

# 化学物質・汚染物質専門調査会

## 清涼飲料水部会

### 第8回会合議事録

1. 日時 平成22年10月25日(月) 13:59~16:03
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 清涼飲料水中の化学物質(水銀、トリクロロ酢酸、ホウ素、アンチモン)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)  
長谷川座長、青木専門委員、安藤専門委員、圓藤専門委員、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)  
小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員
  - (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、五十嵐技術参与、石神技術参与、熊田係員
5. 配布資料
  - 資料1-1 トリクロロ酢酸評価書(案)の概要
  - 資料1-2 清涼飲料水評価書(案)トリクロロ酢酸
  - 資料2-1 水銀評価書(案)の概要
  - 資料2-2 清涼飲料水評価書(案)水銀
  - 資料3-1 アンチモン評価書(案)の概要
  - 資料3-2 清涼飲料水評価書(案)アンチモン
  - 資料4-1 ホウ素評価書(案)の概要
  - 資料4-2 清涼飲料水評価書(案)ホウ素

〈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、時間は少し早いんですが、皆さんお集まりになりましたので始めさせていただきますと思います。

ただいまより第8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9名のうち、7名に御出席いただいております。また、太田専門委員、中室専門委員は都合により欠席でございます。

食品安全委員会からは小泉委員長を始め見上委員、長尾委員、廣瀬委員の各委員に御出席をいただいております。お忙しい中御出席いただきまして誠にありがとうございます。

本日の議事は議事次第にありますように「(1)清涼飲料水中の化学物質(水銀、トリクロロ酢酸、ホウ素、アンチモン)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」となっております。

議事に入る前に、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 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。

議事次第、座席表、専門委員名簿でございます。

資料1-1「トリクロロ酢酸評価書(案)の概要」。

資料1-2「清涼飲料水評価書トリクロロ酢酸(案)」。

資料2-1「水銀評価書(案)の概要」。

資料2-2「清涼飲料水評価書水銀(案)」。

資料3-1「アンチモン評価書(案)の概要」。

資料3-2「清涼飲料水評価書アンチモン(案)」。

資料4-1「ホウ素評価書(案)の概要」。

資料4-2「清涼飲料水評価書ホウ素(案)」。

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)」を配付してございます。

不足等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。配付資料の不足はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、審議に入ります。議題(1)の清涼飲料水中の化学物質の規格基準改正につきましては、順番を変更いたしまして最初にトリクロロ酢酸、次に水銀、アンチモン、ホウ素の順に進めてまいりたいと思います。4物質ございますが、1つずつ審議していきたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

まずトリクロロ酢酸につきまして事務局から説明をお願いいたします。

○林課長補佐 トリクロロ酢酸につきましては、前回8月の第7回清涼飲料水部会で一度審議が行われたものでございます。前回提示いたしました評価書(案)ではB6C3F<sub>1</sub>マウス

の1系統のマウスで発がんがみられたものの、ラットでは発がんがみられなかったこと、また、IARCでグループ3に分類されていることから、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られて、マウス104週間飲水投与試験で認められた腫瘍発生頻度等の上昇からNOAELを6mg、不確実係数1,000を適用いたしまして、TDIを6µg/kg体重/日と設定していたところでございます。

しかしながら、前回の審議におきまして、マウスだけの発がんであっても、作用機序がよくわかっていないというところもあるため、ヒトに外挿できないとは言えないのではないのかといった指摘が専門委員からございました。また、TDIの設定根拠試験でございますマウス104週間飲水投与試験は、2008年に報告された比較的新しい知見でございます、WHOやEPAで評価を行った際には、まだこの報告は出てございませんでしたけれども、このマウス104週間飲水投与試験について再度知見の確認を行った上で、発がん性と非発がん毒性に分けてTDIを算出することとされていたものでございます。先生方に前回の部会の後、御意見をいただきながら評価書(案)を修正し、本日の資料1-2とさせていただいているものでございます。

それでは、資料1-2の評価書(案)に基づきまして御説明をさせていただきたいと思っております。

前回からの変更点でございますけれども、先ほど申し上げましたとおりに発がん性と非発がん性のTDIを、それぞれ算出するということがございましたので、それに基づいて修正を行っているところでございます。要約等に係るところを修正してございますが、大きなところといたしましては15ページ3行目c. 60週間又は104週間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)が、TDIの設定根拠とさせている試験でございますが、こちらの知見について何か所か追記しているところがございます。

14~15行目につきましては、前がん病変と考えられる肝変異細胞巢の発生頻度の上昇が0.05g/L、0.5g/L、5g/L投与群で有意に認められたという表現を追記しているところでございます。

16ページの表におきましても、本文の記載に合わせた形で表16を充実させているところでございます。

大きな修正といたしましては28ページ以降の曝露状況でございますけれども、前は平成19年度の水道統計のデータになっておりましたが、この間、平成20年度の水道統計が厚生労働省より新しく出されたものがございますので、こちらを平成20年度のデータに差し替えているところでございます。

それ以外につきましては少々記載整備等を行ってございます。

それでは、30ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」を詳しく説明させていただきたいと思っております。

2行目、トリクロロ酢酸のヒトへの影響においては、慢性的に経口曝露された時の毒性や発がん性に関する知見は報告されていない。実験動物への影響においては、亜急性及び

慢性曝露における主たる標的臓器は肝臓である。生殖毒性試験は実施されていないが、母動物に影響がみられる用量で発生毒性がみられている。また、発がん性に関しては B6C3F<sub>1</sub> マウスにおける複数の飲水投与試験で、肝腫瘍の増加が認められている。最近、マウスの 104 週間飲水投与試験で用量依存性のある肝発がん性を示す結果が報告されている。これは先ほどの 15 ページにございました慢性毒性試験の c を説明した一文でございます。

一方、ラットにおける 104 週間飲水投与試験では、肝腫瘍の増加は認められなかった。冒頭申し上げましたけれども、IARC ではトリクロロ酢酸をグループ 3 に分類している。ラットでは発がんが認められないことから、マウスにおける発がんのメカニズムは不明であるが、ヒトでの発がん性の可能性については否定できないとしております。

遺伝毒性については *in vitro* 試験は陰性と判断され、*in vivo* においては陽性・陰性相反する結果が報告されておりますけれども、最終的にはトリクロロ酢酸が遺伝毒性を有する可能性は、極めて低いと考えられているとまとめているところでございます。

以上のことから、トリクロロ酢酸のリスク評価においては非発がん毒性に関する耐容一日摂取量と、発がん性に関する耐容一日摂取量を設定することが適当であると判断された。

非発がん毒性に関しましては、24～29 行目にかけてラットの 10 週間飲水投与試験で認められた知見を書いておりますけれども、これは 12～13 ページにおけます亜急性毒性の h に該当する試験でございます。ただ、こちらの試験につきまして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の記載がないことから、TDI の設定の根拠とするには適当でない判断しているところでございます。

30 行目以降がマウスの 104 週間飲水投与試験の知見でございますけれども、この試験で認められた肝変異細胞巢の発生頻度の上昇から、LOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。肝変異細胞巢は前がん病変と考えられているが、104 週の時点で 6 mg/kg 体重/日の用量で肝腫瘍発生頻度及び発生個数の上昇を認めていないため、増加した肝変異細胞巢は発がんに至らない非発がん影響と判断される。したがって、この LOAEL に基づいて不確実係数 1,000、種差 10、個体差 10、LOAEL の使用及び生殖・発生毒性試験に関するデータ不足について 10 を適用して、トリクロロ酢酸の非発がん毒性に関する TDI を 6 µg/kg 体重/日と算出しているところでございます。

31 ページ、今度は発がん性に関するまとめでございますけれども、この発がん性についても、同じマウスにおける 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。この試験で認められました肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇であり、LOAEL が 5.8 mg/kg 体重/日、NOAEL が 6 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL に基づいて不確実係数 1,000、種差 10、個体差 10、発がんの可能性について 10 を適用して、トリクロロ酢酸の発がんに関する TDI を 6 µg/kg 体重/日と算出しているところでございます。

以上、非発がんにおきましても発がんにおきましても、TDI を算出した結果 6 µg/kg 体重/日となっておりますので、この値がトリクロロ酢酸の TDI と設定するというところでまとめてございます。

この食品健康影響評価の概要をまとめたものが、資料1-1に当たるものでございますので、こちらも併せて参考にさせていただきながら御審議いただければと思います。

説明は以上でございます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま事務局から説明がありましたように、トリクロロ酢酸につきましては前回の清涼飲料水部会において一度審議されまして、ラットでは発がんがみられなかったものの、マウスで発がんがみられましたことから、このマウスの発がんの知見について再度確認した上で、発がん性と非発がん性に分けてTDIを検討することとされておりました。

これまで得られていましたマウスでの発がんデータについては、高用量のみでの試験で用量依存性評価が困難であったかと思えます。ところが、本日評価書（案）の発がん性のTDIの根拠としている知見は2008年の試験ということで、ただいま御紹介がありましたように、WHOやEPAでの評価の際にはこの情報はなかったという新しいものでございますけれども、この試験は適切に行われているということで、マウスの肝発がんを採用して評価することになります。

こういったことを踏まえまして本日の評価書（案）では、発がんに関係する遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと考えられることから、トリクロロ酢酸の評価においては非発がん毒性及び発がん性に関するTDIを算出することが適当である。非発がん毒性に関するTDIの算出の根拠としましては、マウスの104週間飲水投与試験における肝変異細胞巢発生頻度の上昇に基づくLOAEL 6 mg/kg 体重/日を採用いたしまして、不確実係数を種差10、個体差10、LOAELの使用並びに生殖発生毒性に関するデータ不足で10を採用して、TDIを6 µg/kg 体重/日と算出しているところです。

発がん性に関するTDIの算出の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肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇に基づくNOAEL 6 mg/kg 体重/日を採用いたしまして、不確実係数を同様に1,000、種差と個体差で100、発がんの可能性10を採用し、TDIを6 µg/kg 体重/日と算出しているところでございます。

それでは、この評価書（案）につきましてコメント、御意見を賜りたいと思います。圓藤専門委員、どうぞ。

○圓藤専門委員 2つよろしいでしょうか。1つは発がん実験が新しいという言葉をもう少し明確にした方がいいのではないかと。30ページの9行目に最近と書いてありますけれども、ここは2008年として、14行目のIARCのグループ3というのは多分もっと前なので、その年度を入れて、要するにグループ3とされてはいるけれども、最近のきちんとした実験ということですね。それを明白にさせていただきたい。

もう一つは、非発がんの不確実係数1,000はいいと思うんですけども、LOAEL及び生殖・発生毒性試験に関するデータ不足というのは、肝変異細胞巢でも必要ですか。生殖関係のあれだったら、それを入れてもいいのかなと思って、ちょっとこの意味が私は理解し兼ねたので、よろしく申し上げます。

○長谷川座長 今2つ御意見がございました。1つ目の御意見は今回採用した試験が2008年ということで、非常に新しい報告であることをもっとわかるように、特にIARCのグループ3という評価をしたときとのタイムラグを、しっかりと記載することが適切であるということで、私もそう思います。その辺は言葉のところですので、少し修正をいただきたいと思います。事務局よろしいですか。

○林課長補佐 承知いたしました。

○長谷川座長 2つ目の部分については、ほかの委員からも御意見があろうかと思いますが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 NOAELがとれていないので、確かに低用量でも懸念があるのかもしれませんが、そういう意味で生殖毒性に対しての不確実係数は、試験がないことを理由として加える必要はないのではと私も思います。LOAELだということで10要るかどうかというところは、確かにまた別の検討が必要なのかという気がしています。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。事務局の方ではいかがですか。このところはどのようにしてこれが入っていたのかという、そのところはわかりますでしょうか。

○前田評価調整官 生殖・発生毒性のデータギャップの件につきましては、26ページの23行目でございますが、WHOの飲料水水質ガイドラインにおきまして、多世代の生殖毒性試験及び2種の動物の発生毒性試験がないということ、それに加えて全病理組織学的データがないということで追加の10が適用されてございます。今回の評価書におきましても多世代の生殖・発生毒性試験でないということ、ラットのみということが共通する点ではないかと思われまます。

○長谷川座長 どうもありがとうございます。圓藤専門委員、どうぞ。

○圓藤専門委員 もしそうでしたら、その前の段階でそのことを書かないと、突然最後の安全係数だけのところに書かれていると意味が通じないと思います。

○長谷川座長 ほかに委員から御意見はございませんか。今、WHOの方で多世代のお話があって、多分広瀬専門委員はWHOの最近の飲料水のガイドライン設定に関わっておられると思いますが、この多世代ということ必須項目にすると、ほとんどのものが多世代の試験はありません。ここで全部ファクターを入れてしまうと、それは結構大変なことになってしまう。

○渋谷専門委員 TCAに関しましては5つのラットを用いた発生毒性試験しかありません。生殖毒性試験のデータがない状態で、マウスの2年間の毒性試験で精巣影響が微弱ですが、みられたというデータが低用量でしかない。ラットでの発生毒性試験でみられているのは高用量影響ばかりです。ですから生殖毒性に関するデータ自身はないと判断していいのではないのでしょうか。

○長谷川座長 それはおっしゃるとおりです。おっしゃるとおりですので、それを追加のUFの要素として入れるべきかどうかという部分について、どんなふうにお考えでしょうか。

○広瀬専門委員 個人的な意見ということで、やはり低用量で起きる可能性があるかどうか

かという、もう既にかかなり感受性の高いエンドポイントを持って TDI を設定しているので、あえてそれに上乘せして生殖毒性がない。あとはマウスでも生殖影響がみられたとあるんですけれども、ほかの慢性の高用量の影響で精巣への影響は検出されていないので、幾つか過去に入れた物質はあると思うんですが、それは別の実験で低用量影響なり生殖影響を示唆する知見が別なところにあって、あえて加えていますから、ないという事実そのものだけをもって入れると、それはとめどなく入れなければいけないので必要なのでは。今回の場合はそこまでの理由はないのではないかとというのが私の意見です。

○長谷川座長 ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

○青木専門委員 今回の御指摘なんですけれども、私も生殖・発生毒性に関するデータ不足というのは、ここでは肝変異が低用量の影響をみていることもあり、これを入れる必要はないと思うんですが、そうすると LOAEL から NOAEL への変換が 10 でいいのかという別の議論も出てくるので、それを併せて考える必要があるのではないかと思います。

○長谷川座長 よろしいですか。生殖関係についての追加 UF という記載はあまり適当ではないという御意見が多いような感じがしますが、今、青木専門委員から御指摘があったように、LOAEL を使った場合の UF10 というのは、そのまま維持するのかどうかという部分についてはいかがでしょうか。圓藤専門委員、どうぞ。

○圓藤専門委員 厚労省の方では NOAEL と LOAEL は 10 にしていました。NOAEL を使わないで LOAEL を使うと 10 かけていました。

○長谷川座長 ほかの委員は御意見いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 情報があまりないときは 10 というのが仕方ないんだろうかと思います。肝細胞の前がん病変の用量相関性がどの程度かというところが問題で、ベンチマークドーズはトライしたと思うんですけれども、実はあまりうまくフィットしなかったのも、そういう意味では 3 にするなりという根拠は難しいかなというところがあるので、用量の出方を渋谷委員で意見があれば。

○長谷川座長 多分このマウスの試験で肝発がんのエンドポイントとして、肝変異細胞巢の発生頻度の上昇をエンドポイントにして評価するというケースは、初めてに近いと思います。これが一番下のドーズですね。だからベンチマークドーズは不可能で、その上のドーズでは当然こういうものは出ていないわけです。一般の毒性のエンドポイントと、いわゆる一応の分類上、前がん病変と考えられるというエンドポイントを基準にした場合とでは、必ずしも今までとの共通性がないので、その辺を加味した考え方なり記載の仕方が必要かなと思います。広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 今、用量相関と言いましたけれども、高用量になると今度は発がんになってしまうので、インシデンスとしてそのままきれいな用量相関がもともと出ない性質で、低用量でだけピークが出て高用量はがんになってしまうので、よくやるのは EPA などのがんの病変をコンバインして、用量相関をとるとするのはときどきありますけれども、それもこの場合は高用量は全部反応していたような気がしているんで、そういう意味では低用

量外挿というのは難しいのかなと思います。そういう意味で 10 以外の選択肢をとるという科学的根拠が、なかなかとりにくいかないかなという気はしています。

○長谷川座長 1つ質問なんですけれども、バランスから考えて前がん病変をいわゆる非発がんのエンドポイントという形で、ここで評価するというのは適当かどうかというのは、ちょっと疑問も感じるんですが、この前がん病変の部分を発がんには至らない1つ手前のことで、発がん性の評価の一環として考える方向で終わらせた方がいいような気もするんですけれども、いかがですか。

○渋谷専門委員 2年間実施した発がん性試験で、がんの発生頻度があがっていないような用量で出た前がん病変は厳密に言いますと、果たして発がん性に向かう病変なのかどうかというのはわからない。

○長谷川座長 圓藤専門委員、どうぞ。

○圓藤専門委員 先ほどの広瀬専門委員の御説明で、高用量だったらがんになると言ったら前がん病変と考えて、104週でそうでも、低用量だったらこういう変化しかみられなかったという考え方ではいけないのでしょうか。

○渋谷専門委員 前がん病変というのは可逆性の変化でありまして、必ずしもすべてががんに向かう病変とは限らないわけですから、やはりがんという変化と前がん病変との間には1クッションがあると考えた方がいいと思います。

○圓藤専門委員 そのこのところを明白にするには、一度止めて回復するかどうかという試験をしていないとわからないということですか。

○渋谷専門委員 回復はすると思いますし、一応前がん病変と腫瘍性病変との違いというのは、そういうところにあります。

○圓藤専門委員 ありがとうございます。

○長谷川座長 今までの評価ではそういう評価の仕方をしていなかったかなと思いますので、今回初めての適用になるのではないかとということで、委員の先生方にはその旨を一応理解していただいて進めたい。それでよろしいですか。

○圓藤専門委員 1つ、そしたら可逆性変化であるみたいな言葉を入れていただくと。でないで発がんではないと言うんだったら可逆性もあり得るぐらいですか。

○渋谷専門委員 この用量では発がん性が認められていないだけでありまして、上の用量でみられている前がん病変につきましては、その中にがんに向かうものもあるはずですから、ここで可逆性と言うのはどうか。

○圓藤専門委員 もしここでこれを非発がんをとるとしたら、先生がおっしゃったように発がんとは関係ないという記載があった方がいいのかなと思いました。

○渋谷専門委員 2年間という試験の枠組みで考えますと、がんに至らない病変です。

○青木専門委員 文言上の問題で恐縮なんですけれども、30 ページ 33 行目に増加した肝変異細胞巢は発がんに至らない発がん影響と判断されたとあるので、これでよろしいのではないかと私は思ったんですが、いかがでしょうか。



○圓藤専門委員 結構です。

○長谷川座長 そうしますと、今回この肝変異細胞巢を非発がんのエンドポイントとし、LOAELを使用したときの追加の不確実係数は10を適用するというので、非発がんのTDIについては6 µg/kg 体重/日とするということ、よろしゅうございますでしょうか。広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 もう一つここで新しく今回使ったのは、ラットのげっ歯類のペルオキシソーム受容体を介する。全部ではないんですけども、それがメインに介すると思われる所見をヒトへの外挿としてそのまま使うのは、多分初めてではないかと思えます。

今まではヒトへの外挿がないということで、これまでもWHOも水道もマウスの知見はTDIの根拠として、そもそも採用していない。しかも一般肝毒性の影響をエンドポイントとして設定しているということで、今回はヒトへの外挿を最近の研究ではあり得るかもしれないということですけども、定量的にやれるかどうかについてどうかなと思っています。

それはまず、今回のマウスの肝発がんは明らかにペルオキシソーム受容体のノックアウトで出ないので、マウスで感受性が高いということはそれ自体は確かではないか。定性的には外挿があり得るかもしれないですけども、定量的には少なくともヒトよりげっ歯類の方が感受性が高いと考えられますので、そもそも種差10がこれほど要らないのではないかと思っています。100ではなくて感受性だけを見ると40辺りが適当ではないか。

その40の根拠は何かと言われると10は後であります、体内動態と感受性で分けることができます。感受性については4と2で分けるということで、ヒトから動物への感受性はげっ歯類の方が定量的には高いという考え方を導入すると、100ではなくて40でいいのではないか。本当はもっとげっ歯類の方が感受性が高いかもしれませんが、1より小さくするというのは定量的なデータがない。そもそもDEHPがグループ3になったときは、ヒトでの受容体が少ないというところがあったと思います。

ただ完全に外挿できないというわけではなくて、定性的な可能性は出てきたんですが、依然ペルオキシソーム受容体αの量はげっ歯類において感受性が高いのが明らかなので、そこで少し不確実係数を検討する必要があるのではないかと思っています。

○長谷川座長 青木専門委員、どうぞ。

○青木専門委員 ちょっと確認で恐縮なんです、ノックアウトマウスでというのはトリクロロ酢酸では影響が出なかったということでしょうか。直観的な感じで恐縮なんですけれども、トリクロロ酢酸自体はそれほど強いリカレントにはならないのではないかと思っただけで、そこに若干の違和感はあるんですが、実験的にそういうものが出ていけばそれを受け入れるしかないということには、実験的にノックアウトマウスで影響が出ていないということならば、それがある意味実験的な事実なんだから受け入れざるを得ないんですけども、若干違和感があるんですが、そこら辺のところは論文でどう解釈されているかというのは重要なことと思うんですけども、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 トリクロロ酢酸についてPPARαノックアウトマウスで影響の話をして

いるのが 2008 年のレビューなんです。サマリーを見るとちょっと勘違いしそうな内容でして、PPAR $\alpha$  ノックアウトマウスにおいて TCA は発がんしないみたいなのり方ができそうな文章なのですけれども、そういう試験は実在してないんです。ですから、TAC につきまして PPAR $\alpha$  アゴニスト活性が青木専門委員がおっしゃるように弱い事実があるのですが、一般的に発がん性のドーズレスポンスと PPAR $\alpha$  アゴニスト活性に用量相関性がみられるので、TCA でもトリクロロエチレンと同じような感じで PPAR $\alpha$  アゴニスト活性がみられるので、TCA によって起こる発がん性は PPAR $\alpha$  アゴニスト活性によるものであろうという結論の仕方をしています。

○熊谷専門委員 トリクロロ酢酸 PPAR $\alpha$  に対するアゴニスト活性みたいなものはきれいに出ているんですか。

○渋谷専門委員 きちんと読んで全てを把握しておりませんが、そういうものがいっぱい書いてございます。

○広瀬専門委員 少なくともペルオキシソーム増殖反応性はあると思います。それが発がんかどうかの関係するかについての直接的なデータは確かにはないと思います。

○長谷川座長 一般的にはそういう活性はあるのですけれども、そんなに強くはない。例えばフタル酸エステルとかフィブレート系に比べると。そんなに強くはありません。その辺が実際にはクリアにできるかどうか多分わからないかなど。

○熊谷専門委員 そういうイフェクトは持っているんですね。

○青木専門委員 ただ、そこまで活性が低い場合は受容体を介しているかどうかというのが、いささかあやしいような気もするんです。結構ここは重要な議論になると思うのでこだわらるのですけれども、いわゆるペルオキシソームが増えること自体が別にすべてが受容体を介しているとも思えないんです。そこはどうなのでしょう。もしそうでないとしたら、ここである結果が出ているわけだから、ある影響が見えているわけだから、あまり Peroxisome proliferator-activated receptor との関係は考えなくてもいいのではないかなという気もするのですけれども、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 この物質につきましては肝細胞壊死などもみられていまして、毒性の現れ方が、通常 Peroxisome proliferator にみられるような毒性病変だけではないような気がするんです。ですので、この PPAR $\alpha$  アゴニスト活性はあるんでしょうけれども、それが 100% この発がん性に寄与していることは必ずしも言えないのではないかと思います。

○長谷川座長 今ちょっと御説明がありましたように、いわゆるペルオキシソーム増殖剤と言われるものとは違う性質を持っているということで、その発がんメカニズムそのものが解明されているわけではないことも踏まえて、この実験でこの条件をとるにつきましては、現在不確実性も今の話の中に入れるということで、LOAEL10 ということで一応いった方がいいのかなど。その辺の要素を少し文章の中に入れたらいいかなど、LOAEL10 ということで一応いった方がいいのかなど。その辺の要素を少し文章の中に入れたらいいかなど、LOAEL10 ということで一応いった方がいいのかなど。その辺の要素を少し文章の中に入れたらいいかなど、LOAEL10 ということで一応いった方がいいのかなど。

○広瀬専門委員 私は LOAEL に含めるのではなくて、種差の方で減らしたいという不確実

性だったので、どちらかと言うと 1,000 は 300、LOAEL からの外挿は 3 ぐらいでいいのではないかというニュアンスでした。

○長谷川座長 ちょっと意味がよくわからなかったんですが。LOAEL は 10 ですか。

○広瀬専門委員 いや、3 です。

○長谷川座長 種差は。

○広瀬専門委員 それは変えないで 10 という意味で、種差は 4 にするということですか。

○長谷川座長 そうではなくて、今の段階ではまだ不確実性が残っているのです。

○広瀬専門委員 それはもともと残っていて入っているわけですから。もともと 100 という中で話をしています。

○長谷川座長 そうではなくて、メカニズム的なものはペルオキシソーム増殖作用もあることはあるんだけど、発がんに関したときにまだ不確実性、いわゆるペルオキシソーム増殖作用以外のパスウェイも含めて発がんしていると考えたときに、LOAEL はこのままでいいのではないか。今の広瀬専門委員の意見は、それとは別に種差の方をという御意見なんですか。

○広瀬専門委員 勘違いをして、LOAEL そのものの値については特に異論はありません。

○長谷川座長 LOAEL を採用したことについての UF として 10 を使う。

○広瀬専門委員 それに特に異存はありません。ただ、その中に今のペルオキシソームの不確実性を入れるのは違う話だと思います。

○長谷川座長 今はペルオキシソーム云々ということよりも、この場合は表現が難しいですね。ちょっと渋谷専門委員に知恵を借りて記載を考えていただきたい。

○青木専門委員 今の広瀬専門委員のもともとの御意見は、種差を 4 にした方がいいのではないかということですね。

○広瀬専門委員 これはあまりいい例ではありませんけれども、ダイオキシンは種差をとっておりません。感受性はヒトとげっ歯類では変わらないという前提で種の感受性の UF はとっていません。体内動態については体内負荷量という換算を行いましたので、それで UF という形ではなくて換算が終わっているという形で、最終的にはヒトの感受性の違いとか、そういうものだけが残って、あのときは LOAEL ですけれども、総合 UF は 10 ぐらいしか使っていないです。実験動物の感受性が高い場合には 10 は使わないときもあります。

○長谷川座長 種差と個体差の UF をどう扱うとかとか、PK/PD の話はまだ今日出てくる予定ではありますが、そこまで行っていない状態ですので、その話を今してしまうと收拾がつかなくなりますので、止めておきたいと思います。

後半の発がんに関する評価につきましては同様に 6 mg/kg 体重/日を NOAEL として、発がんの可能性についてというところで 10 を使って、結果として 6  $\mu$ g と案として出ているんですけれども、それについてはいかがでしょうか。

もし御意見がないようであれば了承されたということで、いずれにしても 2 つの方法で結果として 6  $\mu$ g/kg 体重/日という数字になっておりますので、それを TCA の TDI とすると

いうことで合意が得られたと解釈をいたしますが、それによろしいですか。

○広瀬専門委員 種差の話は今はしないということで、結論が出ていない。

○長谷川座長 分割の話ですね。

○広瀬専門委員 そうです。

○長谷川座長 要するに、これだけでは済まないんですが、御意見としてはここで種差の話をするというリクエストですか。

○広瀬専門委員 それなりの結論が出ていない気がしたので、今はこの物質については10のままでいいということでもいいですか。わかりました。

○長谷川座長 種差というか、食品安全委員会で不確実係数に関する検討をしております、それにも関わることで、今日の最後の方にも分割の話が出てくるんですね。

○広瀬専門委員 それで一応どうなのかなと思ったんですが。

○長谷川座長 分割ができるというものと、できるかもしれないけれども、ちょっとまだ情報が必ずしもクリアーでないというものもありまして、今この場合は可能性はあるが、情報が十分とは言えないと判断せざるを得ないので、ここはこれでおさめておきたいと思えます。

どうもありがとうございました。それでは、続きまして水銀についてお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、水銀について御説明申し上げます。

この水銀の評価につきましては一度去年の第5回清涼飲料水部会です承され、本年7月の第6回の幹事会において、一度審議されたものでございます。その幹事会の審議におきまして修正の指示がございまして、また、その修正の過程において清涼飲料水部会の長谷川座長の指示により、部会での再審議が必要になるという御指摘がございましたので、本日再審議とさせていただきます。

前回、水銀を検討いたしました部会からかなり時間が経っていることと、その間に専門委員の改選等がございましたので、内容について御存じない方もいらっしゃると思いますので、これまでの経緯について簡単に御説明をしたいと思います。

先ほど申し上げましたとおり、去年の第5回清涼飲料水部会で一度水銀の評価については審議されているところでございます。そのときの結果といたしましては資料2-2の評価書を御覧いただければと思うんですけれども、12~13ページで6ヶ月間亜急性毒性試験、これはラットの試験でございしますが、どの影響をエンドポイントにするかを中心に御審議いただきまして、最終的には13ページの表7にございます腎症の重症化をエンドポイントとすることで御結論いただきまして、NOAELを0.46、不確実係数300を適用して無機水銀として、1.5 µg/kg体重/日のTDIを算出しておりました。

その後の経緯等につきましては資料2-1「1. 経緯等」の最初に記載がございすように、当初は動物実験等の結果から無機水銀として1.5 µg/kg体重/日のTDIを算出していたところです。しかし、結果的に清涼飲料水水銀としての評価につきましては、安全側から立った観点ということで、既に平成17年に魚介類中におけるメチル水銀ということで、

食品安全委員会が評価結果を出しております TWI 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週を、最終的な評価結果として部会で了承承りいただいて、幹事会上げたといたところでございます。

7月の幹事会におきまして、佐藤座長から「無機水銀と有機水銀は異なる性質を持った物質である。また、メチル水銀の評価における TWI というのはハイリスクグループを対象としたものである。清涼飲料水中にメチル水銀が含まれることは考えにくい」ということで、清涼飲料水の水銀の評価にメチル水銀の TWI を採用することは、適当ではないといった御指摘がございました。

その結果、幹事会におきましては清涼飲料水の水銀としての評価は、無機水銀の評価とすることとされ、資料 2-1 「1. 経緯等」の 2 つ目でございますように、幹事会での佐藤座長の指示により、無機水銀として評価するという観点で評価書(案)を事務局の方で全体的に見直しを行い、メチル水銀に関する記載を減らし、原著を再確認しながら評価書(案)には塩化水銀に関する動物実験や、遺伝毒性試験に関する知見をより詳細に記載するという修正を行ったところでございます。

幹事会のメンバーの専門委員におかれましては、それぞれの専門分野を中心に内容の御確認をいただいているところでございます。当部会の長谷川座長には評価書(案)の要約、食品健康影響評価といった、核となる部分のとりまとめをいただいているところでございます。

そういった見直しをした結果、長谷川座長より、無機水銀の発がん性についてラットで認められている知見が評価書にございますけれども、その知見がヒトに対しての発がんの可能性が無視できないのではないかとという点と、評価書(案) 17~19 ページには遺伝毒性試験がございますが、そちらの遺伝毒性試験の結果が *in vitro* で陽性が出ている。また、*in vivo* で擬陽性の知見があるといったこともございましたので、これらについて清涼飲料水部会で再審議する必要があるのではないかとという御指示がございましたので、本日の審議となっているところでございます。

資料 2-1 「2. 修正案の概要」でございますけれども、本評価書(案)につきましては無機水銀として評価を行っているところでございます。(2) ですが、無機水銀は実験動物で発がん性を示しているが、現時点では生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられるといったことから、本日の参考資料の「ヒトに対する経口発がんリスク評価手順」に従い、非発がん毒性と発がん性の両方の TDI を算出してございます。この内容につきましては、資料 2-2 の清涼飲料水の評価書の 24 ページからございます、食品健康影響評価に詳細に記載してございます。

この食品健康影響評価について簡単に御説明申し上げたいと思っておりますけれども、まず 24 ページの 4 行目でございますが、水銀は一般に無機水銀と有機水銀に分けられ、有機水銀については先ほど申し上げましたとおりに、食品安全委員会におきまして平成 17 年にメチル水銀の TWI を 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週とする評価結果を通知しているところでございます。そういうこともございますので、有機水銀についてはこの評価結果の概要を記載することに

して、あとは無機水銀の評価をしているところでございます。

なお、メチル水銀の食品健康影響評価結果の概要は14～20ページに記載してございますが、本日、説明は割愛させていただきます。

21行目からは無機に関する記載になりますけれども、一般的に飲用水中に水銀が存在する場合は、ほぼすべて $\text{Hg}^{2+}$ の形と考えられる。したがって、本評価の主な対象を無機水銀としたところでございます。無機水銀においてはヒトでは急性経口投与によりショックや心血管虚脱、急性腎不全等の毒性発現が報告されておりまして、動物実験におきましてはラットやマウスで慢性腎症が認められているところでございます。

25ページにまいりますが、発がん性につきましてはラットの2年間慢性毒性/発がん性試験において、雌では認められないものの、塩化水銀による影響として雄で腫瘍やがんの発生が報告されている。マウス2年間慢性毒性試験においては対照群と比較して有意な腫瘍、がんの増加は認められなかったところでございます。IARCにおきましては無機水銀及び金属水銀をグループ3に分類してございます。

遺伝毒性については評価書(案)17～19ページに記載がございすように、*in vitro*試験系ではDNA損傷作用と染色体異常誘発性を示す。これらの試験においてはプラスというところで出ておるところでございます。*in vivo*試験系におきましては染色体異常の誘発を示す明確なデータはございません。なので、現時点では生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられるということで、まとめているところでございます。

このことから無機水銀については、非発がん毒性及び遺伝毒性が関与しない発がん性についてのTDIを算出することとしたということで、以下設定根拠について記載をしてございます。

まず発がん性についてでございますけれども、評価書(案)の14～16ページにわたって記載がございす c. 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)の試験でございます。16ページ表10を御覧いただきたいと思うんですが、雄の3.7mg/kg体重/日投与群におきまして、前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌の発生が認められていることから、その下の投与量である1.9mg/kg体重/日をNOAELと判断しているところでございます。この値に不確実係数1,000、種差10、個体差10、発がんの懸念ということで10を適用いたしまして、TDIを1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出してございます。

非発がん毒性につきましては12～13ページに記載がございす g. 6ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)でございますけれども、13ページ表7を御覧いただければと思いますが、水銀として0.92mg/kg体重/日の腎症の重症化、この指標に基づいてNOAELを0.46としているところでございます。この0.46に不確実係数300、種差10、個体差10、こちらはラットの6か月の試験でございますので、亜急性毒性試験のNOAELを採用していることを考慮した3の不確実係数を用いて、TDIを1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出してございます。

以上のことから、発がん性と非発がん毒性のそれぞれのTDIを算出したけれども、より安全側に立った観点から、非発がん毒性に関するTDIの方が値がより低いという

ことで、この TDI 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を無機水銀の TDI と設定したということでまとめてございます。

以上でございます。

○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、水銀につきましては有機水銀と無機水銀があるわけですが、ここでは無機水銀の評価書をまとめるということで話を進めてございますが、今般発がん性についてもデータがあるということで、それを評価していかないと具合が悪いだろうということになりましたので、既に非発がん性につきましては実質的に評価は終了しているところですが、それに加えて発がん性についての評価をしたところでございます。

本日は太田委員は欠席でございますが、遺伝毒性に関しては既にデータを評価していただきまして、遺伝毒性が関与しない発がん性であるという評価を得てございます。ただいま御説明がありましたように、発がん性に関しましてラットの2年間の慢性毒性/発がん性試験における、雄の前胃扁平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺癌の発生に基づいて、その発がんのみられないドーズの NOAEL であります 1.9 mg を採用して、不確実係数は 1,000、種差と個体差で 100、発がんの懸念 10 を用いまして TDI を算出したしましたところ、1.9  $\mu\text{g}$  となったということでございます。

その結果、非発がん性の TDI が 1.5 でございますので、1.9 より 1.5 の方が低いということで、無機水銀の TDI としては 1.5 を採用するとなってございます。

それでは、この評価につきましても御意見をいただきたいと思っております。いかがでしょうか。熊谷専門委員、どうぞ。

○熊谷専門委員 ちょっと教えてほしいんですけども、22 ページに a、b、c でメチル水銀、塩化水銀、無機水銀とあるんですが、塩化水銀と無機水銀はどこがどう違うんですか。

○長谷川座長 塩化水銀は無機水銀の1つとして。

○熊谷専門委員 これは何で分けているんですか。

なぜかという、最初の表現で塩化水銀に1価と2価の2種類あります。水の中ではほとんどが2価の水銀であるとして書いてありますけれども、とり方によっては無機水銀というのは+1と+2があるので、はっきり+2ということ表現していないと、これを見たときに塩化水銀といったら2種類あるので、その意味かなと思っていたんですが、これはすべて塩化水銀イコール+2ということでよろしいんですね。

○長谷川座長 その辺の定義の部分は、事務局どうなっているんでしょうか。わかりますでしょうか。

○熊谷専門委員 金属水銀も無機水銀の中に入れられていると思うんですけども、金属もすぐに酸化されたりして、+1にはならなくて+2になると思うんです。+1というのはものすごい極端な例で、物性が全く違うので+2に限定したものです。だからわざわざ物として+1というのが最初に物性としてあったので、そしてそこに塩化水銀と書かれているから、こういう例もあるのかなと思って聞いてみたんです。塩化水銀（I）に対し

ての評価というのは全くないんですね。

○右京評価専門官 評価書（案）の6ページ「I. 評価対象物質の概要」の3のところで、化学名、分子式、分子量、物理化学的性状で表があって、その中に塩化水銀（I）と（II）が書いてありますが、塩化水銀（I）は水にはほとんど溶けないということで、実際に動物実験で使われているのは塩化水銀（II）を使っているということで、評価もそちらで行っております。

○熊谷専門委員 読んでいてわかりにくかったのは、塩化水銀も酢酸水銀も2価ですね。カウンターイオンの違いだけで、すべてはとにかく+2は無機水銀と考えるということで、水の中に存在するのは（II）というのはわかるんですけども、評価はすべて+2ですね。

○林課長補佐 今回こちらの動物実験の知見として出させていただいているものについては、基本的には塩化水銀（II）と酢酸水銀（II）のものがほとんどなんですけど、遺伝毒性の *in vitro* の試験におきましては18ページの表12を御覧いただければと思うんですけども、上から2つ目の試験でございますが、こちらの試験については1つだけ塩化水銀（I）を用いた試験がございました。それ以外は塩化水銀の2価のものでございます。

○熊谷専門委員 わかりました。

○長谷川座長 そのほかよろしいでしょうか。広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 今回は半年の試験を用いたので、亜急性毒性のUFは3ということだと思うんですけども、その辺に何か記載か説明は要らないでしょうか。

○長谷川座長 わかりました。ではそれを事務局の方で、なぜ3を用いたかというところを追記して下さい。

○青木専門委員 水銀は私も不勉強で発がん性のことはあまりよく知らなかったんですが、IARCで3と分類していた、それがいつの分類評価か私は知らないんですけども、この評価書で実際に根拠にしている実験というのがNTPの1993年でよろしいわけですね。ということは、もしかしたらIARCのときに当然その実験というのは議論の対象となっていると思うので、IARCが主張しているからそうだというのも変なんですけど、やはりここで1回そういう3と分類したものを、TDIとしては採用しなかったとしてもここで評価しているなら、もう少し説明しておいた方がいいのではないかと。つまり、何で3と分類しているものをわざわざやっているんだととられる方もいるのではないかと。もう少し細かく説明した方がいいのではないかと。

なぜならば、この場合は非発がん影響の方がTDIが低かったのものでそれでいくんですが、将来的に逆の事態が発生する可能性があると思うんです。だからあらかじめと言うと変なんですけども、そこまで考えて事前に一部の先生方にコメントでも入れたんですが、真意はそういうところございまして、そこはもう少し説明があった方がいいのかなという印象を持ったんですけども、先生方いかがでしょうか。

○長谷川座長 おっしゃるとおり記載上は少し工夫をする必要があると思いますが、IARCの評価はあくまでもIARCの評価であって、この部会としては委員の評価として判定をす



るということに以前なっただけですので、その方向で話を進めている。ただ、おっしゃるようにその部分の記載については少し変える必要があると思いますので、それは言葉を選びたいと思います。

○広瀬専門委員 ついでのコメントですけれども、トリクロロ酢酸もグループ3です。今回の試験は2008年だったと思いますが、発がん性そのものの評価は前の試験と出方は一緒なので、低用量をやったら今度は新たな知見が見つかったという話なので、発がん性の評価そのものを変えるような、トリクロロ酢酸の2008年はそういうデータではないので、グループ3であっても定量的な観点で、過去にももう一つ別の物質を使った経緯はあると思います。

○青木専門委員 了解いたしました。

○長谷川座長 そのほかよろしいでしょうか。広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 結果にはコメントはありませんけれども、今回は前回からの評価で一応追加されているものは、JECFAで新しく水銀をつくったというのが新しく加わった情報だと思います。ちなみにこのときは無機水銀の評価で、腎臓の重量変化を毒性としてとらえてベンチマークドーズをとって計算しました。TDI相当にすると0.6 µg/kg相当になるということで、今回の評価はそれは有害ととってなくて、病理所見が出たところととっている、指標が違うので結果が変わってもいいのですけれども、それが経緯としてあるのでコメントということですか。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

それでは、次のアンチモンの審議に移りたいと思います。よろしくをお願いします。

○林課長補佐 それでは、アンチモンの評価書について概要を御説明させていただきたいと思います。

本日の資料3-2としてアンチモンの評価書(案)を作成していますが、あらかじめ専門委員の先生方には送付して御確認いただいているところでございますけれども、もともとのアンチモンの評価書の原案というものは、昨年度食品安全委員会で行った清涼飲料水に係る調査事業の報告書を参考に作成しているものでございます。事前に原案を作成し、専門委員に御確認をいただきまして、各専門委員にいただいた御意見を基に修正を施したものを、本日の資料3-2として配付しているものでございます。

資料3-2を用いまして、アンチモンの評価書の概要について御説明させていただきたいと思います。

5ページ「Ⅰ. 評価対象物質」の概要といたしまして用途、化学名、元素記号、原子量、物理化学的性状、現行法規等の記載がございます。これはこのような形でまとめているところでございます。

6ページ「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。こちらの安全性に係る知見につきましては、WHOの飲料水水質ガイドライン、EPA、IRISのリスト、IARCのモノグラフ、NITE等の化学物質の初期リスク評価の評価書等を基に、毒性に関する主な化学的知見を整

理したものでございます。なお、この評価書中のアンチモンの表記でございますけれども、アンチモン化合物の重量から換算したアンチモン元素としての重量を mgSb または  $\mu\text{gSb}$  と表記してございます。

「1. 毒性に関する科学的知見」でございます。（1）体内動態の吸収でございますけれども、28 行目でございますようにハムスターに経口投与したところ、半減期は 1 日以下であり、3 価、5 価のアンチモンの投与 4 日後の体内残存量は投与量の各 1.6%、2% であった。34 行目でございますけれども、ヒトでの吸収率は大体 5% であるというところでございます。

36 行目以降の分布でございますけれども、シリアンハムスターに吸入曝露をさせたところ主として分布したのが肝臓、大腿骨、頭皮であったということでございます。

7 ページ、SD ラットに三酸化アンチモンを飲水投与したところ、アンチモンの組織内濃度は赤血球が最も高く、次いで脾臓、肝臓、腎臓等でみられたところでございます。

③代謝につきましてはこちらに書いてあるような記載がございました。

24 行目④排泄でございますけれども、ハムスターに強制経口投与したところ、大部分は吸収されずに速やかに糞中に排泄された。ラットでは主に糞中に排泄された。また、BALB/c マウスにおきましては胎盤を通過することが示され、ラットの乳汁からも検出されたところでございます。

36～37 行目でございますけれども、母乳中のアンチモンの平均濃度が  $0.14 \mu\text{gSb/L}$  であったこともございますが、個人差が大きくアンチモン摂取量と母乳中のアンチモン濃度には、相関は見られなかったという報告もございました。

7 ページの 40 行目以降が実験動物等の影響でございます。

8 ページ①急性毒性試験でございますけれども、APT の経口  $\text{LD}_{50}$  におきましては大体  $115 \text{mg/kg}$  体重、 $600 \text{mg/kg}$  体重ということで報告がございました。

②亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましてはマウスとラットの知見がございます。ただ、アンチモン自身、知見の数はあまり多くございませんけれども、主に肝への影響が認められているといった報告がございました。この亜急性試験の中で最も低い用量で毒性が認められているのが、10 ページでございます f. 90 日間亜急性毒性試験 APT（酒石酸アンチモニルカリウム）、ラットの試験でございます。

こちらにつきましては 11 ページの表 4 を御覧いただければと思っておりますけれども、 $0.5 \text{ppm}$  の投与から肝細胞核の大小不同ですとか、脾洞過形成といった影響が認められているという報告はございました。ただし、ここの表にございます  $50 \text{ppm}$  以下に書かれております影響につきましては、10 ページの 15 行目辺りから記載がございましたように、いずれも軽微な適用性変化である。用量相関のない変化であるといったさまざまな理由により、これらの変化につきましては毒性学的に影響はない、悪影響とは言えないという報告が幾つかあるところでございます。

続きまして慢性毒性試験の概要でございますけれども、12 ページの 8 行目から記載がご

ざいます。慢性毒性試験の知見も非常に少ないところがございます。マウスとラットの例が記載してございますが、このうちより低い用量で影響が認められたというのが b. 生涯慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは表 5 を御覧いただければと思いますけれども、0.35mgSb/kg 体重/日ですさまざまな影響が認められているところがございますが、こちらの試験におきましては試験の最中に伝染性肺炎が生じたこと等から、試験として不適切なものではないかという報告もございました。経口投与については特段発がん性を示唆する結果は得られていないところがございますけれども、12 ページの 35 行目以降の参考のところに記載がございますように、吸入曝露の試験におきましては肺腫瘍が認められてございます。

14 ページ以降からは生殖・発生毒性試験ということで知見がございますけれども、それぞれの試験を御覧いただければと思いますが、影響は認められなかったですとか、影響が認められたとしても統計的な有意はみられなかったといった報告がございました。

16 ページ以降は遺伝毒性試験でございます。in vitro 試験の結果の表は 17 ページの表 6 でございますけれども、突然変異試験におきましては陰性でございますけれども、小核試験、SCE 試験、コメットアッセイ、rec assay 等におきましては陽性の結果が得られてございます。

in vivo の試験でございますけれども、20 ページの表 7 に概要を記載してございます。ほとんどの試験におきましては陰性の結果ではございますが、三酸化アンチモンと三塩化アンチモンの試験におきましては陽性の結果が得られているところがございます。ただ、この試験につきましては再現性が得られていなかったといったこともございますので、in vivo においては染色体異常を誘発する可能性は極めて低いというところがございます。

20 ページからはヒトへの影響というところで記載がございます。アンチモンの毒性はアンチモン化合物の酸化状態と水溶解度に依存するというところがございます。可溶性アンチモン塩につきましては、経口摂取をしますと消化管粘膜に強い刺激を与え、影響が出るといったところがございます。アンチモンについてはヒトのリーシュマニア症治療に用いられることもございます。20 行目以降に記載がございますけれども、21 ページの 2～4 行目でございますように、リーシュマニア症患者に投与いたしましても SCE の変化または染色体の構造異常はみられなかったということに基づき、ヒトに対する突然変異または発がんリスクを示さないといった報告をしている試験もございました。

以上がヒトの影響についての概要でございます。

引き続きまして 22 ページ以降、国際機関等の評価の状況でございますけれども、まず IARC でございます。①ATO (三酸化アンチモン) でございますが、こちらにつきましては吸入曝露試験において、雄ラットに肺腫瘍の発生頻度に有意な増加が認められたことに基づいて、グループ 2 B としてヒトに対して発がん性の可能性があるとして評価してございます。

②三硫化アンチモンでございますけれども、ヒトに対する発がん性について分類できないとしております。

JECFA については評価書はございません。

WHO と EPA と厚生労働省で行われました水道の水質基準の概要でございますけれども、25 ページの表 8 にまとめているところでございます。表 8 を御覧いただければと思うんですが、一番上の WHO と水道水の水質基準におきましては、本評価書 10 ページの亜急性試験 f の知見であるラットの APT90 日間飲水投与試験を根拠といたしまして、NOAEL を 6、不確実係数 1,000 を適用いたしまして、TDI を 6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と算出しているところでございます。

EPA につきましては本評価書 12 ページの慢性毒性試験の b の知見でございます、ラットの慢性経口投与試験における寿命、血中グルコース、コレステロールへの影響を根拠といたしまして、LOAEL を 0.35、UF を 1,000 ということで、TDI を 0.4 と算出しているところでございます。

曝露の状況でございますけれども、平成 20 年度の水道統計におけるアンチモンの水道水の検出状況は、表 9 のとおりでございます。原水においては水質管理目標値の 20% 超過 30% 以下の箇所が 1 か所ございましたけれども、ほとんどが 10% 以下。また、浄水においても 20% 超過 30% 以下の箇所が 2 か所ございますが、ほとんどが 10% 以下といったところでございます。

以上の知見を踏まえまして、26 ページ以降の食品健康影響評価にまとめているところでございます。

アンチモンの毒性はアンチモンの化合物の酸化状態と水溶解度に依存する。一般には 3 価は 5 価よりも毒性が強いというところでございます。

12 行目、5 価のアンチモン化合物の実験動物に対する反復経口毒性については、知見はあまり多くございませんけれども、肝臓への影響が報告されているところでございます。

発がん性につきましては、IARC は先ほど申し上げましたとおりに、ラットの吸入曝露試験において三酸化アンチモンをヒトに対して発がん性を示す可能性があるということで、グループ 2 B ということで評価しているところでございます。遺伝毒性につきましては、*in vitro* 試験におきましては遺伝子突然変異試験はいずれも陰性、染色体異常試験、DNA 損傷試験では陽性の結果が得られてございます。

27 ページ、*in vivo* 試験におきましては染色体異常試験、小核試験のいずれも陰性ということで、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられている。そういったことからアンチモンにつきましては、非発がん影響に基づき TDI を算出することが適切であると判断し、算出しているところでございます。

NOAEL の指標でございますけれども、7 行目以降を御覧いただければと思いますが、ラットの APT90 日間飲水投与試験は 10～11 ページにおけます亜急性の f の試験でございますけれども、こちらの知見についての記載でございます。先ほど冒頭で申し上げましたとおりに 50ppm 以下の投与量におきましても、さまざまな影響を認められているところでございますが、これらの知見については毒性学的に意味のないものであると判断されるため、5

00ppm 投与群の雌雄にみられた摂水量減少、摂餌減少及び体重増加抑制に基づき、NOAEL をアンチモンとして 6 mg/kg 体重/日と考えられたということとまとめております。

なお、この NOAEL より低い用量での有害影響が認められているところでございますけれども、12 ページの慢性毒性の b の試験でございますが、先ほど申し上げましたとおりに伝染性肺炎が生じたことと、単一用量群のみの試験結果であるといったことから、TDI を算出する根拠としなかったとまとめているところでございます。

以上の論点を踏まえまして、アンチモンの NOAEL を 6 とすることとし、不確実係数としては種差 10、個体差 10 のほかに亜急性毒性試験から外挿していることを考慮した 10、合わせて 1,000 を適用して、アンチモンの TDI を 6 µg/kg 体重/日と設定しているところでございます。

この食品健康影響評価をまとめたものが資料 3 - 1 でございますので、こちらを適宜御参照いただければと思います。

資料の説明は以上でございますけれども、NOAEL の設定根拠ですとか不確実係数の妥当性を中心に御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま御説明がありましたように、アンチモンについての毒性評価でございますが、発がん性に関しては吸入曝露の実験では発がん性があるという評価になっておりますけれども、経口摂取した場合には発がん性に関する証拠が得られていない、要するに発がん性はないだろう。遺伝毒性の試験の結果についても遺伝毒性はないと考えられるということで、非発がん性に関する TDI を算出したということです。

そのデータは 90 日間飲水投与試験で、50ppm 以下の用量で見られた変化については毒性的に意味がないという評価でございます。500ppm でみられた雌雄のラットへの変化といえますか、体重増加抑制、摂水量、摂餌量というものはあるんですが、そこで得られた NOAEL 50 ppm、6 mg/kg 体重/日を NOAEL として算出しているところでございます。

それでは、この評価書の内容につきまして御意見、御発言をお願いいたします。

○圓藤専門委員 この実験で亜急性毒性試験からの UF が 10 というのは、これは今までずっと 10 で来たんでしょうか。

○長谷川座長 多分おっしゃるとおり、今までずっと 10 で来ていると思います。

○圓藤専門委員 UF が大き過ぎるなという感覚はあるんですが、そんなことはないでしょうか。

○長谷川座長 食品安全委員会からの委託研究で、90 日間の試験と 2 年間の試験の NOAEL を比較して解析した結果については、95% タイル値、だから相当幅広くとったときの値で計算したときの値が大体 4 という数字が出てきます。EPA は 3 を使ったりしていますので、10 はちょっと多いだろうなということでございますが、今までからの継続性はとりあえずあるんですが、そのところをどこで判断するのかということかなとも思います。

○圓藤専門委員 あともう一つ、NOAEL の設定根拠が体重増加、摂餌量、摂水量なんで、

このときの 10 というのは先ほどのものが半年で 3 でした。だからそういうものを考えると 5 ぐらいでも。

○長谷川座長 ほかの委員は御意見いかがですか。

○広瀬専門委員 先ほどの一番最初の LOEL のときも、多分あれは平均的には 4 ぐらいだということもあるので、変えるというわけではないですけれども、何か根拠を持ってこない、やはり 10 という以外の選択が難しいかなと思います。

○長谷川座長 ほかの委員はいかがでしょう。

○安藤専門委員 同じようなお話になりますけれども、継続性ということからするとずっと 10 という考え方が出てきて、あとは発がん性だとか発生毒性というのがあると、それをかけて 10 にしようだとか、こういう議論になります。ですからなかなか難しいんですけれども、どこかで新しい考え方を出していかなければいけない。それは 1 回で出せる話ではなくて、今までの経過を踏まえてどうしようかというのをやるしかない。ここで、だから変えましょうと言うことはなかなか言いにくい。

○圓藤専門委員 ただ毒性影響というのが、これは一応 NOAEL が拾えているのと、体重増加抑制、摂取量減少、摂水量減少という明白な毒性所見と考えを変えるのは難しいのではないかという、そういう総合的評価でできませんかねと思うんです。

○小泉委員長 この不確実係数につきましては長谷川先生は研究班でいろいろ検討されて、マウスだったら 40 とか、非常に検討されて私はとてもいい研究成果だと思っていますが、この 1 つの専門調査会でそれを即採用してどうというのは無理なので、少しまとめているところなどに発信して、御意見も聞きながら採用に向けてやっていきたいと思っています。

○長谷川座長 最後の健康影響評価の部分なんです、私からコメントなんですけれども、1 点目として 26 ページの 14 行目に、IARC はラットの吸入曝露試験に基づいてと書いていて、そのラットの吸入曝露試験の結果がどうだったかというのが書いていない。実際にはたしか肺の腫瘍か何かだと思うんですが、要するに吸入曝露で肺の腫瘍があって、経口摂取では腫瘍が起きないということは、吸入曝露に特異的な腫瘍が起きているんだということになりますので、そここのところは一言入れておいてほしいなと思います。

今 NOAEL の根拠というお話ですが、前の方の試験の中身を見ると肝臓への影響ということが書いてあるんですけれども、最後の評価文書の中をずっと読んでみると、今おっしゃられたように摂水量の減少、摂餌量の減少、体重増加抑制。体重増加抑制は通常 1 つのエンドポイントとしてとるんですが、もう少し本当の意味の毒性の部分が全然出てこないというのは、やはりちょっと不自然な感じがします。その辺の書きぶりを少し前のデータの中身も踏まえて検討をいただきたい。中の方には肝臓への影響が少し書いてあるような感じがします。その辺の調整をしていただきたいと思っています。

○前田評価調整官 その点についてでございますが、例えば 10 ページの 25 行目に参照 8 で化学物質の評価研究機構の報告書の中の引用ですが、肝硬変等の肝臓の器質的変化を指標という文言がございますし、実際には 500ppm で肝硬変の所見がみられてございますので、

それを設定根拠に書き込むという方向でよろしいでしょうか。

○長谷川座長 わかりました。そのほかよろしいでしょうか。UFにつきましては今後なるべく早い時期に対応できるように進めていけたらと思います。

それでは、本日の最後の議題でございますが、ホウ素につきまして事務局からよろしくお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、ホウ素の評価書（案）につきまして概要を御説明申し上げたいと思います。

ホウ素の評価書の原案につきましてもアンチモンの評価書（案）と同じように、昨年度食品安全委員会で行いました、清涼飲料水に係る調査事業の報告書を参考に作成しているものでございます。こちらのホウ素の評価書（案）につきましても事前に専門委員に送付いたしまして、これまでにいただいた意見を反映いたしまして本日の資料4-2として配付しているものでございます。

それでは、資料4-2を用いましてホウ素の御説明を申し上げたいと思います。

2ページ「I. 評価対象物質の概要」でございます。ホウ素の表記方法でございますけれども「ほう素」ですとか「硼素」といった表記を用いることがございますが、本評価書におきましては「ホウ素」を用いることで統一させていただいてございます。

起源、化学名、物理化学的性状、現行規制等、諸外国等の水質基準またはガイドライン値につきましては、評価書案に記載のとおりでございます。

3ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございますが、こちらにもアンチモンとほとんど同じような状況でございます。WHOの飲料水水質ガイドライン、EPA、IRISのリスト、ATSDRの毒性学的プロファイル、独立行政法人製品評価技術研究機構等の評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものでございます。なお、ホウ素の表記につきましては、ホウ素化合物の重量から換算したホウ素元素としての重量をmgBと表記しております。

25行目以降、毒性に関する科学的知見でございます。まず体内動態の吸収でございますが、29～30行目にございますように、ホウ酸及びホウ砂が消化管及び気道から吸収されることが示されているという報告がございます。

34行目以降、分布でございますけれども、投与1日後で脳、肝臓、腎臓、筋肉及び生殖組織等の軟組織のホウ素濃度が上昇していた。また、血漿及び軟組織のホウ素濃度は3～4日で定常状態に達したが、骨では7日間の投与期間を通して増加し続け、非曝露に対し約40倍であるといった報告がございました。

4ページ12行目の代謝でございますが、ホウ素は体内では代謝されず、体内ではホウ酸として存在し、これが尿中で検出される唯一の形態であるとされております。

16行目以降の排泄でございますけれども、19～20行目に記載がございますように、経口投与のホウ酸ほぼ完全に消化管から吸収され、また、投与経路に関わらず90%以上が尿から排泄されることが示されております。

クリアランス値でございますが、24行目から記載がございますように投与量と血中ホウ素濃度の関係を整理し、算出したクリアランスはラットで163mL/kg体重/時、ヒトで41mL/kg体重/時であり、両者のクリアランスの比はおよそ4であるという報告がございました。

5ページ以降は実験動物等への影響でございます。まず急性毒性試験の結果でございますけれども、ラットやマウスにおけるホウ酸またはホウ砂の経口LD<sub>50</sub>は、400～700mgB/kg体重と報告されているところでございます。

7行目、動物の急性中毒症状として抑鬱状態、運動失調、痙攣、死亡が確認され、また、腎の変性及び精巣委縮も認められてございます。

11行目以降が亜急性毒性試験の結果の概要でございます。亜急性試験につきましてはマウス、ラット、イヌの知見がございました。これらの知見のうち最も低い用量で影響が認められていた試験というのが、6ページの18行目以降に記載がございますc. 90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験でございます。表3を御覧いただければと思っておりますけれども、ホウ酸、ホウ砂ともに1,750ppmにおきまして、重度の精巣委縮等がみられているところでございます。

続きまして23行目以降、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。慢性毒性試験につきましてはマウス、ラット、イヌでの知見がございました。なお、これらの知見では発がん性は認められていないという状況でございます。これらの慢性毒性に係る知見の中で最も低い用量で影響が認められているのが、9ページの5行目にありますc. 2年間慢性毒性試験（イヌ）及び38週間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

この試験ではまず2年間の試験といたしまして、ホウ素として最高用量8.8mg/kg体重/日の投与を2年間、混餌投与試験で行われているんですけれども、その試験においては投与に関連した変化はみられなかったということで、この試験の追加の試験といたしまして10ページ表7にございますように、38週間の亜急性毒性試験、投与量といたしましてはホウ素といたしまして、29mg/kg体重/日の1投与量のみで試験が行われてございます。38週間の亜急性毒性試験においては、重度の精巣委縮が認められているところでございます。

10ページ、21行目以降の生殖・発生毒性試験でございます。生殖・発生毒性試験におきましてはマウス、ラット、イヌ、ウサギの知見がございました。このうちマウス、ラット、イヌにおきましては精巣毒性が認められてございます。発生毒性についても認められてございます。このうち最も低い用量で影響が認められているのが、18ページ30行目以降に記載がございますn. 発生毒性試験（ラット）でございます。こちらは19ページ表21を御覧いただければと思っておりますけれども、上から2行目の欄でございますが、真ん中の12.9mgB/kg体重/日の投与以上におきまして体重減少、胎児骨格の奇形の発生頻度が上昇したという知見が認められております。

以上、生殖・発生毒性試験の概要でございます。

23ページ以降でございますが、こちらには16行目以降に遺伝毒性試験の結果がございました。概要につきましては24ページの表26を御覧いただければと思っております。こちらはin



*vitro* 遺伝毒性試験の結果を一覧表にまとめたものでございますけれども、ホウ砂の試験におきましてヒト末梢リンパ球の染色体異常試験におきまして、1か所プラス、陽性というものがございましたけれども、それ以外につきましてはいずれの試験の結果におきましても陰性でございました。また、*in vivo* の試験におきましても小核試験が行われておりまして、こちらにつきましては陰性の結果が得られてございます。

25 ページ以降はヒトへの影響でございます。5 行目から記載がございますように、偶発的または中期的な摂取による症例報告や、その解析及びホウ素の職業曝露または飲料水からの摂取について、特に生殖毒性に着目した疫学調査があるというところでございます。

以下 9 行目から症例報告の知見がございますけれども、概略を説明申し上げますと、曝露部位である消化管や皮膚に影響ありといった報告でございます。

26 ページの 30 行目以降に疫学調査等と記載がございますが、男性の生殖能への影響に係る知見ですとか、28 ページには催奇形性に関わる知見があったところでございます。生殖能への影響に係る知見でございますけれども、こちらにつきましては職業曝露ですとか飲料水からの曝露を考慮した、それらとの各生殖能への影響についてはどうかということ进行调查しているものでございますが、子どもの性別に関してあまり有意差がないといったことが記載や、健康への悪影響は認められなかったといった記載がございました。

28 ページ 37 行目以降に催奇形性の知見がございました。先ほど動物の発生毒性試験においても骨格の奇形が認められているという知見がございましたけれども、ヒトでも催奇形性が認められているという報告がございました。この報告によりまして 29 ページの 1 行目からでございますが、先天異常発生のリスクはホウ酸使用により 2.8 倍に増加していた。ただ、妊娠期のホウ酸治療が弱い催奇形性を有する可能性は否定できないと、これらの著者は指摘してございます。

以上がヒトへの影響の概要でございます。

30 ページ以降につきましては国際機関の評価でございますけれども、まず IARC におきましては、評価はされていない状況でございます。

JECFA につきましては、ホウ酸及びホウ砂についての評価が行われているところでございますけれども、ADI は設定されていないところでございます。

WHO、EPA/IRIS、我が国における水道水の水質基準見直しの際の評価の概要につきましては、33 ページ表 28 を御覧いただければと思います。こちらの WHO、EPA/IRIS、水道水水質基準いずれにおきましても、同じ知見を根拠として用いているところでございます。ラット妊娠 0～20 日間混餌投与試験における胎児体重減少を根拠としておりますこれらの試験につきましては、本評価書 18 ページの発生毒性試験 n の試験でございます。この NOAEL を 9.6、不確実係数を WHO では 60、水道水では 100、EPA では 66 を適用いたしまして、それぞれ TDI を算出しているといった海外の状況でございます。

最後、曝露状況でございますけれども、平成 20 年度の水道統計における水道水の検出状況は表 29 でございますが、こちらにおきましては原水においては水質基準値の 100% の超

過が、3か所認められているところではございますけれども、ほとんどは10%以下であった。一方、浄水においては水質基準値の100%を、こちらにも1か所認められているところがございますけれども、ほとんどが10%以下であったという報告がございました。

これらの知見を踏まえまして、34ページ、35ページの食品健康影響評価でまとめているところがございます。

2行目、ホウ素についてはヒトにおける健康影響に関する情報として、症例報告及び職業曝露または飲料水からの摂取についての疫学調査がある。ただ、症例報告ではホウ素は主として曝露部位に障害を起こすことが報告されている。また、疫学調査では生殖影響が調べられているんですけれども、この男女比率の影響を示唆するようなデータも存在するが、ホウ素の生殖影響を明確に示す結果は得られていないといったところがございます。

実験動物におきましては、特に精巣毒性についてはマウス、ラット、イヌにおいて報告されているところがございます。発がん性についても実験動物を用いた研究で発がん性を支持する証拠は得られておりません、IARCも評価を行っていない。また、遺伝毒性はないものと考えられる。こういったことからホウ素の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判断し、以下算出を行っているところがございます。

まず最も低い用量で影響が認められた指標は、6～7ページの亜急性試験のcにございます、ビーグル犬の90日間混餌投与試験における精巣委縮でございました。次に低い用量で認められた指標も9～10ページにございます慢性毒性cの、これもイヌの38週間混餌投与試験における精巣影響でございますけれども、これらの試験におきましては20～23行目に記載してございますさまざまな理由により、NOAELに採用するには信頼性が低いと考えられてございます。

これらの値よりも低い用量で影響が認められた指標は、18～19ページにございますn発生毒性試験の知見でございますけれども、このラットの妊娠0～20日混餌投与試験における胎児体重の減少及び胎児の骨格奇形であり、LOAELを12.9、NOAELを判断しているところがございます。この9.6をNOAELとして設定することは、妥当であると考えられているとまとめているところがございます。

次に不確実係数でございますが、案1と案2、本日は2つの案を示させていただいているところがございます。案1は種差10、個体差10の合計100を不確実係数としているものでございまして、こちらにつきましては現在の水道水の水質基準の検討の際に用いられております不確実係数と同じ値でございます。

案2につきましてはWHOが採用している考え方と値でございまして、個体差に関するトキシコキネティクスについて、妊婦の腎臓からのホウ素のクリアランスに関するデータ、こちらは4ページに記載があるデータでございまして、これを用いて検討を行っているところがございます。この値を基に個体差の幅を算出したところ1.8となった。トキシコキネティクスに関する個体差1.8と、トキシコダイナミクスに関する個体差のデフォルト値3.2を合わせると、個体差に関する不確実係数は6となる。この6に種差に関する

不確実係数 10 を合わせますと、両方で不確実係数は 60 となるとしてございます。

以上、案 1、案 2 の不確実係数の考え方を示させているところでございます。

以上が資料の説明でございますけれども、こちらの資料の概要をまとめたものが資料 4-1 でございますので、適宜御活用いただければと思います。

不確実係数のとり方を中心に御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。時間がちょうどほぼ 4 時になりまして、この不確実係数の分割したものの適用ということ、多分まともに今まではやってきていないと思いますので、これについてはまず委員の先生方には勉強をしていただいて、次回にディスカッションをし、どういう方向に行くかを決めなければならないだろうと考えます。したがって、本日はこれをお持ち帰りいただくことにしたいと思います。この場で事務局等に質問等ございましたら、どうぞ。

○圓藤専門委員 2 つあります。1 つ目が 4 ページの代謝のところ、13 行目にホウ素は微量元素であるとして書いてあるんですけども、これは必須元素という意味でお書きになったのか。もしそうだとしたら、必要量みたいなものを書かないといけないと思うんです。

2 つ目は 9 ページ 5 行目の c. 2 年間毒性実験。これはいずれも投与に関連した変化はみられなかったと表 6 になっているんですけども、一番低い濃度しか書いていない。もしそうだとしたら全部を書くか、全部出なかったんだったら最高濃度を書いた方が読者にはわかりやすいと思います。

以上 2 つです。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。それ以外にございますでしょうか。青木専門委員、どうぞ。

○青木専門委員 海水淡水化の問題が書いてあるんですが、大体海水淡水化した場合、我が国の一般的な技術水準ではホウ素の濃度はどの程度になっているのでしょうか。そのことをちょっと確認しておいていただけたらと思います。

あと、これはあくまでも私が思ったことなんですけれども、WHO の場合、明らかに世界的に見たときに海水淡水化で水道水源にしている地域というのは、だんだん増えてきていますと理解しておりますので、そういうものの中からハイリスクグループのリスク評価をきちんとやっていこうというバックグラウンドがあると思っておりますが、そういう文脈の中からここではどう議論していくかが大切なのかなと、これは私の感想ですけれども、思います。

○長谷川座長 そのほかよろしいでしょうか。それでは、本日の議論はこれで終了をしたいと思います。

(2) その他について、事務局から何かございますでしょうか。

○林課長補佐 事務局からは特にございませんけれども、本日御審議いただきました水銀、トリクロロ酢酸、アンチモンの 3 物質につきましては御了解いただいたということでござ

いますので、必要な修正を適宜行った上で幹事会に上程させていただきたいと思っております。

○長谷川座長 それでは、本日はこれで終了にいたします。どうもありがとうございました。