

# 化学物質・汚染物質専門調査会

## 清涼飲料水部会

### 第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 1 月 31 日 (月) 13:58~17:15
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（水銀、ホウ素、セレン、マンガン、バリウム、フッ素）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、圓藤専門委員、渋谷専門委員、中室専門委員、  
広瀬専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員
  - (事務局)  
栗本事務局長、中島事務局次長、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、熊田係員、石神技術参与、五十嵐技術参与
5. 配布資料
  - 資料 1 清涼飲料水評価書（案）水銀
  - 資料 2 清涼飲料水評価書（案）ホウ素
  - 資料 3 清涼飲料水評価書（案）セレン
  - 資料 4 清涼飲料水評価書（案）マンガン
  - 資料 5 清涼飲料水評価書（案）バリウム
  - 資料 6 清涼飲料水評価書（案）フッ素
  - 参考 1 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き  
(清涼飲料水を対象)
  - 参考 2 ホウ素の食品健康影響評価における不確実係数

## 6. 議事内容

○長谷川座長 少し時間の前ですけれども、本日御出席の委員の先生方あるいは専門委員の先生方が全員お集まりでございますので、開始をしたいと思います。

それでは、ただいまより「化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（第10回）」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、現時点で5名、青木専門委員は少し遅れて出席されると聞いております。また、安藤専門委員、太田専門委員、熊谷専門委員は都合により御欠席でございます。

食品安全委員会からは小泉委員長をはじめといたしまして、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席をいただいております。お忙しい中、御出席をいただきまして、どうもありがとうございました。

本日の議事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（水銀、ホウ素、セレン、マンガン、バリウム、フッ素）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。

○前田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます前に、事務局から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告がございます。

まず食品安全委員会におきましては、見上委員が退任をされまして、その後任といたしまして、先ほど座長からも御紹介がございました、熊谷進委員が1月7日付けで委員に任命されまして、1月13日の第362回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名されましたので、御紹介いたします。

○熊谷委員 熊谷です。よろしく申し上げます。

○前田評価調整官 続きまして、食品安全委員会事務局におきまして、1月11日付けで大谷次長から中島次長に人事異動がございましたので、御紹介をいたします。

○中島事務局次長 中島でございます。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。

議事次第、座席表、専門委員名簿でございます。

資料1「清涼飲料水評価書（案）水銀」。

資料2「清涼飲料水評価書（案）ホウ素」。

資料3「清涼飲料水評価書（案）セレン」。

資料4「清涼飲料水評価書（案）マンガン」。

資料5「清涼飲料水評価書（案）バリウム」。

資料6「清涼飲料水評価書（案）フッ素」。

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（清涼飲料水を対象）」。

参考2「ホウ素の食品健康影響評価における不確実係数:UFの分割適用の試算と解説」。

また、机上には各物質の参考文献集をファイルにとじて置かせていただいております。

資料は以上でございます。資料の不足等があれば、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。配付資料の不足はございませんでしょうか。

議事に従いまして、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（水銀、ホウ素、セレン、マンガン、バリウム、フッ素）の規格基準改正に係る食品健康影響評価について」につきまして、１つずつ審議をしていただきたいと思います。

最初に水銀についてでございます。水銀につきましては、10月25日の部会で審議されましたが、TDIの設定根拠としましたラット6ヶ月間試験、NTPの1993年の知見及び生殖・発生毒性試験の知見につきまして、事務局で再度精査しました結果、追加・修正案が提示されましたので、事務局から説明をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○林課長補佐 それでは、御説明を申し上げます。ただいま座長からお話がありましたとおり、水銀につきましては10月25日の第8回清涼飲料水部会におきまして審議され、一度御了解いただいたものでございます。その御了解いただいた評価結果といたしましては、資料1の25ページ以降の「Ⅲ．食品健康影響評価」を御覧いただければと思います。

26ページに発がん性に関するTDIといたしまして、TDIを $1.9\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と算出したことと、非発がん毒性に関するTDIといたしまして、ラット6ヶ月強制経口投与試験における雄の $0.23\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日投与群で腎の絶対及び相対重量の増加が認められていたのですが、これについては病理組織学的変化で有意差が認められなかったということがございましたので、NOAELを $0.46\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日と判断しているところでございます。こちらのNOAELにつきましては、 $0.92\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日で認められた腎症の重症化に基づいたものでございます。

この $0.46\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日に不確実係数300を適用いたしまして、非発がん毒性に関するTDIを $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という値を出しておりました。この発がん性に関するTDIの1.9と非発がん毒性に関するTDIの $1.5\mu\text{g}$ を比較いたしまして、より低い $1.5\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を無機水銀のTDIと設定したところでございます。

ところが、10月25日の部会の終了後、委員の方からラットの6ヶ月強制経口投与試験で $0.23\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日で腎の重量の変化が認められているが、この重量変化について影響ととらなくてよいのかどうか、もう一度検討をした方がよいのではないかという御指摘をいただきました。その御指摘を受けまして、事務局で内容を確認するとともに、渋谷先生を中心に知見の再度の確認をしていただきました。

その結果といたしましては、27ページの修正案を御覧ください。その結果、4行目からでございますけれども、NTPによるラット6ヶ月間強制経口投与試験において、水銀として $0.23\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日以上以上の投与群で腎の絶対及び相対重量、雌の腎相対重量が増加している。

9行目「6ヶ月間試験において雌雄の $0.23\text{mg}/\text{kg}$ 体重/日からみられる腎重量の増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと続く反応であり、塩化水

銀（Ⅱ）による腎臓を標的とした一連の傷害性変化とみなすことができる。よって LOAEL を 0.23 mg/kg 体重/日（水銀として）と判断した」というようにまとめているところがございます。

この LOAEL に不確実係数を適用して TDI を算出することになるかと思えますけれども、この不確実係数につきましては、現在 TDI の設定根拠としております 6 ヶ月の試験が亜急性毒性試験であることと LOAEL を使用していること等がございますので、追加の不確実係数をどのように適用するかを中心に御議論をいただきたいと思えます。

また、前回 10 月 25 日以降の評価書（案）の大きな修正点といたしましては、専門委員の方から生殖・発生毒性について、食品健康影響評価に少し記載した方がいいのではないかという御意見をいただきましたので、事務局の方で知見の精査を行い、16 ページに 2 世代生殖・発生毒性試験（ラット）の試験を追加してございます。こちらの試験については、用量反応関係が認められる知見でございまして、F<sub>0</sub> 世帯におきまして、受胎率の低下や様々な状況における重量変化が認められているところがございます。

それを受けまして、25 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」にも 14～25 行目にかけて、生殖・発生毒性の知見を加える等、修正を施しているところがございます。

事務局からの概要の説明は以上でございます。御審議のほど、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。それでは、最初にただいまの御説明の中で重要なポイントでございます腎臓の評価につきまして、渋谷専門委員に詳細な評価をいただいたということで、追加の説明等がございましたら、よろしく願いいたします。

○渋谷専門委員 NTP の 6 ヶ月試験のデータを精査し直しましたところ、腎臓重量が 0.23 mg/kg 体重/日以上の上で雄で絶対、相対重量が増加し、雌で相対重量が上がっているという変化が見出されました。もともと塩化水銀は腎臓の尿細管に対する傷害性があるということと、腎糸球体に対する免疫学的な傷害性があったり、血管内皮細胞に対する傷害性があるということで、どうも腎臓間質に対して、例えば水腫性変化が及んで重量変化に結び付いている可能性は否定できません。ただ、そういうような変化はかなり微弱な変化でございまして、形態的にとらえるのは非常に難しいであると判断されます。ましてやラットですので、慢性腎症という自然発生性の変化がございまして、それにマスクされがちな変化であるということで、やはり形態的には捉えられないけれども、このような臓器重量変化は重きを置いて見た方がいいということで、採用した方がいいと判断いたしました。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ほかの専門委員の先生、御意見はございませんでしょうか。

○広瀬専門委員 補足で、前回も少し簡単に触れたかもしれませんが、去年 2 月の JECFA でも無機水銀について評価が行われておりまして、そのときにも慢性影響に続く指標として、腎重量をエンドポイントとしてベンチマークドーズを計算するという手法ですが、エンドポイントとしては腎重量の増加をとっていますので、それを採用するこ

とについては国際的にも整合性があるのではないかと思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。そうしましたら、この 0.23 mg/kg 体重/日という投与量を LOAEL ということで、ここで採用したいと思います。よろしいでしょうか。

そうしますと、この LOAEL を採用するというので、その次のステップになりますが、TDI を算出するということになるわけですが、そのために通常、不確実係数を適用するというので、この場合はラットの実験でございますので、種差、個体差で合わせて 100 ということは通常どおり採用するというのですが、それに加えての追加の不確実係数につきまして、どのようにするのが適切と考えられますか。御意見はいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 通常ですと、亜急性毒性と LOAEL の指標ということで 10 になるかと存じますけれども、形態的な変化は伴っていないということと、慢性腎症にマスクされがちな反応性の可能性を考慮するというのを考えますと、そんなに高くしなくていいのかなということで、3 程度が適切かなと思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございます。ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 私も渋谷先生と同意見で、3 が適当であるかと思います。その理由は、先ほど言いましたように、JECFA での評価におきましてもベンチマークドーズの値が 0.1 mg/kg 体重/日で、それは週 5 日と換算をしていないので、実質上は 0.07 mg/kg で大体この LOAEL の 3 分の 1 程度でありますので、用量相関的にもその辺りがよろしいのではないかと思います。あとは慢性影響については、渋谷先生がおっしゃったように、これ自体は病理変化を伴っていませんので、続く病変ではあるけれども、その境目をとるのは難しいということも考慮して、追加は要らないのではないかと思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ほかの先生方、いかがでしょうか。

○圓藤専門委員 教えていただきたいのですが、強制経口投与の場合と自由飲水の場合とは、毒性のかたが違ふということはあるのですか。自由飲水と一緒に考えてもいいのですか。ショットで入れるから急性毒性みたいなのは出やすいのかなと思ったのですけれども、どうでしょうか。

○渋谷専門委員 強制経口投与と自由摂取の場合には入り方が違いますので、急に大量に入ったりする場合は 1 日の間に 1 回続くのとだらだら入ってくるのでは、毒性の表れ方が違っても当然かと思えます。

○圓藤専門委員 そういう意味で言ったら、普通にとるよりは、これ自体に少し負荷がかかっているということですね。

○渋谷専門委員 そう思います。

○長谷川座長 ただいま渋谷専門委員から御説明がありましたように、当然、強制経口投与は 1 日 1 回だけでございます。飲水投与あるいは混餌投与をする場合は、全部ではないのですが、餌を食べている時間あるいは飲んでる時間にある程度の範囲で吸収されるということで、通常の PK は変わってくる。ただ、場合によっては、結果としてはあまり変わ

らないケースもあるという特徴があるかと思えます。

もしほかに意見がございませんようでしたら、不確実係数の3を採用していただきたいと思えます。結論の部分を事務局の方でお願いいたします。

○林課長補佐 では、ただいま御議論いただきました結果を結論のところに反映させていただきます。

○長谷川座長 数値は幾つになりますか。

○林課長補佐 不確実係数300でございますと、0.77になると思えます。

○長谷川座長 その0.77という場合は0.77にするんですか。それとも0.8にするんですか。その辺のルールは必ずしも決まっていないですか。

○林課長補佐 これまでの清涼飲料水の評価を見ますと結構さまざまでございますので、明確に何桁ということは、現時点での清涼飲料水の評価においてはございません。

○長谷川座長 0.77の次の数字は幾つになりますか。

○熊田係員 0.76666です。

○長谷川座長 どういたしましょうか。

○小泉委員長 以前は安全側に立って、切り捨てをしているのが多かったように思いますけれども、この清涼飲料水ではなかったかもしれません。

○長谷川座長 広瀬専門委員、御意見はいかがですか。

○広瀬専門委員 これはルールというかコンセプトの問題で、今まで決めていなかったというのがありますけれども、この物質だけではない問題です。ついでですけれども、JECFAの話ばかりですが、ベンチマークドーズの計算をしたときの有効数字は一桁で、二桁目にそれほど意味がないという考え方もあるようなので、なるべくシンプルな方がいいかもしれませんが、決めかねるので皆さんの合意の下で進めた方がよいかと思えます。

○長谷川座長 そういう意味では、この部会だけというよりも、委員の先生方の御意見もお伺いしたいと思えますが、いかがでしょうか。

○小泉委員長 先ほど言いましたように、基本的にはそうすれば、0.7だと思います。

○長谷川座長 ほかの先生方、よろしいでしょうか。

○中室専門委員 私も厳しい方であれば、安全側にたつので良いと思えます。ここでは細かい議論をする必要はないと思えます。

○長谷川座長 では、ただいまの先生方の御意見で、0.7という数値で合意をしたというふうにしたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、次に移りたいと思えます。次は清涼飲料水の評価書（案）ホウ素の審議に移りたいと思えます。事務局から説明をよろしくお願いいたします。

○林課長補佐 ホウ素につきましては、前回の12月に行われました部会におきまして、不確実係数の分割について、先生方に意見交換を行っていただいたところでございます。ホウ素の評価の概要については前々回に一度御説明申し上げているところでございますが、前回分割のところしか御検討をいただいておりますので、本日は改めて評価結果の概要

を御説明した上で、評価に用いる知見を含めて御議論をいただきたいと思います。

資料2の34ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」を御覧ください。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いたしまして、さまざまな疫学調査があるところでございます。また、症例報告といたしましても、主として曝露部位に傷害を起こすことが報告されている。生殖影響を調べている知見もございますが、影響が認められているものも幾つかございますけれども、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ころでございます。

実験動物においても、ホウ素の生殖影響についての知見が報告されております。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らず、IARCも評価を行っていない。遺伝毒性についてもないものと考えられる。

以上のことから、ホウ素の評価においては、TDIを設定することが適当であると判断しているところでございます。

幾つか低い用量で影響が認められているところでございますが、最も低い影響が認められているのが、ビーグル犬の90日間混餌投与試験で精巣萎縮が認められているという知見がございましたが、この知見においてはNOAELをTDI算出の根拠とはしていないところでございます。

21行目。次に低い用量で影響が認められた指標は、ラットの妊娠0～20日混餌投与試験でございまして、この試験につきましては、評価書(案)の18ページの「h. 発生毒性試験(ラット)」に詳しい知見の概要が記されております。この知見におきまして、胎児体重の減少及び胎児の骨格奇形が認められており、LOAELは12.9 mg/kg体重/日、NOAELは9.6 mg/kg体重/日でありました。このLOAELとNOAELを用いてTDIの設定根拠とすることが妥当であるということで、そうした場合、ホウ素では不確実係数を分割することができるのではないかということで、前回御議論をいただいたわけでございます。

前回の御議論といたしましては、適切なデータがあれば、それを用いて不確実係数の分割の検討をしてみてもどうかといった御意見がほとんどであったかと思っております。また、前回の議論の中で、日本人のデータがあれば、そちらを使った方がよいのではないかという御指摘をいただいたところでございますが、事務局の方で日本人の妊婦のクリアランスについての知見を調べていたところ、ばらつきまで見た知見は残念ながら存在しないというところでございまして、日本人のデータで使えるものはないと思われま。

したがいまして、本日、不確実係数のところで御議論をいただくところといたしましては、(案2)で用いておりますWHOで使っている知見、糸球体濾過速度に関するデータ(GFR: 144±32 mL/分)といった値が個体差の不確実係数を検討する場合に適切かどうか。また、(案3)もしくは本日の参考資料で配付しております参考2、前回、長谷川座長がおまとめいただいた資料でございまして、こちらのEPAの知見で用いております種差の分割を検討したデータが使えるかどうかを本日御議論いただければと思います。

事務局の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御説明をいただいたような状況でございます。ホウ素の評価、どのような毒性データを用いた評価をするかという部分について、まだ討議を行っていなかったと思っております。ただいま事務局から御紹介がありましたように、このホウ素に関してのデータは実験動物のデータを用いて評価するのが適切であるという点。非発がん性の指標といたしまして、それに関する実験といたしましては、主にビーグル犬を用いた実験データとラットの妊娠動物を用いた実験の2つがあるということです。

中身を精査いたしました結果、ラットの妊娠動物を用いた混餌投与の実験、結果として胎児の骨格奇形等が認められているようですけれども、そのデータを用いて評価するのが適切であろうということで、その場合には NOAEL の値として 9.6 という数値が出ているところでございます。

最初にこの毒性の評価につきまして、これで適切かどうかということについて、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。

御意見がないと進まないのので、指名をさせていただきます。広瀬専門委員、いかがですか。

○広瀬専門委員 評価書（案）のとおりで、特に異論はないところです。

○長谷川座長 ほかの委員はいかがでしょう。

○渋谷専門委員 私も評価書（案）どおりでよろしいと思っております。ビーグル犬を用いた 90 日試験では公比が 10 の用量差で試験を行ってございましたけれども、その 2 年間の試験で、ちょっと上の用量で影響が出ていないということですから、ビーグル犬を用いた試験結果は採用しない方向でよろしいかと思っております。

○長谷川座長 それでは、このホウ素の評価としては、ラットの妊娠動物を用いた実験で NOAEL は 9.6 というデータを用いて評価をするということにしたいと思っております。

続きまして、これをどういうふうに評価するかということでございます。通常のルーチン的な方法では、種差と個体差の 10 と 10 を用いて 100 で割る方法がなされてきているところでございますが、2003 年に WHO が最初に評価の手法といたしまして、不確実係数を P K といいますか、kinetics と dynamics の 2 つに分割して適用し、なるべく scientific なデータを使える場合は使っていこうということで、この drinking water に関して実行した最初の物質でございます。

そうした背景と EPA もそれを活用しているということも踏まえまして、わが方におきましても、この方法を適用することができる場合にはそうするのが適切ではないかということで、まず適用するかどうかという前に、適用できるのかどうかの御提案をさせていただいたところでございます。

その中身が参考資料 2 でございます。実際にある程度のデータがあるという 1 つだけの example になりますが、このホウ素の場合がそれに相当するということでございます。前回の部会におきましては、こういうような進め方で考えてみましょうということにつつま

して、数名の専門委員からは、進めていくのが適切ではないかという合意をいただいたところでございます。まだ御意見をいただいている先生もおられますので御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 PKを用いた分割の手法というのは、例えば論文発表等で authorise されているという理解でよろしいでしょうか。

○長谷川座長 これは論文のみならず WHO、IPCS の評価文書として、書籍といいますか、publication されているものと、実際にジャーナル等で publication されているものも幾つかあったと思います。

広瀬専門委員、何かもう少し追加がございましたら。

○広瀬専門委員 分割自体は WHO、IPCS の冊子の方で 1990 年と 2003 年と 2 回、3 回目は本が出ているのかな。IPCS の方でリスク評価に関する [harmonization](#) project がいろいろな分野で、曝露評価だったり発がん性の評価だったり、いろいろな分野があるのですが、その中の一つとして、雑誌ではないのですが、WHO から publication と web と両方できているということで、fixed はされています。

あと EPA の発がん性の評価でも、例えば新生児からの曝露について、追加の係数を乗じるというアプローチをとってまして、その際にも TK、TD の考え方を交えていて、1 歳までは 10 を乗するけども、1～3 歳は 3 にするとか、それは大人と TK の違いを加味しているという。言いたいのは分割のコンセプト自体は EPA の方もとり入れているという意味で、国際的にも使用例は増えていると思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。中室先生、御意見はございませんでしょうか。

○中室専門委員 教えていただきたいのですが、その方式のメリット、デメリットです。個体差をさらに詳細に解析するために使われ出しているということですが、その点はメリットがあるから使い出したのでしょうかけれども、クリアランスなどの差がその個体差を全部反映するのか。その辺りはどうなっているのでしょうか。

○長谷川座長 私の認識といたしましては、個体差の場合と種差の場合と 2 つの不確実係数への適用があるのですが、いずれにしても 2 つのグループの違いを、概略的に言うと毒性の発現の感受性と体内動態の違い。この 2 つに分けて考えてみましょう。なぜ分けるかということ、実は毒性の感受性の違いのデータは実態としてほとんどとれないです。

ところが、いわゆる体内動態は血中レベルを測定したり、あるいは半減期を測定したりというような kinetics 関係のパラメーターを測定。例えば動物とヒトとの両方の測定値がしっかり出てきた場合には、それを比較することによって、どのくらいの体内動態の違いがあるかということを一応見ることができる。そのデータがときどきしっかりとしたものがある。そういう場合には、なるべくそれを評価の段階に入れていきたいと思いますというコンセプトがまずあります。

ただ、実際にデータをとるのは非常に大変ですが、たまたまこのホウ素に関してはその

データがとられている。それが使えるかどうかは次の問題ですけれども、とられているということがございますので、そういう分割という考え方をまず容認して、データがある場合はやってみましょうと。もしデータそのものを見にいったときに、これはとても使えませんねという場合は、分割の手法はとり入れますがデータとして使えないので、実際は使えませんというようなやり方で進めていったらどうかという考え方でございます。

○中室専門委員 基本的に非常に分かりやすいのですが、データそのものの信憑性とか、そのデータのばらつきや個体差がいつも関わってくるような気がします。毒性評価を厳密にやっているのと同じように、毒性評価を数値化をするときに、今までよりは精度が良くなるよという保証があれば、もちろんその方向でいいと思います。これはあくまでも、評価の精度が良くなるのだということの前提でやられているわけですね。

○長谷川座長 そういう見方も一つはあると思います。もう一つは、毒性の評価に関連するデータが通常はほとんどないケースの方がほとんどですが、もう少し毒性の強度とか種類の違いとか、そういうことを踏まえて毒性をしっかりと評価するためには、データを集めていかなければならない。その第一段階として、そういうような考え方が進められていると私は理解しております。

現実にはそれが本当に適切かどうかというのは先ほど申しましたように、実際の特定の物質に対しての特定のデータを見て、どう考えるかというところが次の段階で、その段階で不適切であれば、それはもう適用できない。したがって、分割するということで全部分割して、どんどん進められるというものではないと考えています。

○中室専門委員 分かりました。

○長谷川座長 どうぞ。

○青木専門委員 今の先生のお話のとおりだと思いますけれども、この場合はクリアランスのデータですが、実際に確実な毒性にかかるデータが得られたとき、また信頼されるデータが得られたときには、やはり必要以上に不確実係数を乗じないという観点から、ある合理的に理解されるものがあつたときには、積極的にとは申しませんが、合理性がある場合には採用していった方がいいのではないかと私は考えています。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。渋谷専門委員はいかがでしょう。

○渋谷専門委員 私も青木専門委員と同意見です。

○長谷川座長 そうしましたら、一応この委員会としては、不確実係数を分割して評価をすることは可能であると判断をしたということで、次のステップに行きたいと思います。次のステップと申しますのは、実際にここにデータとしては、参考資料2に提示されているようなデータが一応あるということです。現実にはWHO及びEPAでは、ここに提示されたデータを用いた不確実係数の分割を行って適用をしているところです。もしこのデータを採用することが適切であるという判断になった場合には、これを採用したいと思います。

では、参考資料2の1ページでございますが、真ん中にありますTable 5でございます。これはホウ素のクリアランスのデータを2001年にpublicationされているもののようです。

けれども、実際にこの計算で用いているものは一番上のカラムの一番左の Boron Clearance (mL/min) に Nonpregnant と Pregnant、これはラットの妊娠及び非妊娠の動物のホウ素のクリアランスレートを 0.3、3.0、30.0 の投与量の下で求めたデータでございます。その中の Pregnant のところを見ていただきますと、投与量 0.3 から 30 の約 100 倍違うドーズの下でも、クリアランスレートが約 1 mL/min という数値が出ております。これがまず妊娠動物、ラットのデータになります。

2 ページ目でございます。これは妊婦さんのデータでございます、これも 2001 年の publication でございます。ここでのデータは 15 人の妊婦さんで Boron の尿中へのクリアランスレートを、右側がクリアランスレート、左から 2 番目が体重ということで、このようなデータ。数値としては 66 mL/min という数値が出ておりまして、平均体重が 67.60 ということでございます。

それを用いた計算値が 1 ページの四角で囲ってあるところでございます。不確実係数  $UF_A$  というのが実験動物からヒトへの外挿でございますが、ATK、[toxicokinetics](#) 部分でございます。これを情報に従って計算をいたしますと、3.3 という数値が今のデータを用いて計算をすることができます。

もともとこの動物からヒトへの外挿係数の不確実係数  $UF$  は 10 でございますが、先ほどの分割の定義では、その 10 を 60 対 40 に分割して、60 部分が kinetics の部分、40 の部分が dynamics、毒性感受性の部分であるということでございます。60 対 40 を分割して乗したときに 10 になるように計算をいたしますと、kinetics の方は 4、dynamics の方が 2.5 でございます。

この分割の考え方は、いわゆる暫定的な 4 という数値をここで得られた数値、そこに示しましたように、ここでは 3.3 といたしました。3.3 を 4 に置き換えて使うというような計算の仕方をします。計算値としては、ここに結果として出しております  $UF_A$  が  $3.3 \times 2.5 = 8.25$ 。数値がどこまで有効数字で使うかということはここでは置いておきますけれども、そういうことで 10 よりもやや低い値になるということでございます。これは私が EPA の toxicological review からこの関連する部分を抜き出して、ここに示したものでございます。これが実験動物からヒトへの外挿に関するデータでございます。

御質問あるいは適正、不適正について御意見がございましたら、よろしく申し上げます。  
○熊谷委員 素人でいろいろ教えていただきたいのですけれども、62.192/19.027 というそれぞれの数値がありますが、この比率あるいはそれらの数値は、例えば血中濃度とか末梢血中濃度とか、そういうものでも同じになると考えてよろしいですか。例えば AUC とか半減期とかいろいろなパラメーターがあると思いますが、それとの関連でどういうふうになるものでしょうか。

○長谷川座長 数字的にはお答えはできないことはないと思いますが、現実には尿中への排泄しか計っておりません。先生がおっしゃるのはもちろんよく分かるのですが、妊婦さんでそれを全部することは、現実的には無理だろうと。尿中の排泄量の速度を計って、そ

れでクリアランス速度を求めるところが結果としても限界でこういう状況で、信頼できる数字は、計算値はあくまでも先ほど申しましたような 66 mL 云々のところから計算しているところです。残念ながら、その程度しかお答えできません。

○熊谷委員 例えば実験動物を使って似たような、つまり代謝されないものでクリアランスの違いは、血中の動態とどういう関係にあるかという知見はバックにないでしょうか。

○長谷川座長 申し訳ないですが、今、直接的にそれにお答えできる情報は持っておりません。広瀬専門委員、何かございますか。

○広瀬専門委員 多分ラットの 2000 年の論文を見ると、その辺の関係が出てくると思いますが、クリアランスの比が 1-コンパートメントモデルを仮定する場合は AUC の比はクリアランスの比になると記憶しています。実際には AUC の値は、ヒトはこの場合はとれていないので、クリアランスの比を 1-コンパートメントを仮定すれば、クリアランスの比は AUC の比ということになると思います。実質的に有効血中濃度の比と同じかなという理論的なバックグラウンドがあると思います。

○長谷川座長 そのほかに御意見、御質問等はございませんでしょうか。

済みませんが、追加でございます。この種差に関するデータと申しますのは、EPA で使っているデータでございます。WHO の飲料水の方の評価は、実は 2003 年に publication をされておりますが、その段階では WHO の方はこの種差のデータについては使っておりません。私の推測ですけれども、WHO のガイドラインが出た段階が 2003 年ですけれども、その評価が行われたのは多分 2～3 年前だと思います。ただいま説明をいたしましたデータが 2001 年でございますので、前回の WHO がこの分割のときに使おうとしていた段階では、種差に関するデータは使えるデータがないというような評価でございました。

EPA はその後、これといわゆる個体差に関する情報と両方を使って評価を行っている。いずれも結果としてでございますが、その想定している kinetics の数値よりも小さくなる。すなわち基準値が大きい数値の方に振れるということに結果としてはなっています。したがって、従来と同じ方法で 100 をとるということであれば、その数値の方が基準値として低い値にはなります。

青木専門委員、いかがでございましょうか。

○青木専門委員 基本的に今のお話でよろしいかと思えます。もちろんそれぞれのクリアランスのデータを深掘りしてどうかという議論はあると思えますけれども、動物実験のデータからしますと、例えばクレアチニンのクリアランスがきちんととられていて、濃度依存的な影響で尿量が増えたとかいうことではなく、生理的な現象を見ているということで、少なくともここで見せていただいたデータから判断しますと、妥当性があるデータであるとは思えます。

○長谷川座長 圓藤先生、どうぞ。

○圓藤専門委員 ヒトの体重が日本人でやったものよりも高いかと思ったのですけれども、このデータを使う限りはこの人たちの体重を使わざるを得ないので、これで結構です。

○長谷川座長 どうもありがとうございます。そのほかに御意見はございませんでしょうか。そうしましたら、とりあえず暫定的にこのデータを使って考えようということにしたいと思います。

もう一つございまして、今度は個体差の方でございます。個体差につきましては、実はWHOの方の評価のときに分割を適用しているところでございます。先ほど申し上げましたように、種差に関するところはデータがないということで、WHOではまだ適用しておりませんでした。個体差に関するデータは実際にどういうふうなことで適用しているかということ、ホウ素に関しましては体内で蓄積性がなく、かつ代謝も受けないということでございますので、実態としては腎のクリアランス、いわゆるクレアチニンクリアランスという腎濾過速度、糸球体の濾過速度がそれを反映していると評価をされております。これはEPAも実は同じでございます。したがって、個体差をどう評価するかということ、ヒトの妊婦さんでの腎糸球体濾過速度のデータを用いて、そのばらつきの範囲から計算をするというようなやり方をしております。実はEPAとWHOのやり方が少し違っておりまして、成り行き上、EPAの方を先に説明させていただきますと、3ページでございます。

3ページの真ん中辺りを見ていただきますと「ホウ素化合物は迅速に吸収され、代謝は受けず、迅速に排泄される」という特徴がある。

ヒトでのホウ素排泄に関しては先ほど御紹介いたしましたような試験データがあるわけでございますけれども、今度は個体差という意味で、ヒトのばらつきを評価することでございます。先ほどのホウ素の排泄に関する実験は、ヒトのばらつきを評価するために計画されたものではない。すなわち検体数が少ないとか、あるいはどうも細かいことを言いますと、食事からのホウ素摂取がコントロールされていないということでございまして、そのヒトのホウ素の排泄データを用いるのは適切ではないというように評価をされているところでございます。したがって、ここで用いる計算を平均的な腎糸球体の濾過速度から standard deviation を計算して用いるとしているところです。

3ページの下から2つ目のカラムのところは飛ばさせていただいて、EPAの方は下の方の計算式でございます平均的な腎糸球体濾過速度を3SDを引いたもので割るという計算の仕方をしているところです。

4ページでございます。ここのEPAの方では、実は腎糸球体の濾過速度をTable 7の1981年、1992年、1996年の3つのpublicationから、持ってきた方が少し変わっているような気が私はするのですが、いずれにしてもそこに書いてあるような数値を持ってまいりまして、その真ん中くらいの四角でございます計算値を1.93と算出しているところでございます。この1.93は2に等しいということで2を使う。個体差に関しては不確実係数10をフィフティー・フィフティーで分ける。このフィフティー・フィフティーはかけ合わせて10になるようにするためには $3.2 \times 3.2$ でございますので、kineticsの方の3.2を2で置き換えますと、「その結果」のところでございますが、6.4という数値になります。

ちなみに先ほどの種差の部分について、それを組み入れてみますと、 $8.25 \times 6.4$ という

掛け算になりまして、52.8あるいは53となりまして、もともとは100でございますので、約半分になるという計算値になります。

一方、WHOの方は、個体差の部分だけを既にとり入れていると申し上げました。それについては4ページの下のところでございます。そこに入れて計算をしておりますが、実はこのデータにつきましては、違うデータを使って計算をしています。まずデータが違うことと計算式が少し違う。

最初のEPAの方は4ページの一番上に書いてありますが、平均的値として $161.5 \pm 25.2$  mL/minが計算に用いた数値でございます、それが1.93になったと。WHOの方は4ページの下の方でございますが、この数値が $144 \pm 32$  mL/minという数値を用いて、かつ $GFR / (GFR - 2SD_{GFR})$ という計算をしております。結果として、こちらの方は1.8という数値になっております。先ほどが1.93を2という計算してございまして、WHOの方を1.8として計算しているわけで、数値としてはほとんど変わらないような数値でございます。

いずれにしても、このように腎糸球体の濾過排泄速度につきましては、実際に妊婦さんの妊娠中毒症の患者さんで、非常に濾過速度が落ちたという患者さんをどういうふうにかバーするかという計算式として、あるいは実験的なデータとしてどれを使うかということで、そういうような違いが出ております。ただ、最終的な計算値はほとんど変わらないという結果でございます。

これにつきましては以上でございます。御質問はございませんでしょうか。どうぞ。

○小泉委員長 このGFRというのは、慢性腎症の場合には高くなりますね。低くなる場合は腎不全とか腎障害ということが一般的ですね。そうすると外国の人は比率をとっているから、それほど差はないと思いますが、その辺も高くなったときの問題も一応考えられているのでしょうか。

○長谷川座長 この場合は、妊婦さんの特異的な状況だけが想定されていると私は理解しています。もちろん、先生がおっしゃるように、いろいろな腎障害のケースもございしますが、いずれにしてもそれを全部計算するのは非常に難しいことでございますので、この場合はあくまでも腎濾過速度が妊娠中毒症のときにどこまで落ちる、あるいはどの範囲でどのくらい落ちるのかということだけにfocusして計算をしているということと私は理解しています。

○小泉委員長 それは何を言いたかったかといいますと、向こうの妊婦さんでは144というのが普通であっても、逆に日本人の妊婦の場合には140以上を超すと、いわゆる腎障害を指す場合にもならないかなという心配があったものですから。

○長谷川座長 事務局の方で少しは調べていただいているのですが、少し調べていただいたデータで今の御質問にお答えできるような状況はあるのでしょうか。

○前田評価調整官 4ページのDunlop、Krutzen、Sturgissの3つの論文があるのですが、この表の下の方の題名を見たところ、一番上のDunlopと一番下のSturgissは両方ともnormal of humanですとか、human pregnancyという名前ですが、2段目のKrutzenの

論文につきましては normal subject and in patients with hypertensyon, preeclampsia and diabetes ということで、先ほど委員長がおっしゃいましたように、この2段目の人についてはかなり子癩前症などの症状の入った方も含まれているということで、平均の糸球体濾過値が195というところが高くなっていると。この3つを含めて平均値として161になっているところがWHOが参照している144との大きな違いではないかということは調べております。

○長谷川座長 申し訳ありませんが、この文献そのものに目を通していませんので、直接お答えすることはできません。

○小泉委員長 先ほど言われた3SDをとった場合、2SDはWHOですか。

○長谷川座長 これはEPAです。

○小泉委員長 EPAが3SDですか。それはどうして違うのでしょうか。

○圓藤専門委員 正常範囲の考え方が違うということですか。

○小泉委員長 どうして計算するのに違えたのかということを知りたいです。

○圓藤専門委員 もともとの考え方ではないですか。WHOは99コンマ幾つまでとるという、そういうことはないのですか。

○小泉委員長 そういう意味だとは思いますが、そこに2と1.8との違いが出てくるわけですね。

○長谷川座長 もちろんその結果としてはそういうことです。説明の文章の方には3SDをとったのは特に高感受性グループに注意を払ったと。特に払った割には違いが少ないなどという感じがしましたが、こういう種類のデータの計算の仕方は、こういうふうになっているということのようです。

○小泉委員長 このデータ以外のことでもよろしいですか。大まかなことなのですが、今回こういったことで計算されるとすれば、先ほど座長が言われたように、値としては一見ゆるいですね。ですから、やはり一般の方々から見ると、本当にこれを使うということが適切かどうかということが着目点だと思います。したがって、評価書に書くときは従来の10×10を廃してこれを採用した意味、推定方法の妥当性、あるいはなぜ100を使うよりこちらがいいのかをしっかりと書いておいていただかないと、今後パブコメに出したときに耐えられるようにしておいていただければありがたいと思います。

○長谷川座長 先生がまさにおっしゃるとおりだと思います。ただ、そのときに100そのものの適正も書かなければいけなくなってしまうところが、実は私は個人的には根拠が適切ではないと思っておりますので、なかなか表現としては難しいかなと。ただ、そういう100が正しい云々ということを一般的に議論をするのは非常に難しい話ですので、いかにscientificなデータが整備されている場合には、できるだけそれを取り入れて評価をする方針であるという方向で書くということではいかがでしょうか。

○小泉委員長 座長が言われるように、10×10の妥当性ははっきりと明確ではないですね。したがって、それを云々するというのはあれですが、従来それでやってきたのを今回変え

るということであれば、今回の方法がより科学的に妥当性があると。しかしながら、今回 Boron だけで世界でもやっているということであれば、どういう物質について適用されるのか、どういう場合に OK なのかということをしかりと書いた方が皆さんに分かりやすいとは思いますが。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。これに関連してほかに御意見はございませんでしょうか。

○中室専門委員 今回の議論は私もある意味では賛成です。10×10 が最良ではないと思いますが、今までその方式でずっと来ているわけですね。確かにパブコメのどのような意見にも対応できるように、あくまでも新しい動きとして scientific な考え方が出ているのであれば、Boron でやるのではなくて、全体的な化学物質全般にこれをどうするかという議論のワーキンググループでやることも一つの案ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○長谷川座長 少なくとも現時点でこの議論ができるのは、多分ホウ素だけかなと。もう少しありますか。

○広瀬専門委員 甘くなっているというのは皆さんが慎重になっていると思いますけれども、ダイオキシンは逆に強くしないといけないので、逆に使っています。要するにこれはクリアランスでホウ素は動物に比べて早く出るタイプ。動物と通常の差よりも想定よりも早く出ると見られますけれども、ダイオキシンの場合は想定よりかなり遅れるんです。そうすると 100 では全然足りないんです。逆も使えるということを考えると、データがあったときにはそういうポリシーで始めるということをししないと、いつまでも 100 のままだということは一つ。いつも甘くなるわけではなくて、逆に強くなる場合にもこれがないと、かえって安全が保証できないということもあり得るので、必要なデータはとり入れるというのが趣旨です。

○長谷川座長 そのほかの例として、PFOS なども多分長い方になると思います。

○中室専門委員 それはダイオキシンとかピーホス PFOS のところで、実際に使われ出しているんですか。

○長谷川座長 そうですね。暫定的な計算としてはもう既に使われています。

○広瀬専門委員 実際に 200 とか 300 とか暫定ですけども、EPA の暫定計算は使っています。

○中室専門委員 今まで 100 のところが 300 くらいになっているということですね。

○長谷川座長 それでは、基本的な方針としては採用するというところで、説明の文書をしかりと。あるいは scientific にどういうというような部分をこの評価書に書き込むということで、それについてはすぐにできないと思いますので、しばらく時間をいただいて、事務局の方で作成していただいて、委員の方で意見を交換するというような方針で行きたいと思います。どうもありがとうございました。

○前田評価調整官 今回、分割を用いた理由として、先生につくられました参考資料 2 の 3 ページにございますように、今回のホウ素は迅速に吸収されて代謝は受けずに迅速に排

泄されるという代謝の特性があるということ。あと今回はエンドポイントが胎児の体重減少だったということで、妊婦の GFR を基に分割する kinetics の考え方をとり入れたと。そういった 2 点を主に組み込んで、今回は分割係数をとり入れることとしたといった内容のことを事務局で書くということが、それはいろいろと要因はあると思いますが、この 3 ページに書かれてあることが主な内容ということで理解してよろしいでしょうか。

○長谷川座長 まずはそういうことで、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○圓藤専門委員 その前に先ほど概論みたいにおっしゃった、kinetics と dynamics について分けることができるものについては、評価をそのようにするようになっているというのを一つ入れていただいた方がいいのではないかと思ひます。

○長谷川座長 どういう書きぶりや構成にするかは結構大変かと思ひますけれども、よろしくお願ひいたします。

それでは、次に行きたいと思ひます。次は清涼飲料水評価書（案）セレンをお願ひいたします。

○林課長補佐 では、評価の概要を説明申し上げます。セレンもそうですが、これ以降に続いておりますマンガン、バリウム、フッ素のいずれの評価書（案）につきましても、平成 21 年度に行われました清涼飲料水の調査事業の調査報告書を基に評価書（案）を作成してございます。また、セレンの評価書（案）につきましても、専門委員の先生方に一度御確認をいただきまして、昨日までにいただいた御意見については、すべての評価書（案）に反映させていただいているところでございます。したがって、先生方には中身の方を一度御覧いただいていることと思ひますので、事務局からの概要の説明につきましても、資料 3 の 32 ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」を中心に御説明を申し上げます。

4 行目でございます。セレンはヒトの必須元素である。したがって、摂取量が不足しても過剰でもヒトの健康に影響が生じる。

ヒトの疫学的研究により、セレン不足ではミトコンドリア心筋症との関連、セレン過剰ではセレン中毒との関連が報告されている。また、ヒトへの長期曝露による爪の異常、脱毛、肝への影響が認められている。

実験動物では、セレンの経口投与による神経系への影響、腎臓、肝臓の組織変化等が報告されているところでございます。また、発がん性につきましては、本評価書（案）の 17 ページの慢性毒性の c の知見でございますが、ラットにセレン酸ナトリウムまたは亜セレン酸ナトリウムを飲水投与した発がん性試験において、悪性腫瘍発生率の有意な増加が認められているが、本試験は 1 用量のみの試験であり、また検査した期間や各腫瘍の発生頻度についての詳細が不明である。また、セレンのヒト発がん性を示唆する証拠は得られておらず、IARC ではセレンをグループ 3 としております。したがって、セレンの発がん性についてはその可能性を否定することはできないが、現時点では発がん性を有すると判断することはできないとしております。

33 ページに行きます。遺伝毒性につきましては、*in vitro* 試験において陽性を示してい

るという状況でございまして、*in vivo*試験におきましても染色体異常試験での単回の腹腔内投与試験では陰性ではございますが、2回投与で陽性の報告もございますので、遺伝毒性については現時点において明確な判断はできないといったところでございます。

以上のことから、セレンについては非発がん毒性に関するTDIを算出することが適切であると判断したところでございます。

先ほど申し上げましたが、セレンにつきましてもは実験動物における影響がさまざま報告されているところでございますけれども、セレンは必須元素ということもございまして、またヒトの疫学研究が十分なされているということもございまして、このセレンの評価につきましてもは、ヒトのデータを用いて評価を行っております。

33ページの7行目でございます。ヒトの疫学の知見の1つといたしまして、中国でのセレン中毒の臨床症状が持続した成人のセレン一日摂取量は1.26 mg/日であった。また、セレンの摂取量は0.75～0.85 mg/日の人では、プロトロンビン時間の延長等の変化が生じたという知見がございました。

13行目からは、米国のセレン濃度が高い大農場地域に居住し、セレン摂取量が最大0.724 mg/日、平均摂取量は0.24 mg/日であった住民には、爪の疾患を含め、臨床症状及び生化学指標に有意な影響が認められなかった。この知見にございます平均摂取量0.24 mg/日をNOAELといたしまして、アメリカでの知見にございますので、体重を60 kgと仮定いたしまして換算いたしますと、セレンとして4.0 μg/kg体重/日となるところでございます。

一方、WHOにおきましては、セレンの推奨一日摂取量が約1 μg/kg体重/日と設定されているということと、米国での知見におきましては0.724 mg/日の投与においても影響は認められていないということでございますので、不確実係数は適用せず、セレンのTDIを4.0 μg/kg体重/日と設定しているところでございます。

以上がセレンの評価の概要でございますが、この知見の妥当性と不確実係数の適用について御審議を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。ただいま説明がございましたように、セレンにつきましてもは必須元素ということでございます。ヒトでの高用量に曝露された地域の臨床的な情報があるということで、ただいま説明がありましたような米国でのデータに基づいて、TDIを4.0 μg/kg体重/日というようなことで事務局から提案がございました。

本評価案につきましてもは、御意見をいただきたいと思います。圓藤先生、いかがでしょうか。

○圓藤専門委員 この体重は向こうの方が計算した体重ですか。

○長谷川座長 この60 kgはこちらで計算したところです。

○圓藤専門委員 これはWHOがやっているから違いますね。

○前田評価調整官 資料の26ページの一番下から27ページの一番上ですが、NOAELが4ということについては、WHOが27ページの3行目にございますが、0.24 mgから4 μgで

すので、60 kg で WHO が算定しています。

○長谷川座長 どうぞ。

○小泉委員長 この平均摂取量というのが正規分布していない場合であれば、中央値とか幾何平均値をとらないと、かなりずれませんか。日本人の場合は体重 53kg ですか。

○前田評価調整官 水道水で換算するときは 50 kg を使っております。

○小泉委員長 一般には今まで 50kg を使っていますけれども、今の体重平均はたしか 53kg ですが、その辺はいかがでしょうか。

○広瀬専門委員 今の小泉委員長の体重に関しては NOAEL を出すときの体重なので、論文の体重に近い値をとった方がいい。これをもう一回、飲料水とか濃度に戻すときは 50 kg を使った方がいいと思いますので、ここで NOAEL を出すときには 60kg の方がいいと思います。曝露のときの計算と基準値をつくるときの計算を分けた方がいいと思います。

1 つ質問というか、こういう疫学データで何も影響が出なかったグループの NOAEL はどこをとったらいいでしょうか。私は専門ではないので、平均値なのか中央値なのか、人によっては 95 パーセンタイルでもいいという話もある。要するに上まで大丈夫なはずですね。高い濃度まで大丈夫だと思えば、一番トップは無理にしても、90 パーセンタイルや 95 パーセンタイルも、ヒトの NOAEL ととってもいいという考え方はどこを NOAEL としたらいいのでしょうかという質問です。

○長谷川座長 それは圓藤先生への御質問でしょうか。

○圓藤専門委員 データによります。Mean と SD 値と範囲しかないとか、幾何平均値だけしかないものとか、そういうときはそれを使わざるを得ない。Mean と SD から medium を推定できるかといったら、できませんね。ですから、生データを持っているのだったら、どれでもだせませうけれども、そうでなかったら仕方がない。論文から使えるものを最大使うしかないと思います。

○広瀬専門委員 もし生データがあった場合は、どれがいいですか。

○圓藤専門委員 普通は集団ごとに relative risk みたいにだしていくではないですか。そのときに自分たちで出したのだったらどうするかと言われると、場合によっては 75 パーセンタイルを使ったり、広がり方によってさまざまです。

○青木専門委員 ただ、相互のデータを比較するときに、平均値の比較でないと厳しいはず。この場合、日本人という集団と、私の理解で言えば、仮にアメリカのデータであったとしても、それは相互に意味があるデータとして比較するには、平均値でないとだめではないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 NOAEL を設定するときの値はどこかと。

○圓藤専門委員 どれが一番最適かですね。

○長谷川座長 曝露の状況がおおむね把握できていて、そのグループで有害影響が出ていないというときに、その NOAEL はどういうふうにして決めたらいいのでしょうかという質問ですね。

- 広瀬専門委員 単純に考えると、検出最高濃度も NOAEL と言えると思います。
- 青木専門委員 それはそのとおりです。
- 圓藤専門委員 ただ、どうしても外れ値が出るので、大体 95 パーセントイルが最上限でしょうね。
- 広瀬専門委員 もしデータがあれば、この集団の NOAEL は平均+2SD が NOAEL という考え方もできるのかなと思ったんです。
- 圓藤専門委員 正規分布していれば。
- 広瀬専門委員 それはもちろんです。
- 長谷川座長 いずれにしても、ここでは平均値をとって、不確実係数は適用しないという事務局からの提案です。これは実際に日本での水道水のガイドライン及び WHO でのガイドラインもこういう方法で適用しているというところですが、よろしいでしょうか。
- 中室専門委員 このバックデータは詳しくは分からないのですが、ここに出てきたアメリカのセレン量の多い地域での調査のようですが、食べ物由来、飲料水由来、いろいろな摂取経路があると思いますが、ここでの摂取経路はどのようになっているのでしょうか。食べ物の場合は有機セレンがほとんどですから、有機セレンの評価がどうなのかというのが気になりました。一般に飲料水の汚染や水中のセレンは無機系のセレンだと言われているわけですが、食物も摂取対象になればほとんど有機系セレンだろうと推定されます。そのため、影響がなかったというのは、食品、飲料水などの摂取によるセレンの影響と考えていいのですね。
- 長谷川座長 今の御質問に何かお答えできる状況はございますか。
- 前田評価調整官 資料につきましては文献集の中で申し上げますと、セレンの文献集の中の 777 ページに Table 2 がございます。その左下の intake all subjects で 142 人に対してインテーク。これは  $\mu\text{mol}$  の単位でございますが、平均値が 3.04、ただし中央値が 2.49、幅が 0.86~9.20 となっております。この 9.20  $\mu\text{mol}$  というのは先ほどの評価書(案)に出してございました 0.724 mg Se。この平均値の大体 6 割くらいが SD ということでございます。
- です、ここで 0.24 mg というのは平均値で出してございますが、SD 値としましては 6 掛けくらいでございますので、0.14 くらいが 1SD ということになりますので、0.24 に 2SD を出しますと 0.14×2 ですから 0.28 を足しますと 0.52 くらいが +2SD でございますので、今回の最大摂取量 0.724 はそれを超えているものということになります。資料の根拠としてはこうでございます。ただ、この intake については、この論文の中に記載されているところではありますが、セレンとしてということで、ここで記載がされているところがございます。
- 中室専門委員 total セレンですね。多分食べた食事中 total セレンを計っているんですね。
- 青木専門委員 いわゆる陰膳方式ですから、一番しっかりしている値ではないかと思

ます。

○中室専門委員 データのことではなくて、中身の化学形態を問題にしています。

○長谷川座長 有機セレンなのか無機セレンなのか。

○青木専門委員 食物も含めていますから、有機の部分はそれなりにあると思います。

○長谷川座長 ものとしては有機セレンの方が、もし毒性があるとしても低いはずだという前提での御質問だと思います。

○中室専門委員 記載のときに、その辺を触れるようにすればどうかという気もします。有機セレンが多いので、毒性の点では無機よりも有機セレンは一般に低いと思います。毒性評価の根拠としてそういうデータを使っているわけですから、数値化の根拠はあくまでトータルセレンで評価していることが重要だと思います。

○長谷川座長 おっしゃることはよく分かりますが、その根拠が有機セレンが少なくとも相当量含まれているということになると、無機セレンの NOAEL ではないと。飲料水中に有機セレンはほぼないという想定になるので。

○圓藤専門委員 無機セレンとして書くのですか。

○中室専門委員 計っているのは、無機セレンとしてしか計っていません。

○長谷川座長 書きぶりはもちろんセレンとしてですが、基本的には無機セレンを想定しているんですね。あえて書いていないですが。

○青木専門委員 可溶性セレンは食物中の有機セレンよりも毒性が強いという過程の下にと書いていただいているので、今のお話はそのとおりですね。

○長谷川座長 事務局に質問ですが、これから出てくる金属もヒトのデータを中心として評価しているわけで、その曝露形態は有機的なものになるのでしょうか。

○林課長補佐 その辺りは採用している知見によっても異なってくると思いますが、この後に来るマンガンについては食事からのデータになりますし、バリウムについては飲料水でございます。フッ素についても飲料水のデータになりますので、物質によってはその辺りが異なってくるところでございます。

先ほどのお話でございますが、日本の厚生労働省における水質基準の見直しの際の書きぶりとしたしましては、31 ページを御覧いただければと思いますけれども、今回と同じ知見を用いているのですが、「ヒトの NOAEL は、飲用水中の可溶セレンが食物中の有機化合物セレンより有毒であると仮定し、約  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と推定される」という記載がされているところでございます。以上でございます。

○圓藤専門委員 セレン不足でミトコンドリア心筋症と書いてありますが、この治療は無機セレンを投与していますか。それとも何か有機セレンで投与するのですか。

○中室専門委員 文献情報の範囲では、欠乏症にならないように輸液の患者さんには無機セレンを添加しているようです。

○圓藤専門委員 では、無機セレンでいいわけですね。

○長谷川座長 質問ですが、今、事務局から説明がありました 31 ページの 4～5 行目「可

溶セレンが植物中の有機化合物セレンより有毒であると仮定し、約4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日」ということですが、仮定するのはいいのですが、どう仮定して、どこからこの数字が来たかというのは何らかの方法で分かるのでしょうか。

○前田評価調整官 29ページの28行目からございますWHOの提出ガイドラインも同様の記載がございまして、セレンとして見られるものは無機セレン、有機セレンと両方あるのですが、ワーストケースとして無機セレンの方が毒性は強い。そうすると有機も無機も含めて曝露評価対象物にして、毒性については無機の毒性を参照するために、有機であっても無機と置き換えて4  $\mu\text{g}$ の中に入れるということだと理解します。

○長谷川座長 先ほど中室専門委員からの質問で、一日平均0.24 mgを摂取しているとしたときに、例えば0.24でも幾つでもいいのですが、それが食品からの摂取としたときに、それは有機と無機と両方を含んでいるわけで、今はそれが全部無機という前提での計算になっているということではないかと。そのところをクリアーにしておかないと、弱い方の摂取で強い方を決めていくみたいな感じになりかねないかなと思います。

○前田評価調整官 そういたしますと、WHOの仮定と同じような記述を33ページの食品健康影響評価の中に書き込むという形でよろしいでしょうか。

○長谷川座長 それでよろしいですか。矛盾のないようによろしくお願いします。セレンの方はよろしいですか。

○圓藤専門委員 無機セレンに関する毒性実験のデータはないということを書いておなくてもいいのですか。結局、セレン量としてはすべてを無機セレン摂取によるものとして考えるわけですね。本来ならば別で、どのくらいの比率でというのを考えないといけないのだけれども、有機セレンに対する毒性試験データがないので、無機セレンについてのデータを使うということですね。本来は毒性が低いというデータもないですね。あるんですか。

○前田評価調整官 ヒトの方は有機か無機か分からなくて、動物の方は無機の毒性データがあるという状況であります。

○圓藤専門委員 それをもって考えざるを得ないみたいに一言入れておいたらどうですか。

○青木専門委員 栄養の方でセレノシステインの投与実験とかはないですか。ある投与量で少なくとも影響がなかったというような書き方ができるかもしれないけれども、言った後に申し訳ないですが、いまひとつ自信がないです。

○圓藤専門委員 不足させると病気になるというのはあるけれども。

○青木専門委員 不足の方はあります。

○林課長補佐 事務局から少し補足をさせていただきます。評価書(案)中には23ページの「e. 発生毒性試験(アカゲザル)」の試験におきまして、L-セレノメチオニンに関するデータはございました。

○坂本評価課長 あと18ページでは、神経毒性でカニクイザルで30日間L-セレノメチオニン、10ページの30日間亜急性のマウスのセレノシステインとか、体系にはなっていないとか、とにかくあるデータを集めたというのが正確というか、正しいところだと

思います。そういう状況でございます。

○圓藤専門委員 それから比較は可能ですか。

○中室専門委員 長期毒性とかはやっていても少ないと思いますが、急性毒性の LD<sub>50</sub> で比べる分にはかなりあります。これらが毒性比較のベースにもなっているとは思いますが、一般的にかなり弱いです。セレン化水素は毒性が強いですが、特にメチル化セレン化合物であるジメチルセレンとかトリメチルセレノニウムになると、毒性が弱くなります。

○青木専門委員 今、御指摘があったかもしれないですけども、9 ページの急性毒性試験のところで、亜セレン酸ナトリウムの LD<sub>50</sub> でどうこうというのはなかなか難しいかと思いますが、亜セレン酸ナトリウムが 4.8~7.0 で、L-セレノシステインが 35.9 ですから、例えばヒ素の場合は 100 倍くらいの違いがありますけれども、違うと言ってもそこまでは差はないということだと思います。

ですから、この程度の差をどう考えるかになるのかもしれないですけども、この LD<sub>50</sub> のデータを受け入れるならば、亜セレン酸から見たときに驚くほどの違いはないというのが重要だと思うので、清涼飲料水から来たものが全部無機と考えても、著しい間違いはしていないと思います。

○圓藤専門委員 一くらいですね。

○長谷川座長 いろいろ提案がございませうございますが、ヒトが摂取したときの状況のセレンのどういう形態がどういう比率かという情報は全くないわけですね。

○青木専門委員 測定法からすると、まず分からない。

○長谷川座長 そこから来た数値を使えるのかどうかという話になりませんか。

○青木専門委員 セレノシステインが有機セレン化合物のすべてを代表しているかどうかという問題はありますが、ヒ素の毒性をトータルヒ素で評価するよりは、こちらの方は妥当性があるかだと思います。

○長谷川座長 今の御発言は、例えば根拠となる NOAEL を 0.24 mg/kg 体重/日としたときに、それを幾らか modify して、具体的には例えば不確実係数を適用してという話になるわけですか。

○青木専門委員 不確実係数が適用しにくいのではないかと思います。TDI は 4 分の 1 が WHO の推奨値になっていますね。乗したら TDI という推奨値が 2 倍になることになってしまいます。それでも決めるという考え方もあるかもしれませんが、いささか整合性を欠くかなという気もいたします。

○圓藤専門委員 この論文の著者は maximum dose で安全と言っているんですね。それを WHO は加工しているんですね。著者を信じていない。

○前田評価調整官 ですから、WHO の評価というのは、マキシマムが 0.72 で、その平均が 0.24 だと。ですから、実質この 0.24 という数字を出したときに、安全係数 3 で割っているのと同じ形にはなっているのかなと。この 142 名の方で特に有害影響がなかったということでございます。

○長谷川座長 それでは、今日の予定は5時までですので、ここで4時10分まで休憩にしたいと思います。4時10分開始ということでお願いいたします。

(休 憩)

○長谷川座長 ただいまセレンの問題につきまして、たくさんのディスカッションがございましたが、事務局の方でもう少し、食事からの摂取の状況等の資料を収集して整理してくださるということでございますので、これは結論的な部分については次回の部会に持ち越しをしたいと思います。そういうことでございますが、本日ディスカッションにあったこと以外の部分につきましても御意見がございましたら、事務局あてにお願いをしたいと思います。

続きまして、清涼飲料水評価書(案)マンガンに移りたいと思います。では、よろしくお願いします。

○林課長補佐 それでは、マンガンの評価書(案)の概要を御説明申し上げます。マンガンにつきましても昨日までに先生方からいただいた御意見について、評価書(案)に反映させていただいております。なお、評価書につきましては、先生方に一度御覧いただいておりますので、資料4の29ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」を用いまして、概要の方を御説明申し上げたいと思います。

29ページの10行目でございます。マンガンは必須元素である。ほとんどの食物にはマンガンが含有されているので、ヒトのマンガン不足はまれにしか起こり得ない。

14行目。マンガンは消化管から吸収されるが、幼若動物や乳児で吸収率が高い可能性がある。

16行目。乳児や幼若動物では、マンガンは脳の特定領域に特異的に蓄積する。

ヒトに関する知見でございますが、マンガンが神経毒性を持つことが吸入経路や職業曝露による知見でよく知られているところでございますが、経口曝露された成人に関する疫学研究もございまして、最近の研究では、井戸水を通してマンガンに経口曝露された児童において、神経系の障害が報告されているという知見がございます。

30ページの7行目。発がん性につきましては、マンガンのヒトへの発がん性を示す証拠は得られていない。IARCはマンガンの発がん性を評価しておらず、EPAはマンガンについて、ヒトへの発がん性について分類できないとしている。

また、遺伝毒性につきましては、陽性という結果が得られているところでございますが、観察された遺伝毒性の要因としては、DNA合成酵素などの細胞複製に関与する酵素類の活性に対するマンガンイオンの影響で間接的に生じた可能性が高いと考えられることから、閾値が存在すると判断される。

以上のことから、マンガンについては、非発がん毒性に関するTDIを算出することが適切であると判断された。

マンガンの必要摂取量につきましては、種差が非常に大きいため、動物の知見もごさいますけれども、ヒトのデータを用いてデータを行っております。ヒトの知見につきましては、評価書（案）の 20 ページから「（3）ヒトへの影響」がございますが、その中で評価に用いた知見といたしましては、30 ページの 22 行目にごさいますように、IOM（米国医学研究所）がさまざまな文献レビューを基にし、食生活調査で特定したマンガン摂取量の上限值 11 mg/日を成人の NOAEL とみなし、これを耐容上限量としている。この値を基に、本評価におきましても、成人の体重を 60 kg として、マンガンの NOAEL を 0.18 mg/kg 体重/日とすることは妥当であると考えられた。また、この NOAEL から TDI を求める際の不確実係数としては、食物と水とでマンガン吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加すること、新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門を非常に簡単に通過するという証拠が幾つかあることを考慮した 3 が妥当であると考えられた。

したがって、NOAEL の 0.18 mg/kg 体重/日に不確実係数 3 を適用し、マンガンの TDI を 0.06 mg/kg 体重/日と算出したところがございます。

なお、参考の情報といたしましては、評価書（案）の 21 ページを御覧いただければと思います。7 行目におきまして、我が国では「日本人の食事摂取基準（2010 年版）」におきまして、マンガンの目安量を成人男性で 4.0 mg/日、成人女性で 3.5 mg/日、成人の耐容上限量を 11 mg/日に設定しているという情報がございますので、御参考までに併せて御説明を申し上げます。

以上、マンガンの評価書（案）の概要でございますが、評価に用いる知見の妥当性や不確実係数の妥当性について御審議くださいますようお願い申し上げます。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。それでは、マンガンについて御審議をお願いしたいと思いますが、マンガンにつきましても発がん性については評価をされていないところがございます。動物実験よりもヒトでのデータがある程度以上あるということ。実際には IOM でのレビューに基づいた NOAEL から TDI を計算するというような方法をとっているところがございます。最終的には不確実係数 3 を適用して 0.06 mg/kg 体重/日を提案しているということでございます。

それでは、御発言をよろしく申し上げます。どうぞ。

○圓藤専門委員 NOAEL の 0.18 に不確実係数 3 を適用し、というのがありますが、ヒトにおいて NOAEL をそのまま大人は 1 にして、乳幼児においては 10 という数値で二本立てにした方がよくないですか。

○長谷川座長 ただいまの御質問は、10 というのは何が 10 ですか。

○圓藤専門委員 乳幼児については NOAEL の数値の 10 分の 1 にする。

○長谷川座長 乳幼児については不確実係数を 10 にすると。成人に対しては不確実係数を用いないということですか。

○圓藤専門委員 1としてやってもいいのではないかと思ったんです。

○長谷川座長 そういう御意見でございますが、いかがでしょうか。今まで対象を成人と乳幼児と分けている例はございましたでしょうか。

○圓藤専門委員 妊婦くらいですね。

○前田評価調整官 まだワーキンググループの評価の段階でございますけれども、鉛につきましては血中の濃度ということで、ハイリスクグループとそれ以外という形では分けて評価を継続していただいているケースはございます。

○長谷川座長 評価が分かれているのは分かるのですが、最終的な基準値も二段にしているという意味ですか。

○前田評価調整官 今の話はまだ評価の中身ということでございます。基準値のところでは対乳幼児と胎児とで分けてリスク管理をしているというケースについては特に情報はございませんで、一緒の値ということでございます。

○長谷川座長 その値は厳しい方の値という意味ですね。

○前田評価調整官 いろいろなリスク評価の結果を踏まえて算定されています。ただ、鉛についてもまだ評価途中でございますので、その鉛の結果に基づいた現在の評価に基づくリスクの評価結果通知にしてございませぬので、リスク評価結果を通知している中で言えば、2つのハイリスク集団とそれ以外の集団を分けているのではないというところでございます。ですから、リスク管理も一本立ててやっていらっしゃるということでございます。

○圓藤専門委員 もしこの書き方をするのだったら、個人差を乳幼児にも入れるとしたら、3という数値が妥当かと言われると、多分イエスと言えらるかどうかは難しいと思います。個人差は10というのが基本。

○長谷川座長 ここで書かれている不確実係数を追加する理由というのは、実際にはEPAですか。

○林課長補佐 この知見についてはWHOの知見を参考に不確実係数3を採用しております。

○長谷川座長 WHOの記載の中身を少しかみ砕いて書いてあるということですね。

○林課長補佐 そうです。WHOの方では不確実係数3の理由といたしましては、水からの生物学的利用率が高いことを見込んでというような記載になっておりますので、これですと非常に抽象的でございますので、本評価書(案)にはより具体的に記載したところでございます。

○長谷川座長 論点は2点あると思います。一般の人と乳幼児に対するTDIを別々に提案するという点ですが、これについては先ほど事務局の方から、鉛についても二本立てで提案をする方向で今、動いていると。鉛の場合は特に知能指数とか神経症状が小さい子どもでは、すぐクリアーに表れるという特徴があると思います。

マンガンについては、結果としてはこういう記載になるそうなのですが、一般的な情報の整理の中では、ここを読んだだけでは必ずしもクリアーではないのですが、情報整理があると考えていいのでしょうか。10歳の子ども142人という情報が少しありますけれども。

○圓藤専門委員 7ページを読むと、新生児においては吸収されたマンガンは血液脳関門を容易に通過するとか、消化管から容易にマンガンを吸収し、しかも排泄しにくいと書いてあります。これによると神経毒性があるのは明白なので、そういう意味で言ったら、かなり危険は大きいのではないかと考えられます。

○長谷川座長 それを受けての30ページの記載の中身が正しいと。その中身を読む限り、3ではとても。

○圓藤専門委員 それをもし加味するのだったら、10にせざるを得ないと思います。それでは厳し過ぎると考えられるので、これは特定のいわゆるハイリスク集団ですね。そこだけハイリスク集団については幾つというのはどうかと思ったんです。

○長谷川座長 今の事務局の最初のお返事は、分けてTDIの値を提案することについては、特に問題はないと。

○前田評価調整官 評価結果を通知するという段階での前例がないというだけでございますが、確かに今、圓藤専門委員がおっしゃるような形での評価結果を返すということは、可能ではございます。

○長谷川座長 検討対象は清涼飲料水ということで、それをどの程度前提にするべきかはよく分からないのですが、一般の水道水であれば、なかなか難しい話だろうなど。清涼飲料水である程度条件を付けてお答えをする形がとれるのであれば、可能なのかなという感じはします。

ほかの委員はいかがですか。

○中室専門委員 これは水道法で硝酸、亜硝酸の合計量が乳幼児に対する影響のデータからのみで評価されているはずですが。このようなケースがあるので、今の議論も同じようにやるのか、新たに弱者だけ別枠で決めるべきなのか。今後の方針ですけれども、水道法と清涼飲料水は少し違いますが、非常に類似している部分だとは思いますが。硝酸、亜硝酸の合計量は30 ppmの飲料水で乳幼児にメトヘモグロビン血症を起こします。毒性出現量にもものすごく近いけれども、基準値を10 mg/Lにしています。乳幼児は硝酸・亜硝酸に対して特異的に感受性が高いです。

○圓藤専門委員 3にした根拠は何ですか。

○前田評価調整官 WHOの準拠ということで、恐らく個体差10の1/2乗くらいでとったのかとは推定できますが、28ページの上のWHOの表22の3の根拠で、水からの生物学的利用率が高いことを見込んでということございまして、先ほども座長が示されたような形で、26ページにも同様の記載がされているところでございます。

○圓藤専門委員 WHOは子どもの毒性を考えて、3にしているということですか。2008年といたら、そういうことですか。

○林課長補佐 WHOの記載につきましては、評価書(案)の26ページを御覧いただければと思います。WHOの記載内容といたしましては、26ページの10行目にございますように、「マンガンは水からの生物学的利用率が高いことを見込んだ」ということのみで記載でござ

ざいますので、乳幼児については特にここには記載されていないという状況でございます。  
○広瀬専門委員 EPAの評価を見ると、少なくともEPAは要らないというあれで、それは疫学データが十分にそろっているということでもって、高感受性としても、ある程度ターゲットに入っているという解釈をしているのだと感じます。追加に3を付けるというのはEPAもrecommendationにありまして、それは飲料水経路でやる場合には利用率が変わるから、要するに曝露もある程度加味して有意差が付いていたという位置づけのようなので、曝露のことについては水道法だとすれば、厚生労働省がそこにファクターを加味するかどうか考えればいいと思うので、EPAの評価からすると、それほど必要ない。

○圓藤専門委員 乳幼児については。

○広瀬専門委員 大規模な疫学データの中から入っているという位置づけをとっているのだと思います。

○圓藤専門委員 それだったら、書かなくていいですね。

○広瀬専門委員 「容易に」という表現は気になりました。

○圓藤専門委員 WHOの書き方にしておく方が良いのではないのでしょうか。

○広瀬専門委員 「非常に簡単に」というのはちょっと。見たところ、動物は4倍くらい高いというデータはあるのですけれども、ヒトにはない。

○長谷川座長 今の御発言をベースにすると、IOMはさまざまな文献データを基にというところの説明をもう少ししっかりと書かないと。下の方の説明はあくまでも生物学的云々の説明を分かりやすくしただけのことなので、それをここでは採用しないということであればカットして、そうすると不確実係数は使わないという意味ですね。使う必要がないことを多くの文献データのレビューのところの中身を膨らませて書かないと、単にどこかでレビューをしたから、そのまま無条件で使いますよという書きぶりには具合が悪いかなど。乳幼児と書いていいのかどうかよく分かりませんが、幅広い情報の中身を少し書く形で、不確実係数は使わないでやるということになるかと思いますが、そういうことでよろしいでしょうか。

○前田評価調整官 先ほど広瀬先生からもお話がございましたEPAの不確実係数を1にしている理由として、27ページの6～13行目にかけて4つの理由について記載がされてございます。1点目が食物と水でマンガンの吸収率に差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加するということ。生涯摂取をした場合に、有害影響の可能性が提唱される。それは2 mgの場合です。母乳よりかなり高マンガン濃度に調整された調合乳を与えられた乳児に懸念が見られる。新生児は消化管から非常に簡単にマンガンを吸収し、吸収したマンガンは排泄しにくく、逆に血液脳関門も非常に簡単に通過するという証拠が幾つかあるが、これらは調合乳中のマンガンはイオン型も物理的状态も母乳とは異なっているところに関係している。

こういった4つの理由がEPAの方では採択されてございまして、修正係数としては1ということで、不確実係数を採用されているという理屈が記載されてございますので、そこ

をこの食品健康影響評価に引用するという形で不確実係数を1という御意見でよろしいかどうかを確認できればと思います。

○長谷川座長 不確実係数3を使う理由になっている中身が概ねここに記載されていることになると思います。

○圓藤専門委員 そして、3としていると書くのですかね。その案を妥当と考えると。

○長谷川座長 それでよろしければ。実際にこの中身がUF3に相当するかというのは、必ずしも理解できないところがあって、個々のことについては、とりあえずは分かりますけれども、UF3が適切かどうかの理由がどうかというのは、私にはよく分からないところもあります。ほかの専門委員の先生はいかがでしょう。

○圓藤専門委員 日本人のマンガン摂取量は、大体幾つくらいになっていましたか。

○林課長補佐 先ほど私の説明の方から御紹介させていただきましたが、評価書の21ページのマンガンの目安量が7行目から記載がございます。成人男性で4.0 mg/日、成人女性で3.5 mg/日でございます。この値につきましては、日本人の陰膳等のデータによって、その平均値が3.7 mg/日でございますので、この値を代表値といたしまして、成人男性で4、成人女性で3.5と設定したということのようでございます。

○圓藤専門委員 11というのは一緒ですね。ありがとうございます。

○長谷川座長 話が見えなくなっているのですが、圓藤先生のUFについてのご意見はいかがですか。

○圓藤専門委員 マンガンはそんなに切り捨てをする必要がないような気がしています。

○長谷川座長 3にする理由のところ、先ほど事務局の方でお話をされた部分がかかなり反映されております。言葉もそのまま使っていますので、中身の強さが実はよく分からない。それを見にいくなると、なかなか大変にはなるとは思いますけれども。

○圓藤専門委員 もしこの数値でやると、普通の人々の平均摂取量より低くなるのですね。そういうのが必要ですかと思うんです。しかも必須元素であるし、これはなくてもいいのではないかと思います。そうすると、体重50として8 mgです。ただ、水道水とか、清涼飲料水は3でやると。

○広瀬専門委員 それはリスク管理側が決めればよいと思います。

○圓藤専門委員 でも、TDIですから。

○広瀬専門委員 私は、TDIとしては要らないのではないかと思います。

○圓藤専門委員 私もそう思います。TDIとしては要らない。

○広瀬専門委員 3も要らないのではないかと。理由としては、EPAの理由の一番上だけ。27ページの1～5行目だけを書いて、不確実係数は1としたということではないかと思えます。

○圓藤専門委員 逆にここに日本人の目安がこのくらいであると。それと合わせたら、要らないと書いていいのかなと思ったのですけれども、いけませんか。

○長谷川座長 EPAのですか。

○圓藤専門委員 生物学的何とか量。1番目ですね。

○長谷川座長 今の1番目というのは。

○圓藤専門委員 もし3を付けるのだったら、向こうのやり方ですけれども、EPAのように要らないと言ったものですね。私もそれでいいと思います。名前は忘れましたが、理由が書いてありましたね。

○前田評価調整官 27ページの2～5行目の2つ目の星のところはEPAの不確実係数を1にしている理由でございまして、大規模母集団による情報を基にして決めているということと、生理機能が損なわれない限り、食物中のマンガン量の変動しても体内負荷は一定に保たれる。ヒトは効率的にマンガンの恒常性維持を行う。その母集団のさまざまな断面で慢性NOAELを提供する情報にマンガンの必須性も加味して、不確実係数は1というのが1としている理由でございまして。

○圓藤専門委員 日本人の摂取量から考えて、不確実係数は1でいいのですね。

○坂本評価課長 先ほどの広瀬先生からの御指摘ですが、このものが清涼飲料水評価書になりますので、水系での曝露経路でのリスク評価をしたという形になります。そうなりますと、先ほどの27ページの6行目からのところも、海外の方でも「飲料水中または土壌中」、ちょっと土壌中というのは分かりにくいところがあるんですが、そちらも方も少し勘案した形で、管理の方だということで食品健康影響評価を返せるかということも、WHOのもの踏まえて少し検討しておく必要があるかと思っております。

○圓藤専門委員 このTDIになると、清涼飲料水としてのTDIということですか。

○坂本評価課長 一般的にはTDIはその物質になるのですが、今、集めている情報ですと、海外の方でこういうことを言っているのを食品安全委員会としてはどう評価したかというまとめ方をきっちり示す必要があるのではないかと。そうしませんと、受け取った管理側もこちらが何を言っているか理解しないままだと、先ほど御指摘がありましたように、そのTDIはあまねく一般的に適用されるものというのが一般的な概念ですので、水の場合は別だということであれば、そこは別に何らかのそういう評価をしたというインフォメーションを出さないと不正確になるのではないかと、ところが気になる点でございまして。

○圓藤専門委員 私などが考えるのは、清涼飲料水としてどれだけ上乗せができるかという考え方になってしまうんです。TDIとしては、日本人の普通に摂っている量を超えたものについて、どのくらいという書き方になのかと思ったんです。それとも、このTDIすべてを清涼飲料水からとるとして計算をするわけですか。

○坂本評価課長 恐らく今まで食品からの摂取と水からの摂取で違っていた例というのがあまりなくて、これが初めてに近い例になるのではないかと思いますので、より慎重に結果の出し方のところを考えておく必要があるのではないかと、ということを申し上げただけでございまして。

○圓藤専門委員 汚染物質は概してこういうことが必須であるから、当然これは起こりますね。EPAと同じように条件づけが私はいいいと思います。TDIとしては幾つ。ただ、適用す

るときは3を付ける。

○広瀬専門委員 EPAのメッセージはリスク管理に向けて、飲料水でregulationをする場合は3を加えた方がいいというrecommendationをEPAの評価ではして、WHOの場合は最初から飲料水ありきで評価書が成り立っている、最初から3を入れたのだと思います。

○圓藤専門委員 そういう書き方になるんでしょうね。

○長谷川座長 そういう見解になっていますが、いかがですか。

○圓藤専門委員 ただ、乳幼児についてはリスクのマークをもう一つ入れておいてもいいのかなとは思いますが。乳幼児特有の飲料水があるかどうかは分かりませんが。

○青木専門委員 ただ、仮に乳児と考えたときに、体重当たりの水の摂取量が変わってきますから、そこまで考えないと論理が完結しないと思います。体重当たりの水の摂取量は乳幼児の方が成人よりも高いですから、そこが変わってきますので、この考え方から言うと、量をより低く認めることになってくるので、更に厳しくしなくては行けないかと思えます。

○長谷川座長 この部分も非常に難しい局面に入ってしまった、乳幼児だと体重当たりの摂取量がというお話もありますが、しかしながら、どんどん大きくなり、体重の違いも相当激しいわけで、全然別の話ですけれども、ラットの実験でもスタートしたときにはすごく小さいのですが、最初の1週間とか10日でもものすごく大きくなって、その期間の感受性はすごく高いです。むしろ1ヶ月よりも3ヶ月の試験の方が毒性は下がってしまうというケースもあるわけです。そういうことをあまり考えると対応が非常に難しくなってしまうのですが、ある程度合意できるような書きぶりには、少し時間が必要かなということ、これも次回までに意見交換をできる限りするという方向でお願いしたいと思います。

頑張ります、あとバリウムとフッ素の2つがあります。一応行きたいと思っておりますので、お願いします。

○林課長補佐 それでは、資料5を用いまして、バリウムの評価の概要を説明申し上げます。バリウムにつきましても、昨日までに先生方からいただいた御意見については反映させていただいているものでございますので、22ページからの「Ⅲ. 食品健康影響評価」を用いまして、評価の概要を御説明申し上げます。

8行目でございます。バリウムは実験動物に対して腎毒性を示す。また、血圧への影響が報告されている。ヒトではバリウムによる腎への影響に関する報告はなく、心血管系への影響については、疫学研究、臨床研究が行われているという状況でございます。発がん性については、ヒト及び実験動物で発がん性を示唆する証拠は得られておらず、IARCにおいては発がん性の評価をしておりません。EPAについては、ヒトに対する発がん性の可能性は高くないとしております。遺伝毒性につきましても、バリウムに遺伝毒性はないものと考えられる。

したがって、バリウムについては非発がん毒性に関するTDIを設定することが適切

であると判断しております。

これまでの物質と同様に、動物の知見は数々ございますけれども、ヒトの知見がございましたので、ヒトの知見を用いて評価を行っております。バリウムのヒト健康影響につきましては18行目でございますように、イリノイ州の高バリウム濃度の水を飲用する地域住民を対象とした疫学研究が実施されており、飲料水平均濃度が0.1 mg/L (0.0029 mg/kg 体重/日)の地域の成人と飲料水濃度7.3 mg/L (0.21 mg/kg 体重/日)の地域の成人について調査を行ったところ、両者に有意差は認められなかったという知見が一つございました。

また、健常男性を対象に行った臨床研究では、蒸留水、バリウム濃度0.11 mg/kg 体重/日の水を4週間、更にバリウム濃度10 ppm (0.21mg/kg 体重/日)の水を4週間、毎日飲用させて血圧を調べた結果、いずれの投与期間でも変化は認められず、心電図の変化や不整脈等も認められなかったという知見がございました。

この臨床研究のデータとイリノイ州での疫学研究のデータは、いずれも0.21 mg/kg 体重/日で影響が認められなかったということから、データは限られているところではございますけれども、バリウムのヒトの健康に対するNOAELを0.21 mg/kg 体重/日とみなすことができると考えられる。このNOAELに不確実係数は個体差10を適用して、バリウムのTDIを20 μg/kg 体重/日と算出したところでございます。

バリウムにつきましても、評価に用いました知見と不確実係数の妥当性について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。バリウムにつきましても発がん性の評価はしていないということ。動物実験よりもヒトでの疫学データがあるということで、その疫学データに基づいて、有害影響としては心血管系、血圧、心臓、腎臓病の関係との関連性について解析されているようですが、そういう情報に基づいてNOAELを0.21 mg/kg 体重/日として、これはヒトのデータということで個体差10を使い、TDIは20 μg/kg 体重/日と提案をされているところでございます。

それでは、コメントをお願いいたします。いかがでしょうか。

○圓藤専門委員 これは不確実係数10ですか。WHOが10にしているのですけれども、これは一緒に出すと、すごくとんちんかんになりそうで、別個にした方がいいのではないですか。

○青木専門委員 ただ、考え方の整理として、対象になった疫学が健常な男子であり、しかも数が11人ということで、疫学というよりもむしろこれは臨床研究のデータを持っているわけですね。そうしたら疫学ではないから10くらいとらないといけないとは思いますが、いかがでしょうか。11人はデータとして不足であるということを書いてしまえば、それですべて終わってしまいますが、少なくとも、これを採用するという以上、とりあえず10というのが妥当かどうかという結論は申しませんが、1つの考え方であると思います。

○長谷川座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。

○熊谷委員 表 16 で用いているのは、一番下の行ではないですか。今、先生がおっしゃったのは、下から 2 行目ではないですか。

○青木専門委員 今、間違っていましたか。0.21 を NOAEL とみなして、10 を適用しているわけですね。

○林課長補佐 今回、22 ページの食品健康影響評価で、事務局案として NOAEL の根拠としている知見は 2 つございます。1 つが 18 行目から記載がございますイリノイ州の高バリウム濃度の水を引用する地域住民を対象とした疫学研究。これは WHO が用いている試験になります。もう一つが 11 人の健常男性を対象に行った臨床研究で、先ほど青木先生がおっしゃったものでございます。

○青木専門委員 失礼しました。

○長谷川座長 こういう場合は、個体差として 10 を使うのが今までの経緯だと思います。

○広瀬専門委員 多分 1 つは、例数の少ないボランティアの場合は、今まで大体 10 を乗しているし、もう一つは大規模ではあるんですけども、前向きの場合は測定したデータで出てくるのですが、後ろ向きの疫学研究なので、曝露の信頼性とかそういう点では、疫学データの信頼性の質なので、私は専門外なので難しいです。

○青木専門委員 いわゆるコホート研究ではないわけですね。

○広瀬専門委員 そうですね。

○長谷川座長 ほかに御意見はございませんでしょうか。もしよろしければ、バリウムにつきましては個体差 10 で、TDI は  $20 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということにしたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、最後でございますが、フッ素の審議に入りたいと思います。事務局、よろしくをお願いします。

○林課長補佐 資料 6 を用いまして、フッ素の評価の概要を御説明申し上げます。フッ素の評価書（案）につきましても、昨日までに先生方からいただいた御意見を反映したものを本日の評価書（案）としてお示ししているところでございます。したがって、フッ素につきましても 37 ページ以降の「Ⅲ．食品健康影響評価」をもちいまして、評価の概要を御説明申し上げます。

2 行目でございます。フッ素は必須元素と考えられているが、必ずしも明確な根拠は示されておらず、一日最小必要量も設定されていない。飲料水中の低濃度フッ素には虫歯の予防効果があることが知られているが、斑状歯を引き起こすとか、骨への影響が認められているという報告もございます。実験動物におきましても、フッ素の生殖・発生毒性や神経系への影響が示されており、このような健康影響に関する疫学研究も行われているところでございます。

飲料水中のフッ化物の発がん性につきましては、ヒトの発がん性を示す証拠は不十分であり、実験動物における発がん性の証拠も明らかではない。IARC もグループ 3 としております。遺伝毒性につきましても、現時点では遺伝毒性はないと考えられております。した

がいまして、フッ素につきましても非発がん毒性に関する TDI を算出することが適切であると判断しているところでございます。

これまでの物質と同様に、動物の知見のデータは数々ございますけれども、ヒトのデータがございますので、ヒトのデータを用いて評価を行っているところでございます。

以下、19 行目以降につきまして、ヒトへの影響についての記載がございます。発生影響、生殖系への影響につきましては、知見が幾つか認められているところでございます。

27 行目。神経系への影響についての子どもを対象とした研究があるということで、IQ を指標としているところでございますけれども、こちらの知見につきましては、BMCL<sub>10</sub> が 1.85 ppm であったという報告がございました。

33 行目。骨への影響について中国における疫学研究に基づき、フッ素の総摂取量が 14 mg/日以上の場合、骨格への有害影響の過剰リスクが明白であり、フッ素の総摂取量が 6 mg/日の場合、骨格への影響のリスクが高まると示唆されるというデータがございました。

歯への影響につきましては、中国で行われた大規模な調査がございますし、38 ページの 1 行目、米国での 12～14 歳の子ども 5,800 人を対象とした疫学調査がございました。こちらの調査では、飲料水中フッ化物濃度 2～10 ppm で斑状歯出現に線形の用量依存性があり、0.1～1.0 ppm では影響がなかった。したがいまして、影響の出なかった濃度 1 ppm から子どもの体重 20 kg、1 日の飲料水を 1 L として計算いたしますと、飲料水からのフッ素摂取量は 0.05 mg/kg 体重/日となり、この値を NOAEL と判断しているところでございます。この値は感受性の高い子どもの集団を対象としたものでございますので、不確実係数を適用することなく、この値を耐容一日摂取量とみなすことができると考えられるところでございまして、フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定したという概要でございます。

説明は以上でございまして、評価に用いました知見の妥当性や UF の妥当性について御検討いただきますようお願い申し上げます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。フッ素につきましても今までの金属とある程度類似性がありまして、発がん性については評価できないという状況でございます。臨床的な情報に基づいて TDI の提案がなされているところでございます。

いろいろな種類の臨床的な情報がございます。その中で最終的に歯への影響ということで 1 ppm を無毒性量といたしまして、これは子どもに対する影響ということで、子どもの体重 20 kg をベースにしました 0.05 mg/kg 体重/日が TDI ということで提案をされているところでございます。

それでは、御意見、コメント等をよろしく願いいたします。

○広瀬専門委員 これに関しては高感受性群の疫学データで、この案で私は異存ありません。

○長谷川座長 圓藤先生、いかがでしょうか。

○圓藤専門委員 29 ページの 21～23 行、0.9～1.2 で経度の歯牙フッ素症を引き起こす可能性がある、有病率は 12～33%。これがさまざまな研究で確認されたということ、もしこれ

をそのまま受け入れると、これは LOAEL になってしまいます。ただ、この論文は 1942 年で大変古いです

○長谷川座長 年代の古いものについて、ある程度整理した書きぶりをしないと、なるべく新しく信頼性の高い情報を活用する方向にしないと、古い方は信頼性がよく分からないという部分があるのではないかと思います。ただ、実態としてはそういうことがあるのではないかと思います。ここでの記載はそういうことも踏まえた記載にしておかないと、圓藤先生がおっしゃったように、しっかり書いた上にさまざまな研究で確認されたとなると、もう動かしようがないという意味になってしまいますので、その辺は適切な書きぶりが必要かと思えます。

ほかに御意見はございませんでしょうか。

○青木専門委員 今の 1942 年ですと、フッ素の測定法が何か分からない。つまり今の目で見たとときに正しい測定が行われているかどうかは、いささか疑問があるところがございます。ここはそういう観点を含めて、1942 年ですと正直言ってあまりにも古いのではないかという気はいたします。

○長谷川座長 そのほかに御意見はございませんか。では、ほかの論文もそういうのがあるのかもしれないので書きぶりを注意して、NOAEL に近い、あるいは NOAEL より低いところで矛盾するような論文や書きぶりがあった場合には少し注意をして、調整をするようにしてください。

○林課長補佐 では、29 ページからの「(3) ヒトへの影響」につきましては、再度、事務局の方で知見等を確認いたしまして、次回までに内容を十分精査したいと思います。

○長谷川座長 よろしく願いいたします。本日は対象評価物質も大変多く、事前に詳細にチェックすることはとても不可能な状況でございましたので、いろいろと問題点も残る状況でございますが、今回は 2 月 21 日を予定しております。できれば委員の方からは今週中にリクエストなり提案なりをしていただいで、事務局ができる範囲でそれに対応していただく。あるいはその後、提案の文章の調整をしていただくという方向で行きたいと思えます。今回のフッ素につきましても、まだ御意見があると思えますので、後ほどコメント、御提案等をしていただきたいと思えます。

○圓藤専門委員 いつもファイルで送ってくださるんですけども、いかんせんページ数が多いもので、私はこれを移動中しか読めないものですから、80 ページの印刷はしんどいので、済みませんけれども、書類で送ってくれませんか。

○長谷川座長 そのほかに御意見、御要望等はございますでしょうか。

○圓藤専門委員 あと引用文献のところに年号だけは入れてくれませんか。

○長谷川座長 その点につきましては、私の方からもお願いしているところがございます。

それでは、本日の審議はこれにて終了したいと思います。議事の「(2) その他」ということで、事務局からお願いいたします。

○林課長補佐 特にございませんけれども、本日御審議いただいた 6 物質のうち、水銀と

バリウムの評価書（案）につきましては御了解いただいたということですので、適宜事務局の方で修正をさせていただいて、幹事会に上程をさせていただくことといたします。それ以外のホウ素、セレン、マンガン、フッ素につきましては、本日さまざまな御指摘をいただいたところでございますので、それを踏まえて事務局の方で修正をさせていただきます。また、本日いただいた御指摘以外に何か御意見がございましたら、先ほど長谷川座長がおっしゃられておりましたけれども、今週中をめどに事務局まで御意見をいただければと思います。

次回の清涼飲料水部会の会合につきましては、先ほど座長から御紹介がございましたように、2月21日月曜日の午前10時から予定しておりますので、よろしく願いいたします。

○長谷川座長 それでは、以上をもちまして「化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（第10回）」を閉会いたします。どうも遅くまでありがとうございました。