいた方がいいと思います。

○長谷川座長 発がんについての TDI は、この 2008 年のマウスの試験に基づいて行うということよろしいですか。

○渋谷専門委員 はい。

○長谷川座長 非発がんについては、元のラットの試験。一応ラットでは発がん性はないということになっています。

○渋谷専門委員 非発がんに関してもマウスで精巢の影響とかが出ていますので、それを使ってもよろしいのではないかと思います。肝臓の壊死が発がんに結び付くかどうかは分からないですけれども。

○長谷川座長 ターゲットオーガンが同じなので、その辺はむしろ発がんとの関係で考えた方がいいかなと思います。

○渋谷専門委員 そこら辺が難しいですね。もう一つですけれども、前癌病変と考えられる肝細胞巢が最低用量から有意に上がっていますが、それを考慮する必要がございます。

○長谷川座長 今おっしゃるのは、マウスの 60 週ですか。

○渋谷専門委員 104 週の方です。

○長谷川座長 104 週の方は確か記載がなかったですね。

○渋谷専門委員 原著に当たって、テーブル 6 に書いているのですけれども、マウスの場合には、ラットと違って GST-P 陽性の肝細胞巢として見られるようなはっきりと分かる形で前がん病変がカウントはできないわけですが、この論文では、HE 染色で明らかに変異巢ととらえられるものを多分カウントしているのだと思いますが、一番低い用量からその数が有意に上がっています。

○長谷川座長 それは例えばベンチマークドースで計算して、数値として求められる可能性がある用量依存性が出ているのでしょうか。

○渋谷専門委員 複雑でありまして、104 週の試験が 2 つの試験からなっておりまして、最高用量とコントロールのペア、中間の 2 用量とコントロールのペアでやっています。ですから、1 つの試験として見た場合には、中間の 2 用量とコントロールの組み合わせで見ますが、用量反応性に数値が伸びているわけではないです。そういうときにベンチマークドースを引っ張ったときに、どこら辺に数値が来るのかなというのが疑問です。

○青木専門委員 そういう場合には、一般にはベンチマークドースは出せないですね。そうすると発がんの NOAEL という概念が変ですけども、あまり一般には認めにくい数から出さなくてはいけなくなるので、それこそ、ベンチマークドースを出すということになったときに、無理にモデルの選択をやるかという話になると思います。そこは工夫が要るかなという感じは持ちます。今のは、投与群で、2 群でベンチマークドースを取ることになるわけですね。1 点、高用量が下がっている。

○渋谷専門委員 そうですね。2 つの実験を押し並べて一緒にできないと思いますけれど

も、1つの実験の中で見ますと、一番低い用量と中間用量ですが、コントロールが7%に対して一番低い用量が29%で、高い用量の方が30%という数値です。

○青木専門委員 無理には出せるかもしれないけれども、モデルの選択はかなり考えないといけない可能性がありますね。

○渋谷専門委員 私もそう思います。

○長谷川座長 では、その辺は時間をかけて、特に渋谷専門委員に御相談をして、進めていただきたいと思います。今回この新しい試験をどう扱うかということについて、時間がなくて私は中身を十分読めていないのですが、EPAのIRISの方でドラフトという形で引用はするなということで、情報提供をいただいたものがありますけれども、その中身について、もし解説というかお話ができれば、口頭でお願いしたいと思います。

○右京評価専門官 EPAのIRISが2009年にドラフトをだしてございまして、ホームページで公開されております。概要だけ申し上げますと、このトリクロロ酢酸については、マウスの60週間、104週間の試験における肝臓の重量、肝臓ペルオキシゾームの増殖、壊死等の増加、精細管の変性からLOAELを68 mg/kg体重/日、NOAELを8 mg/kg体重/日としております。

○長谷川座長 分かりました。この部会といたしましては、マウスの発がん性というものを踏まえて、その試験を主として評価をするということにしたいと思っております。その原案につきましては、特に渋谷専門委員に御協力をいただいて進めていきたいと思っておりますし、ある程度の経緯についても最後の評価の部分に盛り込んでいただきたいと思います。そんなふうにしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。御意見がありましたら、どうぞ。

○安藤専門委員 先ほど座長からお話があったように、UFは、それを加えれば幾らでも加える要素が出てきてしまうわけですから、どこかで区切りをしなければいけないだろうなと思っております。それが10×10の後の最後の10に対して、どの不確実性の要素に当てるかというお話になるのかなと思っております。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。それでは、トリクロロ酢酸について、ここで終結することができませんので、次回の部会までに再検討をして、修文をしていただきたいと思います。

それでは、今日の評価はこれで終了にしたと思います。続きまして、議事「(2)その他」でございますけれども、事務局からお願いいたします。

○林課長補佐 特にはございませんけれども、先ほど御審議いただきましたクロロ酢酸、ジクロロ酢酸につきましては、渋谷先生、太田先生などと御相談させていただきながら、事務局の方で評価書(案)を修正させていただきます。その後、各先生方にメール等で御相談させていただきながら、評価書(案)を完成させていきたいと思っております。

また、次回の清涼飲料水部会の会合につきましては日程調整の上、改めて御連絡させていただきますので、よろしくお願いたします。

なお、先ほどのクロロ酢酸とジクロロ酢酸につきましては、修正が終わり次第、幹事会

の方へ上げさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○長谷川座長 それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。