

化学物質・汚染物質専門調査会

清涼飲料水部会

第 11 回会合議事録

1. 日時 平成 23 年 2 月 21 日（月） 10:00～12:04

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（ホウ素、セレン、マンガン、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、安藤専門委員、太田専門委員、熊谷専門委員、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

5. 配布資料

資料 1 - 1 清涼飲料水評価書（案）ホウ素

資料 1 - 2 WHO の不確実係数の分割根拠（案）

資料 1 - 3 WHO、EPA で不確実係数（種差、個体差）の検討に用いた文献の要旨

資料 2 清涼飲料水評価書（案）セレン

資料 3 清涼飲料水評価書（案）マンガン

資料 4 清涼飲料水評価書（案）フッ素

参考 1 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

参考 2 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「化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（第11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7名に御出席をいただいております。また、青木専門委員、圓藤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始め、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、御出席を賜りまして、ありがとうございます。

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(ホウ素、セレン、マンガン、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」及び「(2)その他」ということでございます。

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、お手元に配付しており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。

資料1-1「清涼飲料水評価書(案)ホウ素」。

資料1-2「WHOの不確実係数の分割根拠(案)」。

資料1-3「WHO、EPAで不確実係数(種差、個体差)の検討に用いた文献の要旨」。

資料2「清涼飲料水評価書(案)セレン」。

資料3「清涼飲料水評価書(案)マンガン」。

資料4「清涼飲料水評価書(案)フッ素」。

参考1「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」。

参考2「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)」。

また、机上の青い厚いファイルでございますけれども、各物質の文献集を置かせていただいております。

配付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。配付資料の不足がありましたら、お知らせいただきたいと思っております。

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。議題「(1)清涼飲料水中の化学物質(ホウ素、セレン、マンガン、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」でございますが、本日は効率的な審議のために審議の順番をフッ素を最初にしまして、次にセレン、マンガン、ホウ素の順に一つずつ審議をしまいたいと思っております。

まずフッ素についてでございます。フッ素につきましては、前回の審議内容を踏まえまして、事務局から追加・修正案が示されておりますので、説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、資料4に基づきまして、フッ素の御説明を申し上げたいと思

ます。フッ素につきましては、先月末に行われました前回の部会におきまして、最後に審議をいただいたこともあり、あまり時間がございましたので、私の方から簡単にフッ素の評価書（案）の概要を御説明申し上げまして、その中で前回からの修正点について、簡単に御説明いたしたいと思えます。

それでは、資料4の評価書（案）を御覧ください。フッ素の概要でございますけれども、5ページを御覧いただきたいと思えます。「Ⅰ．評価対象物質の概要」に、用途、一般名、化学名等を記載してございます。本日の説明は割愛させていただきます。

6ページ「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございます。この知見の概要はこれまでのほかの物質の評価書（案）と同じように、WHOの飲料水水質ガイドライン、米国国家毒性プログラム（NTP）のレポート、EPA/IRISのリスト、ATSDR等の各国際機関の評価書等を参考にし、毒性に係る知見を整理したものでございます。

「1．毒性に関する科学的知見」の「（1）体内動態」についてでございます。吸収でございますけれども、水溶性フッ化物は経口摂取後、消化管から70～90%吸収される。フッ化ナトリウムのような溶解度が高いフッ化物はほぼ100%吸収されるというものでございます。

7ページ「②分布」でございます。吸収されたフッ化物は血液を介して運ばれる。飲料水から長期間にわたってフッ化物を摂取した場合は、血中濃度は飲料水中の濃度と同じとなるというものでございます。

8ページ「③代謝・排泄」でございます。フッ化物は尿、糞便及び汗を通じて排泄される。主な排泄経路は腎臓経由で、その排泄率は30～50mL/分であるというものでございます。フッ化物の0～90%は尿細管で再吸収されるが、尿細管内のpH、尿の流量、腎臓機能に影響を受けることが認められたという知見がございました。

24行目「（2）実験動物等への影響」でございます。

「①急性毒性試験」でございますけれども、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム及びフッ化スズのラットに対するLD₅₀はそれぞれ、31～126.3 mg F/kg 体重、75～102 mg F/kg 体重、45.7 mg F/kg 体重と報告されてございます。

34行目、フッ化ナトリウムによるラットの急性腎毒性の重篤度はラットの日齢と関連することが示唆されているという知見がございました。

9ページ「②亜急性毒性試験」でございます。亜急性毒性試験につきましては、12ページまで知見の記載がございまして、主な影響としましては、歯や骨への影響が認められているところでございます。

12ページからは、慢性毒性試験の知見をまとめさせていただいております。慢性毒性知見につきましては、15ページまで記載がございまして、亜急性毒性試験と同じように歯や骨への影響が主な影響として認められているところでございます。

15ページからは「③神経毒性試験」をまとめておりますし、18ページからも「⑤免疫毒性試験」の知見がございまして、こういった知見も認められているところでございます。

19 ページの 27 行目から「⑥生殖・発生毒性試験」がございます。生殖発生毒性試験につきましては知見が多うございまして、27 ページまで記載がございますが、フッ素においては生殖発生毒性の影響も動物では認められているところでございました。

「⑦遺伝毒性試験」につきましては、27 ページから記載がございます。遺伝毒性につきましては、表 42 と 29 ページの表 43 を御覧いただければと思います。まとめますと、フッ素は哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では弱陽性の結果が認められているところでございますが、29 ページにございます *in vivo* の DNA 損傷試験は陰性ということもございまして、現時点では遺伝毒性はないと考えられておるところでございます。

以上が動物の知見でございますが、フッ素につきましてはヒトの疫学等のデータがございますので、今回のフッ素の評価におきましては、ヒトの知見を基に評価を行っているところでございます。

「(3) ヒトへの影響」につきましては、29 ページから記載がございます。概略につきましては後ほど申し上げますけれども、歯への影響、骨への影響、そのほかの影響ということで、生殖発生毒性に係る知見等が幾つか認められているところでございました。

33 ページからは「2. 国際機関等の評価」でございます。国際機関におきましては、IARC においてはグループ 3 と評価し、WHO、EPA でも評価が行われておりまして、その結果をまとめたものにつきましては、36 ページにございますけれども、表 44 を御覧いただければと思います。

WHO では疫学研究等の総合的な判断ということで、NOAEL 等を定めておりませんで、評価値といたしまして、ガイドライン値が 1.5 mg/L、EPA/IRIS では疫学研究における斑状歯における知見でございますけれども、この知見の 1 ppm、0.06 mg/kg 体重/日を NOAEL といたしまして、評価値といえますか、経口 RfD が 0.06 mg/kg 体重/日としております。また、厚生労働省の水道水の水質基準における評価におきましては、疫学研究等の総合的な判断ということで、0.8 mg/L という評価値が得られているところでございます。

また、フッ素の曝露状況でございますが、表 44 に記載がございますように、原水で基準値の 100% を超えるところは 20 か所ございましたけれども、ほとんどが 10% 以下であった。浄水においては 100% を超えているところはございませんが、90~100% の地点が 2 か所ございまして、10% 以下の地点がほとんどであったというところでございました。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。先ほど申し上げましたとおり、動物の知見がたくさんございましたけれども、ヒトへの知見がたくさんあるということでございまして、ヒトの知見に基づいて評価を行っているところでございます。

37 ページの 19 行目からヒトへの知見についてまとめさせていただいているところでございます。一般人の低濃度フッ素への経口曝露による健康影響については、歯への影響、骨への影響、生殖発生影響、神経系への影響について調べられている。発生影響については、飲料水中のフッ素と先天性奇形に明白な関係がないことが示唆されているという知見がございました。

29 行目でございますけれども、神経系への影響については子どもを対象にした中国の研究がございまして、その中で飲料水中のフッ化物の平均濃度が 2.47 ppm の高濃度地域の子どもはフッ化物平均濃度が 0.36 ppm の低濃度地域の子どもに比較して IQ が有意に低く、ベンチマークドーズ法を用いますと、BMCL₁₀ は 1.85 ppm であったという報告がございました。

骨への影響、歯への影響について報告されているということでございます。骨への影響については 38 ページに記載がございまして、中国における疫学研究に基づいて、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ことが示唆されている。

また、歯の影響につきましては多くの研究が行われておりまして、このうち中国で行われた大規模な調査では、1 mg/L を含有する飲料水の場合、調査対象集団の 46% で斑状歯が検出された。しかし、これらの研究では食物からのフッ化物の摂取量は明らかではなかった。一方、米国での調査もございまして、これは 12~14 歳の子どもを対象とした疫学調査でございます。この疫学調査におきましては、2~10 ppm で斑状歯の出現に線形の用量依存性がございましたが、0.1~1 ppm では影響がなかった。この調査に基づきまして、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 1 L とする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 と判断した。

この知見は子どもを対象とした知見であることから、この値は感受性の高い集団を対象としたものであり、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。フッ素の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定したというところが評価の概要でございます。

前回の審議におきまして、この歯への影響の知見のところでは NOAEL と同じ程度の濃度で影響が認められているという知見があるので、その辺りは整理をきちんとし、本当に NOAEL と取っていいのかどうか、知見を整理してくださいという御指摘がございましたので、29~30 ページにかけて、その該当の知見を事務局で再度確認いたしまして、修正を加えているところでございます。

具体的な該当箇所といたしましては、29 ページの 29 行目からの知見がございましたけれども、こちらの知見につきましては原著には記載がございましたが、30 ページの 1 行目に記載がございまして「このことは、その後のさまざまな研究で確認された」とつきましては原著に記載はございませんでしたので、この文章自体を削除させていただいているところでございます。

主な修正点については、以上でございます。御審議のほどよろしく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は、動物実験も相当数あるわけですが、疫学調査ということで情報が相当ありまして、そうした中で、フッ素は特に歯及び骨への影響が強く表れているという現状がございまして。

そういうことで、最終的に米国での 12~14 歳の子どもに対する飲料水中のフッ化物の濃度による影響が出ている部分と出ていない部分を評価して、1 ppm が NOAEL というよう

な状況にあるという判断の下、TDIを設定しているところです。子どもを対象としたデータを採用したということで、不確実係数は採用しないでTDIを算出しているということです。この評価につきまして、御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 記憶違いかもしれませんが、前のときの評価では、TDIは0.06だったのに0.05になっていると思います。今、見たところ、それは食品の摂取量を加えた分が減っていて、0.05になっています。

○長谷川座長 手元の資料がないのですが、前回の結果と違っていませんか。

○林課長補佐 前回も同じで0.05でした。事前にお送りいたしました案の中では、0.06という形でお送りさせていただいておりますが、実際に部会の場合に出したものにつきましては、0.05となっております。

○広瀬専門委員 前は確かほとんど議論をしなかったと思うので、確認しなかったのですが、改めてコメントとしたいのは、事前にいただいた案の0.06でよかったと私は思っております。それは食品の分が分からないというわけではなくて、アメリカは食品の分を0.01取ってしまっていて、それで飲料水だけではなくて、総合の摂取量としてTDIを0.06と設定していたはずで。

○長谷川座長 ただいまの御発言は36ページにございますEPA/IRISでの評価のところはNOAELは1ppmとなっておりますが、括弧の中はこの段階で0.06。

○前田評価調整官 今、広瀬専門委員がおっしゃっていたことにつきましては、34ページの経口RfDのところですが、5行目のところがございます。飲水量からは1L、食物からのフッ化物摂取量は0.01ということで、0.05と0.01を足して0.06という総摂取量をEPAの方では判断されているということがございます。

○広瀬専門委員 0.05は飲料水分のアロケーション分だけで設定したTDIなので、TDIとしては0.06の方が適切ではないかと思えます。

○長谷川座長 そういう御意見ですが、ほかの委員はいかがですか。今の広瀬専門委員からのコメントで、この0.05というのは飲料水の摂取から来ている数値ですので、食品からの摂取分を加えた、TDIとしては0.06にした方がいいのではないかとということです。どうぞ。

○小泉委員長 2ページの審議の経緯のところを見ていただきますと、我々が受けた評価の目的は、清涼飲料水中のフッ素の規格基準改正に係る食品健康影響評価です。したがって、飲料水中のTDIを設定することが目的ではないかと思えます。

○長谷川座長 今の委員長からの御発言ですが、このTDIは全摂取量という意味でのTDIで、そのTDIから基準値を決めるときは、それに基づいて。

○広瀬専門委員 アロケーションを取って飲料水に割り当てるので、このまま基準値の基にはならないと思えます。

○長谷川座長 どうぞ。

○安藤専門委員 今までの議論は、ここではあくまでTDIを出すだけであって、飲料水の

基準値を決めるということはないと、私はずっとこの何年間、そういうふう理解してきました。したがって、いわゆる TDI というものを出すのであって、あくまで飲料水がどのということにはならないだろうと思います。もしそうだとすると、曝露評価を全部やらなければいけないということになってしまいますので、やはり全体が幾つだったかという議論だと思います。

○小泉委員長 この設定根拠の知見自体が飲料水の知見から導かれているのではないでしょうか。

○広瀬専門委員 確かにそのとおりで、ただ、EPAはそのときの米国のフッ素の食品からの摂取量の平均値を加算して TDI に設定しているといった操作をしています。もし懸念としては、これは米国での摂取量なので、日本での摂取量ということではないということもあるかもしれませんが、アメリカでの総曝露量は飲料水プラス食品で TDI を設定されたので、もし日本で適用する場合は日本の食品の摂取量で、TDI を今度は逆にアロケーションで割り戻すことになるので、アメリカのものを使うことについては、TDI の設定までは特に問題はないと思います。

○長谷川座長 今の御意見で、いずれにしても TDI というのはどういう経路から来たということではなく、総摂取量としての安全基準値というか、生涯曝露されても健康に影響はないであろうと推定される量であるということで、例えば水道水の基準値をつくる場合には、配分率という水道がそれに何%関与しているかということによって割り戻しをして、各実施する部署で行うということになっていると思います。ここではそういうことで、今、広瀬専門委員からの御指摘の部分で、食品からの摂取量を 0.01 mg という数値米国では採用して 0.06 にしているということですが、日本でその数値というのは求めることができるのでしょうか。

○広瀬専門委員 それは食品安全委員会での役割ではなくて、厚生労働省でやるべき話なので、日本の飲料水摂取の疫学調査があって、それで日本の摂取量があるとするときは必要ですけれども、TDI の設定には特に必要はないと思います。

○長谷川座長 それは 0.05 を採用するという意味ですか。それとも 0.06。

○広瀬専門委員 0.06 です。

○長谷川座長 米国でそういう形になっているので、もし同じデータを採用するとしたら、0.06 にすると。

○広瀬専門委員 食品も飲料水も加えて TDI なので、それはアメリカの曝露状態として TDI がそう設定された。その TDI について、日本でもし飲料水の基準なり食品の基準を決めるときは、日本でも曝露状況に合わせて分割するべきであって、今度は日本では 1 ppm になるか幾つになるかは、日本の曝露量かで基準は決められるべきなので、TDI としては 0.06 だというのが私の意見です。

○坂本評価課長 TDI に関しましては、物質としての TDI を求めることになると思います。今ここで問題となっているのは、各種のデータの中で水道、いわゆる水由来のデータはか

なりあるのですが、国によっては食品からのデータが分からないという状況があって、そちらについてどういうふうに見るか。アメリカの場合は確かに EPA については、食品からの摂取量については食物からのフッ化物摂取を 0.01 にすると総摂取量はということで、そちらは別のデータを使ったか何かでそういうものを置いている。ほかの方については食品からの摂取が分からないので、水由来の方の摂取でこういう状況だったというところで、一定の推定がそこに入っているということについてどう考えるかというところが 1 つのポイントになろうかと思っています。確実に今わかっているものとしては、データとしてあるのが水由来の方のところですので、そちらの方のファクターを EPA はそういう計算をしているので、それを採用するのかどうかということで、今こちらは確実なもので整理をしているということになろうかと思えます。

○長谷川座長 今の課長の御発言で、例えば TDI の記載のところに曝露経路を飲料水摂取に基づいて設定したということで記載されていますので、そういう条件下での TDI ということでいいと。

○坂本評価課長 ですから、そこで広瀬先生が御指摘の点は 1 つのポイントで、その基となったデータについて、確かに最初に出したところがそういう食品中のものも含めているところをどう評価するかという点が論点かと思いますが、広瀬先生、そういう御趣旨と理解したのですが、よろしいでしょうか。

○広瀬専門委員 そのとおりで、もしアメリカの 0.01 の分を採用しないというのであれば、これはフッ素の TDI ではなくて、飲料水由来の TDI という限定された TDI になるということによければ。

○坂本評価課長 フッ素の TDI ですが、食品由来分について、取るか取らないかという判断があったというだけです。ですから、そこは食品由来の方まで含めたところまで認めるか認めないかが論点であって、あくまで TDI は TDI として設定せざるを得ないということ为前提として、今、御説明しているつもりです。

○広瀬専門委員 これがリスクマネジメントに行ったときに、この TDI は食品の摂取量の基準には使わないということであれば、それはそれでいいです。

○坂本評価課長 TDI として出したものについては食品健康影響評価でございますので、一般的な意味では使われる可能性は当然あると思います。あとは管理側がアロケーション等でどう判断するかは、管理側の判断でございますけれども。

○広瀬専門委員 TDI の設定にアロケーションを入れていないので、これはそういう意味では中途半端な TDI なので、物質の TDI とは言えないと思います。限定しないと、ここから割り戻しを取るのはおかしいと思います。もしそうするのであれば、食品分を入れて TDI を設定しないといけないと思います。

○長谷川座長 どうぞ。

○安藤専門委員 同じ議論の繰り返しになりますが、ここではっきり分かっているのは、飲料水からの TDI の 0.05 になるということだけ分かっている。ここで議論をするのは、本

来はトータル TDI。これが本来は我々が出すべきものです。そうすると、このデータから見ると、ほかから来るもの。例えば食品とか空気とかいろいろあるわけですが、特に食品の部分が入っていないと。つまりトータル TDI 設定にはならないということに、理論上はなるということですね。たまたまこのデータは飲料水の TDI というものが来ているわけですから、それを飲料水に使うのは構わないかもしれないけれども、それを食品で何か使うのは確かにちょっと違うだろうなと思います。

例えばこのフッ素というのは当然、虫歯の予防にも使われているという状況で、そういうものを誤飲した場合はどうするかという議論になってしまうわけですが、ここは明確にあくまで飲料水の TDI で 0.05 ということは分かりますよと。その上乘せ分の食品というものについてはデータがなければ、それはありませんよということを明確にしておかなければまずいかと思います。

○長谷川座長 答申も含めて難しい議論になっておりますが、事務局としては最終的に飲料水限定の TDI ということで返すのですか。

○坂本評価課長 返す場合には、TDI としか返しようがございませんので、要はほかのデータについても、この評価書の中では評価において、食品からの摂取が分からないとか、そういうところもコメントとして書いて整理をしているわけでございますので、その辺も含めて、ただ分かっているもので安全側の数字に立った今の形で行くか、EPA が食物の摂取も含めたのを是とするかというところが今の論点かと思っております。

○長谷川座長 どうぞ。

○小泉委員長 何度も申し上げますが、これは清涼飲料水中の基準を決めるために諮問されてきたわけであって、そこで清涼飲料水部会をつくってやったわけです。したがって、これは清涼飲料水の TDI を決めるわけであって、食品中のフッ素を考えると、また厚生労働省から諮問があつてしかるべきだと私は思います。そうでなければ、ここに清涼飲料水とわざわざ書く必要はなくなってくるわけです。

○坂本評価課長 今回の委員長の指摘はそのとおりでございますが、もし食品中のフッ素の規格基準を決めるのであれば、法令上は規格基準を決める前に我々の方に TDI を聞いてくることとなりますので、その際には過去こういう TDI の評価をしていたということ踏まえて、改めて評価を行うということとなりますが、TDI を出す際の出し方はこれまでは普通は物に対して出していますので、何々経由での TDI という出し方は恐らく今までありませんから、その辺は評価結果を出す際の問題としてあると思います。

ですから、今、広瀬先生が御指摘の点は、EPA が取っている食品由来の数値に対しては、必ずしも、最初の方の議論では明確にその値がどうなのかというところがあったので、確実に押さえられている水分だけでやればこうであるということをお示ししているのですが、EPA の方は食品も含めて設定しているというところを考えれば、入れるという御議論も当然あります。

確実な数字だけでまずは TDI を設定するのであれば、こういう形もあるという。いずれ

がより今回のデータは必ずしも十分なものではないところもあるかと思いますが、そのデータの中で TDI を設定する際にどうかというところが論点になると理解しています。

○長谷川座長 どうもありがとうございます。ここではとりあえず清涼飲料水ということで、話を一応終わらせておきたいと思います。ほかの物質が実はありまして、そちらの方は明らかに食品部分を考慮した TDI として設定をせざるを得ない状況にあるのではないかと判断される部分がありますので、これは比較的セーフティーレベルの評価は飲料水の摂取量に基づいて決めているというところですが、そういうこともありますので、話は一旦ストップしたいと思います。

続いて、セレンにまいりたいと思います。セレンにつきましては前回の部会で事務局の方で、食事からの摂取量状況の知見を整理するという事になっておりました。また、前回の部会終了後、専門委員より修正意見の提出がありまして、それらの意見を事務局にてとりまとめていただきまして、修正案が示されたところでございます。

セレンにつきましてもかなり今の議論に関連した部分があると思いますが、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○林課長補佐 それでは、資料 2 を用いまして、セレンの評価の概要と前回からの修正点を含めて御説明申し上げたいと思います。

前は時間がございませんので、セレンの物質の概要等についてはあまり御説明申し上げられませんでしたので、本日簡単に御説明申し上げたいと思います。

では、7 ページをご覧ください。安全性に係る知見の概要でございますが、先ほどのフッ素と同様に各国際機関の評価書を基に科学的知見を整理したものでございます。

「1. 毒性に関する科学的知見」でございます。

「(1) 体内動態」の「①吸収」でございます。セレンはヒトの必須元素である。経口摂取では、セレン化合物は一般的にヒトの消化管から迅速に吸収され、セレンのバイオアベイラビリティは化合物の物理的性状、科学的形態によって異なる。ヒトの経口摂取では、亜セレン酸ナトリウム及びセレノメチオニンがよく吸収され、投与量にかかわらず 80% を超える吸収率を示すというものでございます。

8 ページ「②分布」でございます。有機セレン化合物、無機セレン化合物の分布パターンは同じであると報告されておるという状況でございます。

11 行目、経口摂取されたセレン酸ナトリウム及び亜セレン酸ナトリウムに由来するセレンはすべての組織に分布するが、ヒトと動物ともに高濃度で検出されるのは肝臓及び腎臓であるというものでございます。

24 行目「③代謝」でございます。体内に吸収された無機セレンは、セレン化水素へと段階的に還元された後、セレノシステインの形でセレノプロテインに取り込まれるか、メチル化代謝産物として尿中に排泄されるというものでございます。

9 ページ「④排泄」でございます。摂取されたセレンはメチル化代謝産物として、その多くは尿中に排泄され、一部は糞便中や呼気中にも排泄される。ヒトでは経口投与された

セレン化合物は最初の 24 時間以内に最も迅速に尿中に排泄されるというものでございます。

10 ページ「(2) 実験動物等への影響」でございます。

「①急性毒性試験」でございます。8 行目、亜セレン酸ナトリウムの経口 LD₅₀ はラットで 4.8~7.0 mg/kg 体重である。10 行目、L-セレノシステインの経口投与 LD₅₀ はマウスで 76.0 mg/kg 体重であるというものでございます。

「②亜急性毒性試験」は 10~17 ページまで知見がございます。亜急性毒性試験につきましては、さまざまな影響が認められているところでございますけれども、肝臓への影響が特に認められているところでございます。

17 ページ「③慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。発がん性につきましては、18 ページの c の知見で悪性腫瘍の発生で統計学的に有意な増加が認められるところでございますけれども、この知見につきましては 1 用量の知見であるということもございまして、詳細については不明確なところもあるということで、この試験からのみでセレンに発がん性があるということは言い難いところでございます。それ以外にも幾つか慢性毒性の知見がございました。

19~20 ページにかけまして「④神経毒性試験」、「⑤免疫毒性試験」の知見がございました。

「⑥生殖・発生毒性試験」も行われておりまして、21~24 ページでございます。無機セレンの投与によって生殖発生毒性が認められているところでございます。

24 ページ「⑦遺伝毒性試験」でございます。遺伝毒性につきましては、25 ページの表 19 と 26 ページの表 20 を御覧いただければと思います。*in vitro* 試験におきましては、亜セレン酸ナトリウムにおきまして陽性を示しているところでございます。*in vivo* 試験におきましても、染色体異常試験においても単回の腹腔内投与では陰性であります。2 回腹腔内投与をしたものでは陽性の報告もあるということで、現時点で明確な判断はできないというところでございます。

以上、動物の知見は数々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、動物の知見は用いず、今回の食品健康影響評価ではヒトの知見において評価を行っているところでございます。

まず「(3) ヒトへの影響」でございますが、前回御審議いただいた中で、セレンには無機セレンと有機セレンが大きく分けてあるけれども、今回の評価書(案)にはその差等についてはあまり触れられていないということもございましたので、「(3) ヒトへの影響」の 26 ページの 21~22 行目、更に 27 ページにかけまして、知見を追加させていただいております。

具体的には「セレンは環境中に様々な形態で存在するが、ヒトへの曝露経路は食品からほとんどであり、水や空気からはわずかである。ヒトは食物中から主に有機体のセレノメチオニン、セレノシステインの形でセレンを摂取している」という知見を追加してござ

います。

日本人の摂取基準についても追加してございまして、27 ページの 11～14 行目でございます。日本人におけるセレンの推奨量について、成人男性で $30 \mu\text{g}/\text{日}$ 、成人女性で $25 \mu\text{g}/\text{日}$ と設定されておりますが、日本人の摂取量の平均といたしましては、約 $100 \mu\text{g}/\text{日}$ と言われているという報告がございました。

前回の部会の審議の中で、食品健康影響評価に用いている知見につきましては、27 ページの 36 行目から 28 ページの 6 行目まででございます。米国の知見を食品健康影響評価の最終的な TDI の算出根拠にしていたところでございますけれども、前回の部会の後に専門委員から御意見をいただきまして、EPA の評価で用いている知見、具体的に申しますと、28 ページの 19 行目でございます。中国のデータを用いて食品健康影響評価の TDI の設定根拠にしてはどうかという御指摘がありましたので、事務局の方でその知見について再度確認と整理を行っているところでございます。

28 ページの 19 行目からは中国の知見でございますけれども、25 行目、セレン中毒が持続した成人 5 人の血中セレン濃度は平均 $1,346 \mu\text{g Se}/\text{L}$ であり、全血セレン濃度 $1.35 \text{ mg Se}/\text{L}$ はセレン摂取量 $1.261 \text{ mg Se}/\text{日}$ に相当するというところでございます。

EPA はこの調査のセレンの中毒症状が見られた成人のセレン摂取量を $1.261 \text{ mg Se}/\text{日}$ 、セレンの中毒症状が見られなかったセレン摂取量 $0.85 \text{ mg Se}/\text{日}$ を基に、成人体重 55 kg として、それぞれ LOAEL を $0.023 \text{ mg Se}/\text{kg 体重}/\text{日}$ 、NOAEL を $0.015 \text{ mg Se}/\text{kg 体重}/\text{日}$ と算出しているというところでございます。

なお、事務局で情報の整理を行いましたところ、この中国の知見の再調査が 1992 年に行われたというものがございました。その知見については 29 ページに記載させていただいております。先ほどの 28 ページ 19 行目からの知見でセレン中毒の症状が認められた 5 人につきまして再調査を行った結果、この 5 人の方についての血中セレン濃度は $968 \mu\text{g Se}/\text{L}$ に下がっていた。その対応する食事中セレン摂取量は約 $800 \mu\text{g Se}/\text{日}$ と推定された。著者らは、 $0.015 \text{ mg Se}/\text{kg 体重}/\text{日}$ あるいは $800 \mu\text{g Se}/\text{日}$ を NOAEL としているという知見でございました。前回からのヒトへの影響にかかる修正点は、以上でございます。

続きまして、国際機関の評価でございます。33 ページの表 21 を御覧いただければと思います。WHO につきましては 27 ページでございます。米国のデータを基に、NOAEL を 0.004 mg 、TDI を $4 \mu\text{g}$ と設定しているところでございます。厚生労働省の水道水につきましても同じ知見を用いて同じ TDI、EPA/IRIS につきましては、28 ページの中国の知見の NOAEL の 0.015 mg を基に TDI を $5 \mu\text{g}$ と設定しているところでございます。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。前回、米国の知見を取って値を算出しているところでございますが、中国の知見を修正してございます。中国の知見につきましては、中毒症状が持続した成人 5 人のセレン一日摂取量の最小値は $930 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。この 5 人について再調査が行われた結果、血液中のセレン濃度が下がっており、このときの血中濃度を基に食事中セレン摂取量に換算すると $800 \mu\text{g}/\text{日}$ となっている。体重を 55 kg と仮

定すると、LOAELは $16.6 \mu\text{g}$ 、NOAELは $14.5 \mu\text{g}$ と考えられるけれども、この対象集団が5人と少ないことから、TDIの設定に用いることは適当ではないと考えられるとして、まとめているところがございます。

最終的には、米国のセレン濃度が高い大農場地域に居住に、セレン摂取量が最大 $724 \mu\text{g}$ /日、平均摂取量 $240 \mu\text{g}$ /日であった住民に臨床症状及び生化学指標に有意な影響は認められなかったというこの知見を用いまして、平均摂取量 $240 \mu\text{g}$ /日を基に体重を米国の 60kg と仮定して体重当たりに換算すると、NOAELはセレンとして $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となるというところがございます。

不確実係数につきましては、平均摂取量が $240 \mu\text{g}$ ですけれども、このときの最大摂取量が $724 \mu\text{g}$ /日でも影響を認められないということから、不確実係数は適用しないでセレンのTDIを $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定したとまとめているところがございます。

事務局からの説明は、以上でございます。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。セレンにつきましても疫学調査のデータが相当たくさんあるということで、事務局といたしましては、ヒトのデータを参考にTDIの値を算出したということでございます。ただいま説明がありましたように、セレンにつきましても実際の基準となる摂取量を食事から摂取しているという数値を基に評価をした結果として、このような評価になっているところがございます。

米国での大農場地域でのセレンの摂取量に基づいてみますと、NOAELが $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が適切な値であると。一方、非常に詳細なフォローアップを行った中国の実験で、5名の人についての詳細な実験を行ったところでは、NOAELが $14.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということで、EPAはこれに基づいてTDIの設定をしているというところがございますが、人数が比較するとあまりにも少ないということで、ここでは米国のデータを用いて評価値案として出しているところがございます。

これにつきまして、御意見、コメントをお願いしたいと思います。有機体と無機体、有機と言いましてもセレノシステインとかセレノメチオニンとなるとと思いますが、その辺のポジショニングがなかなか難しいような感じもしますが、安藤先生、何か御意見はございますでしょうか。

○安藤専門委員 別にありませんが、有機体のセレンはあくまで体内の代謝系が主で、いわゆる摂取の段階でセレノメチオニンとかセレノシステインというのはほとんどないだろうなとしか言いようがないですが、無機のセレンとして測定して、そこから割り出した値かなと思います。

○長谷川座長 摂取量というのは食事中ですね。その場合は本当の有機、ペプチドに結合したセレン体の形で存在しています。

○安藤専門委員 その可能性はありますが、この疫学調査では有機体セレンで測定はしていませんので、無機セレンで評価するしかないのかなと思います。

○長谷川座長 どうぞ。

○中室専門委員 前回から有機セレンは、食品中ではセレンアミノ酸とかペプチドにくっ付いた形で摂取していることが分かっています。今、言われるように、トータルで無機セレンの形でしか測定できないのが現状ですね。先ほど議論されているように、要するに食品は有機セレンの形で存在しているのが前提条件であり、このことを書くしかないと思います。無機セレンとしての毒性実験としてきっちりあれば、それに基づいて評価しています。金属の場合は一般的にトータル金属として測定し評価されています。一方、有機体金属があるけれども、その毒性評価がきっちりなされていないため、トータル金属として評価されています。今のところは分かっている知見で無機形の評価の実験を利用するしかないと思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。それでは、最終的な評価値として、この最終的なところで私が簡単に説明しました、EPA で採用している 5 人の人に対する NOAEL の 14.5 というものと、米国のデータから求めたセレンとしての NOAEL の $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 2 つのうち、4 を採用するというようになっておりますが、それについてはいかがでしょうか。

○広瀬専門委員 最終的な TDI が $4 \mu\text{g}$ か $5 \mu\text{g}$ というのはいいと思います。ここでは中国の NOAEL は適当でないとなっておりますけれども、米国の最大を見ると、これは約 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ で、考えようによっては最大値でも集団の中で NOAEL と取ることもできるので、そういう意味では両方のデータは同じような NOAEL を出しているとも言えるので、その 3 分の 1 が TDI ということには同意できます。

○長谷川座長 そのほかに御意見はございませんでしょうか。それでは、セレンにつきましては、事務局からの提案どおり、最終的に TDI としては $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日にしたいと思います。どうもありがとうございました。

続きまして、清涼飲料水評価書（案）マンガンの審議に移りたいと思います。マンガンにつきましても前回の部会で一度審議されておきまして、不確実係数を 3 とするか、適用しないとするかということで意見が分かれたところでございますが、事務局で各委員から意見を収集いたしまして、とりまとめた結果、修正案が示されておりますので、御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 では、資料 3 のマンガンの評価書（案）を用いまして、御説明を申し上げたいと思います。ただいま座長の方から御説明がございましたけれども、前回の部会におきましては、不確実係数の値を主に御議論をいただいたところでございます。ただ、前回はあまり時間がございました関係上、マンガンという物質の概要については御説明を省略させていただいたこともございますので、本日も簡単ではございますけれども、毒性に係る知見の概要を中心に御説明申し上げたいと思います。

6 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」でございます。マンガンにつきましても各国国際機関の評価書における科学的知見を基に整理をしたものでございます。

「1. 毒性に関する科学的知見」、「(1) 体内動態」、「①吸収」でございます。マン

ガンの消化管吸収が通常の生理学的プロセスで制御され、マンガン恒常性の維持に役に立っている。マンガンの吸収につきましては、平均吸収率は $7.7 \pm 6.3\%$ で、測定可能な量のマンガンは体内に残留しなかったというところがございます。また、成人による調合乳からのマンガン吸収や乳児におけるマンガン吸収に関する知見がございましたので、記載をさせていただいているところがございます。

8 ページ「②分布」でございます。マンガンは身体のあらゆる組織に存在し、ほとんどのヒト組織におけるマンガン濃度は $0.1 \sim 1 \mu\text{g Mn/g}$ 湿重量の範囲にある。通常、濃度が最も高いのは肝臓、腎臓、脾臓、副腎という知見がございました。

「③代謝」でございます。マンガンは環境中から通常 2 価または 4 価として摂取されるが、生体内の種々の酵素中では 3 価として存在する可能性が挙げられていて、体内で酸化によりマンガンの価数が増える可能性が示唆されているというものでございました。

「④排泄」でございます。33 行目、マンガンはほぼすべてが糞中に排泄されるが、ごく一部が尿中で排泄される。ヒトでは排泄に二相性を示し、半減期はそれぞれ 13 日、37 日であるという報告がございました。

「(2) 実験動物等への影響」でございます。

「①急性毒性試験」におきまして、ラットでございますけれども、塩化マンガンの経口 LD_{50} が雄で 342 mg Mn/kg 体重、雌で 331 mg Mn /kg 体重であったという知見がございました。

「②亜急性毒性試験」の知見がございました。大きな影響といたしましては、神経系への影響が認められている知見がございました。

11 ページ「③慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。こちらの試験の数はあまり多くはございませんけれども、慢性毒性試験におきましても神経系への影響が認められているというところがございます。また、神経毒性試験も数々の試験がございました。17 ページまで記載がございます。

17 ページ「⑤免疫毒性試験」、「⑥生殖・発生毒性試験」も認められておりましたので、知見をまとめさせていただいているところがございます。

19～21 ページ「⑦遺伝毒性試験」でございます。マンガンは *in vitro* でも *in vivo* でも陽性の知見が多くございます。ただ、遺伝毒性につきましては、食品健康影響評価に記載をさせていただいているところがございますけれども、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ということから、閾値が存在すると判断されるとまとめているところがございます。

以上が動物に関する知見の概要でございます。マンガンは必須元素であることと、かなり種差が大きいということもございまして、ヒトの知見も数々ございますので、今回の食品健康影響評価では、ヒトの知見を基に TDI を算出しているところがございます。

21 ページ「(3) ヒトへの影響」でございます。前回、日本人の平均摂取量はどのくら

いかという御議論がございましたので、21ページの16～22行目にかけて、厚生労働省で行われました日本人の食事摂取基準を算出する際の基の知見について、詳細に記載をさせていただいているところがございます。また、ヒトへの影響につきましては数々ございますけれども、神経系への影響が多く認められているところがございます。

続きまして「2. 国際機関の評価」でございます。29ページの表22を御覧いただければと思います。表22でございますけれども、WHOにおきましては生活調査で特定されたマンガン摂取量の上限値を基にNOAELを0.18 mg、不確実係数を3。この理由としましては、「水からの生物学的利用率が高いことを見込んで」ということで、TDIを0.06 mgと設定しているところがございます。

厚生労働省の水道水の水質基準算定の際の評価におきましても、WHOと同じ知見を用いているところがございますが、体重の換算をWHOとは異なり、水道水では50 kgと換算しているところがございます。最終的にTDIが異なっているところがございます。また、EPAにつきましては、中枢神経系への影響、ヒト慢性経口データを基にNOAELを0.14 mg、不確実係数1を適用いたしまして、TDIを0.14 mgと算出しているところがございます。以上が国際機関の評価の概要でございます。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。前回御説明申し上げましたけれども、食品健康影響評価でTDIの算出根拠としております知見といたしましては、WHOや厚生労働省の水道水質基準の評価で用いておりますのと同じ試験を使っているところがございます。具体的には31ページの23行目からでございますけれども、IOMにおける食生活調査から得られた平均的な成人のマンガン摂取量0.7～10.9 mg Mn/日を基に上限値11 mg/日を成人の耐容上限量としています。

この11 mg/日という値を基に成人の体重を60kgといたしまして、マンガンのNOAELを0.18 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると考えられたとしているところがございます。

また、不確実係数につきましては、前回、長く時間を取って御議論いただいたところがございますけれども、先生方から御意見を伺ったところでは、不確実係数は適用しなくてもよいという御回答が得られましたので、その方向で食品健康影響評価に記載させていただいております。不確実係数を適用しない理由といたしましては、31ページの28行目から記載をいたしましたが、この値が長期間通常食物を摂取しながら有害な健康影響が認められない多数の大規模母集団から得られた情報を基にしていること及び日本人におけるマンガンの平均摂取量3.7 mg/日を考慮して、不確実係数を適用することなく、この値をTDIとみなすことができると考えられたとしているところがございます。

事務局からの説明は以上でございます。御審議を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。最終的に前回、採用する試験につきましてはIOMの値を用いるということでしたが、最終的に値、マンガンのNOAELである0.18 mg/kg 体重/日を採用し、それに対して不確実係数を前回の提案では3を用いていたところですが、本部会での議論で不確実係数を用いる必要はないということになりました。

たので、31 ページにあるような記載に基づきまして、不確実係数を適用することなく、この値を TDI とするということになったところでございます。そういうところですが、これについて御意見をいただきたいと思えます。いかがでしょうか。

○小泉委員長 WHO は清涼飲料水の食品健康影響評価ということで、水からの利用率が高いからと前回多分議論をされたと思えますが、3 を乗じておりますが、今回の場合は専門調査会の意見としては食品の視点の TDI と解釈してよろしいですか。

○長谷川座長 今の先生の御質問は、これに限らずという感じの御質問だったように思いますが、少なくとも多分ここでの摂取量は、飲料水も含めて体に摂取する量としての毒性量的なものということではあると思えます。ただ、それが食品か飲料水かということの特に規定しているわけではないと。したがって、実施して基準値をつくる場合はそういうことをベースにして、配分率等を考慮して基準値等を決めていただくということになるのではないかと思います。回答はそれでよろしいでしょうか。

○小泉委員長 清涼飲料水の科学的評価ということは、飲料水のリスクというものについて、検討する必要があるのではないのでしょうか。要するに生物学的利用率が高いことのリスクをここでは WHO が考慮していますが、この値では飲料水のリスクは考えなくてもいいという形でよろしいですね。

○長谷川座長 広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 考えなくはなくて、飲料水の場合はこういうことに注意すべきというのは、評価書なりに書いてしかるべき内容です。ただ、TDI としては全体を含めた値として出ていくという意味で、さっきのフッ素も同じような意味で言っているつもりです。

○熊谷委員 今まで農薬その他、全体としての TDI を求めて、管理機関の方で寄与率を考慮して基準値を設定するというものを取っていますけれども、食品ごとに TDI を決めるとすると、恐らく摂取量で寄与率をこちらで計算して、それで TDI を求めるという方法が一つあるのではないかと思います。つまり、どちらがよろしいかということに帰着するのかなと思えます。

○長谷川座長 安藤先生、どうぞ。

○安藤専門委員 先ほどの繰り返しになりますが、当然ここの議論をどうするかというのは、最初からそうだったんです。つまり本来は飲料水であるから飲料水という考え方もありますが、たまたまこのフッ素であろうが、ヒトのデータがあった。ですから、こういう議論になってしまったんです。ほとんどは動物のデータから出発しています。その場合はトータルで当然やっています。今回はたまたまヒトのデータがあって、そこで食品が多い場合は食品のデータから換算してしまうということになってしまいます。

この議論はどういうことかということ、いわゆるリスクアセスメントは当然御存じでしょうけれども、ドーズレスポンスの議論と曝露評価がなければいけないわけです。ここでは曝露評価はしないと言っています。つまり今の議論がずっと進んでいくと、曝露データがないと話が進まないということになってしまいます。

ですから、ここはあくまでトータルの値を出すのであって、たまたま今回は疫学というヒトのデータだからこういう議論になるだけであって、場合によっては経気道曝露の場合もあるわけです。例えばベンゼンとかトリフルオロエチレンとか、そういうものは曝露系が全然違うわけです。それだって飲料水の評価になるわけですから、あくまでここでやるのはトータルでやるべきだということでございます。そうでなければ、曝露データをここに全部持ち出さなければいけなくなる。それはできないでしょうという話だったと思います。

○長谷川座長 ただいま安藤専門委員からお話がありましたように、曝露のデータまでここで収集して評価して、それを入れていくということは、実質的に非常に難しいということで、そこまでの評価はしないで、あくまでもあるデータを活用して TDI を求めるというところまでが、ここの部会での仕事であると理解をして進めているというところでございます。

○熊谷委員 リスク評価の中には曝露評価も往々にして含まれるのですが、その曝露実態を踏まえたリスク評価は、少なくとも飲料水ではしないということであれば、それでよろしいかと思えます。

○長谷川座長 不確実係数を使っていないということについては、この前、使わないということでした了解しましたが、最終的にそれでよろしいですね。

○小泉委員長 例えば清涼飲料水にこの TDI を適用する場合には、リスクが高くなるとかいうことは書かなくてよろしいですか。

○長谷川座長 申し訳ございません。意味がよく分からなかったのですが、寄与率を当然計算して基準値を作成しているはずですが、その部分にコメントを 1 つ付けて出すという意味になるのでしょうか。

○坂本評価課長 先ほどの広瀬先生からの御指摘もあつたと思いますが、資料 3 で行きますと 28 ページの上の方で、これは EPA の注釈のところになります。4 行目くらいから書いてあるお話です。先ほどの広瀬先生の御指摘は、ここに書いてあるような話を適宜、文章化して、食品健康影響評価のどこかに書いておくべきという御趣旨で言われたのかと思って聞いていたのですが、そういうことであれば、基本的に食物と水とでマンガン吸収率の差はないが、絶食した場合は水からの吸収率が増加するというような話とか、この中からポイントとなるべきところを食品健康影響評価の中に書くことによって、安全係数を取っていない説明と併せて説明をせよという御意見かと思っていたのですが、広瀬先生の御発言はそういう趣旨でありましたでしょうか。もしそうであれば、今、委員長が言われたことと文章的な整合性を取ることは、ある程度できるのかもしれないとは思いますが、その辺を御議論いただければと思います。

○広瀬専門委員 坂本課長が言われたとおりです。文章の中に飲料水の場合はこういうリスクもあるかもしれないと入れておけば、リスク管理の方がそれを考慮して、実際に基準値をつくる際は 3 を適用するといったことができると思います。

○長谷川座長 前回の場合はそういう細かいことを踏まえて、不確実係数3を適用する理由として入れてあったのですが、それを書いてしまうと不確実係数3を書かないと、とても整合性が取れないと。不確実係数を適用しないということになったので、こういう書きぶりになっています。今おっしゃられたようなマンガンの特性について、評価文書の最終的なところにしっかり書くということは、見たときに不確実係数を追加しないと具合が悪いですねと。実際に使うときに3を使えばいいとおっしゃいましたけれども、書くということはそういうことを意味するという理解で、ここには最初にしていたものは入れないで、現在の書きぶりに修正をしているところですが、その辺はいかがでしょうか。

最初の案のときにも、例えば乳児あるいは新生児についてはリスクが高いですよという書きぶりを入れていました。それに対して不確実係数3を使うということが前回の案で、ほかでも使っていると思いますが、それについて不確実係数3は不要であるということが前回の部会で意見としてまとまったと。その状態で記載するためには、今、私が言ったようなことを書いてしまうとなかなか整合性が取れないということで、その部分の書きぶりを現状のように変えたというのが、事務局の対応だったということです。

○熊谷委員 このIOMの調査はどのくらいのポピュレーションですか。それも一つの判断材料になるかなと思ってお聞きしました。

○長谷川座長 前回の部会では、広瀬専門委員と圓藤専門委員ともう一人くらいおりましたか。不確実係数は必要ないという御意見だったと思いますが、今回、圓藤専門委員が欠席です。

○広瀬専門委員 不要なんだけれども、言葉を入れた方がよくて、それはつじつまが合わないので入れないという話ですね。

○長谷川座長 事務局案としてはそういうことになります。

○広瀬専門委員 私としては、入れる必要はないと思っています。少なくともIOMの調査は飲料水をターゲットとしたわけではなくて、全食事を入れてTDIが設定されているので、それに対して不確実係数は要らないと思います。それを基準値に使うときには、またアロケーションを使うときに、飲料水をスペシフィックに利用率が上がる可能性があるので、3を付けるという注意書きがどこかにあればという話で、それが健康影響評価本体に入れるのか。この評価書の中で分かるので、そこまであえて書く必要がないかについては、情報として得られればいいと思いますけれども、評価全体としては特にこのままでいいと思います。

○長谷川座長 どうぞ。

○廣瀬委員 不確実係数についてですけれども、ヒトの試験を評価すれば要らないことになるのかもしれませんが、ヒトでもかなり神経毒性が出ています。動物でも出ていますけれども、そういう神経障害が出るような場合には、今まで化学物質・汚染物質専門調査会では、追加の不確実係数で1～10を乗じてきたというようなことがありますので、ここでなぜ神経毒性が出ているのに、それを毒性の重篤性と取らないのか。その記載が一つ

あるとありがたいということ。

それから、遺伝毒性については 19 ページの *in vitro* の試験では、観察された遺伝毒性は生体にとってはあまり重要性がないということが記載されておりますけれども、*in vivo* の試験の結果を見ると、21 ページでマウスの骨髄細胞を使った小核試験でポジティブに出ているという結果もあります。これについては、増加しているけれども、生体にとって問題ではないという記載がされていないので、もしそういう知見が得られているなら、ここでも書いておかないと、生体で遺伝毒性を示すのではないかというような懸念が出てきますので、その辺は追加しておいた方がいいのではないかと思います。

安全係数についてですが、これは乗じなくてもいいのかなと若干心配になっています。
○長谷川座長 安全係数は、Sensitive・Of・Subpopulation を最終的にはターゲットにして数値を決めているのが一般的ではなかろうかと思います。そういう特殊なケースのためにそれを添付情報として出すというのは、どちらかというあまり一般的ではないというように個人的には思います。

○廣瀬委員 清涼飲料水というのは評価基準がありますね。紙で 2 枚くらいのもんです。あそこではたしか毒性の重篤性として、具体的には所見名を書いていないですけれども、主に今までは発がん性とか神経毒性があれば、プラス α で乗じていましたね。それと同じことで、もしここで乗じないということになると、整合性が付かないのではないかという心配をしているだけです。

○長谷川座長 私は実は途中からということもありまして、少なくとも動物実験で神経毒性に絡んだところで言いますと、トルエンの基準値を決めたときに、NOAEL の根拠となった毒性発現のときに器質的な変化が見られているということで、UF3 を追加したという経緯はあったと思います。ただ、神経毒性があるものについて、すべて加えているわけではないので、この場合は適当かどうかは精査してみないと、加えるべきかどうか即断はできないと思います。

○廣瀬委員 これは少なくとも、動物実験では器質的な障害が出ていますね。ヒトでも明らかな症状が出ているわけです。

○長谷川座長 そのときに LOAEL に相当する部分で出ているのか、もっと上のドーズで出ているのかという部分。

○廣瀬委員 それは上だと思いますけれども、毒性の重篤性があるということで、NOAEL、LOAEL は関係なしに今までは追加してきているということで、例えば、発がん性もそうですね。毒性の重篤性ということで発がん性があれば、この清涼飲料水関係では追加的に。

○廣瀬委員 それは発がん性をエンドポイントとしたときに加えています。そうでないものも 1～2 例はあるかもしれませんが、基本的にはそうです。発がんした NOAEL に対して UF10 を乗じていますけれども、もっと下で取ったときには付けていません。

○廣瀬委員 私が言っているのは、毒性の重篤性ということで UF を追加しているということです。

○広瀬専門委員 発がん性を NOAEL としたときでも、NOAEL はいろいろな NOAEL があり、発がん性の NOAEL と一般毒性の NOAEL もあります。発がん性の NOAEL に UF10 は追加するけれども、一般毒性の NOAEL に更に UF10 は追加しません。

○廣瀬委員 では、神経毒性のときは。

○広瀬専門委員 神経毒性も同じです。UF はエンドポイントごとに NOAEL を付けるので、物質ごとに付けるわけではないです。

○長谷川座長 記憶だけで申し訳ないですが、1つの例外として、たしかテトラクロロエチレンか何かのときに、発がん性試験はあるのですが、死亡動物が多かったり、いろいろな状況で、その発がん性試験そのものは発がん性があることはほぼ間違いないだろうけれども、数値としては取れないということがあって、いわゆる一般毒性のデータの方にプラス α でUFをやむなく加えたというケースはあったと思います。それは本来、発がん性で評価すべきところが数値的に評価できるような情報ではなかったと。ただ、発がん性は間違いないだろうということで、そういうことになった例はあったと思います。

○廣瀬委員 この場合は、ヒトで出ている神経毒性の NOAEL にプラス α で不確実係数を乗じて、これは TDI が 18 mg ですが、それよりも上になるということでもいいですか。

○長谷川座長 データそのものはフォローできていないので。

○小泉委員長 この TDI は、データは成人ですね。WHO の平均成人マンガン摂取量 0.7~1.0.9 mg/日の値を採用して決めた値ですね。ということは、個体差は考えなくていいということですか。例えば小児あるいは老人とか。

もう一点は、特に小児で問題になるのは、神経毒性にも関与しますが、ブラッド・ブレイン・バリアーを通過するということから、ある程度リスクとしては成人女性のデータだけで決定するのは、私は非常に問題があると思います。

○長谷川座長 今の先生の御発言のような懸念で UF3 がもともとあったところですので、そのところについては TDI という意味でも UF は使っておいてもいいのかなとは思ったのですが。

○前田評価調整官 先ほど熊谷先生からお話がありました論文の母数の件ですけれども、23 ページの 34 行目に Greger の 1999 年の論文。これを見たのですが、これもほかの原著論文を幾つか総説論文という形になってございまして、1999 年の Greger の出された論文の中に何名の方を対象にしたということまでは記載がされていないところでございまして、それを基に IOM が 2001 年に 11 mg を NOAEL としているという状況でございまして。

○長谷川座長 それでは、UF の適用の仕方について、まだ合意が十分ではないということで、事務局を含めて、もう一度検討をするということにしたいと思いますが、よろしいですか。

○林課長補佐 では、そういうことにさせていただきます、また事務局の方で整理させていただきます。

○長谷川座長 それでは、時間も大分押してきましたので、最後にホウ素につきまして、

審議に移りたいと思います。ホウ素につきましては10月25日の部会におきまして、概要説明を事務局からいただき、12月16日及び1月31日の部会で不確実係数の分割について審議をしております。この部会といたしましては、不確実係数を分割して評価をすること自身は可能であるというような判断をされているところでございますが、本日は今あるデータが評価に値するかも含めて、一定の方向を導き出せたらと考えているところでございます。

それでは、事務局より追加資料につきまして、説明をいただきたいと思っております。

○林課長補佐 ただいま座長から御説明がございましたけれども、ホウ素の評価につきましては、前回の部会でTDIの設定根拠の知見をラットの妊娠0～20日の生殖発生毒性試験を基にTDIの設定根拠とすることを確認して、不確実係数につきましてはWHO等がホウ素の評価において導入している不確実係数を分割して検討する手法を本食品安全委員会のホウ素の評価においても導入することが適切かどうかということは今後検討するという事を御了解いただいたところでございます。

本日資料でお示ししております資料1-1のホウ素の評価書（案）でございますけれども、この評価書（案）につきましては、字句等の細かい修正を行った以外は特に変更はございませんので、本日は評価書（案）の説明は省略させていただきます。

前回の部会におきまして、Toxicokinetics、Toxicodynamicsによる不確実係数を分割すること、また、その分割比について国際的にオーソライズされているのかどうかという御指摘がございました。本日は、座長の指示もございましたので、資料1-2といたしまして、WHOの不確実係数の分割根拠案という形でございますけれども、IPCSで分割を導入した時の経緯をまとめたものをお示ししているという状況でございます。

これ以外にも前回の御議論の中で、実際にホウ素で不確実係数の分割を適用するためのデータの検証をする必要があるということで御指摘いただいたところでございます。日本人の妊婦にかかるデータがあるのかどうかという御指摘もあったのですが、それらのデータについては事務局で調べた範囲においては、本日お出しできるようなデータはございませんでしたので、そこで本日は資料1-3「WHO、EPAで不確実係数（種差・個体差）の検討に用いた文献の要旨」ということで、実際にWHOやEPAで根拠とした知見をまとめたものを御用意しております。

まず、資料1-2「WHOの不確実係数の分割根拠（案）」を用いて説明させていただきたいと思っております。種差、個体差におけるファーマコキネティクス、またはファーマコダイナミクスの適切な配分につきましては、IPCSの1994年の会議で最初に国際的に討議されているところであると。Renwickの報告におきまして、幾つかの化学物質に対するPK及びPDの種差及び個体差に関するデータが解析されて、主に長期投与期間中のクリアランスですとか、AUCのような薬物動態パラメータのデータに基づいていた知見であったということでございます。

これらのデータに基づきまして、種差及び個体差それぞれ10に対しまして、PKが $10^{0.6}$ 、

すなわち 4.0、PD が $10^{0.4}$ 、すなわち 2.5 に分割することが可能であるということが提案され、このことが IPCS の中で了承されたところでございます。

一番下のパラグラフでございますけれども、真ん中辺りに個体差についての記載がございますが、Renwick のデータにおいては、個体差については 10 倍の係数を不均等に分割することを正当化するには不十分であり、個体差の係数は PK 及び PD をそれぞれ $10^{0.5}$ 、すなわち 3.16 に均等に分割されることとなったということが IPCS でとりまとめられたということでございます。資料 1 - 2 については以上でございます。

引き続きまして、資料 1 - 3 でございます。実際に WHO、EPA でホウ素の不確実係数、種差・個体差の検討に用いた知見をまとめたものでございます。

まず種差についてでございます。種差は EPA においてのみ検討をされているところでございます。EPA が種差の検討に用いた文献は全部で三つございましたけれども、一番下の U. S. Borax については当方事務局において入手ができませんでしたので、EPA の報告書を基に資料をまとめさせていただいております。

EPA が種差の検討に用いた文献は一番最初の文献でございますけれども、こちらはラットの知見でございます。ラットの腎クリアランスは 3.2~3.4 及び 3.0~3.2 mL/分/kg 体重であり、妊娠による腎クリアランスへの影響は認められなかったというものでございました。

真ん中の Pahl et al. 2001 年の知見におきましては、妊娠中期の女性に関するデータでございます。血漿中及び尿中ホウ素濃度を測定したホウ素クリアランスを算出した。その結果、妊娠及び非妊娠女性の腎クリアランスはそれぞれ 68.30 ± 35.00 及び 54.31 ± 19.35 mL/分/ $1.73m^2$ であったというものでございました。

一番下は U. S. Borax の 2000 年の知見をまとめたものでございますけれども、妊娠女性 15 名におけるホウ素の腎クリアランスは、平均 66.1 ± 32.4 mL/分と算出されたが、この値はばらつきが大きく、変動係数が 0.49 であったという EPA の報告の中に記載がございました。以上が種差の文献でございます。

続きまして、個体差でございます。まず WHO が個体差の検討に用いた文献を (1)、次ページに行きまして、EPA が個体差の検討に用いた文献ということで (2) で 3 報を挙げさせていただいております。

まず表の方の WHO が用いた文献でございます。Dourson の 1998 年の知見を基に WHO は検討を行っております。妊娠時におけるクリアランスデータが入手できなかったことから、入手可能な健常妊婦の GFR のデータ 3 報、この 3 報は実は EPA が検討に用いた 3 報と全く同じものでございましたけれども、この 3 報を検証した結果、健常妊婦の妊娠後期における平均 $GFR 144 \pm 32$ mL/分という値であったので、この値を用いて動態における個体差は 1.8 を算出したというものでございました。

続きまして、EPA が個体差の検討に用いた文献でございます。一番最初の Dunlop の知見でございますが、妊婦 25 名を対象とした試験でございます。妊娠 16 週、26 週、36 週に

おけるデータを取ったものでございました。全体の平均値は EPA によりますと 150.5 ± 17.6 mL/分であったというものでございました。

真ん中の Krutzen et al. 1992 年の知見でございますが、この知見は健常女性、糖尿病の女性、高血圧の女性、子癩前症と診断された女性を対象に妊娠期間中の GFR を測定したものでございました。妊娠後期の健常妊婦の平均 GFR は 195 ± 32 であったというものでございました。

一番下の Sturgiss et al. 1996 年の知見でございますけれども、こちらは妊婦 21 名を対象に妊娠初期と後期及び出産後の GFR を測定したという知見でございました。GFR の平均値は 138.9 ± 26.1 mL/分でございました。以上が EPA の知見でございます。

まず WHO の Dourson らの知見でございますが、Dourson らはこの三つの論文から 144 ± 32 という値を出しているところでございますが、実際に原著を確認いたしましても、どうやってこの 144 ± 32 という値を出したのかということについては、読み取ることができなかったところでございます。

また、EPA については本日参考 1 にお示ししておりますけれども、4 ページを御覧いただければと思います。この 3 つの文献のそれぞれの平均値、Krutzen の知見については健常妊婦の妊娠後期の平均値でございますが、この三つの知見の平均値を単純に足して、3 で割って算出した値を用いて、個体差の TK にかかる不確実係数を出しているという状況でございました。

事務局から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。ただいま事務局の方で UF を分割して適用するということを想定した場合の情報データの整理をしていただいたところでございます。現在、不確実係数を分割するという適用は WHO と EPA の両方で行われているところでございます。具体的にはこのホウ素について行われているということですが、WHO と EPA では分割の仕方が異なっているということで、私の方から事務局にお願いしたことは、とりあえず WHO の分割の方法の適用について最初に検討していただきたいということで、この資料 1 - 2 のようなものを作成いただいたところです。

ただいま説明がございましたように、1993 年頃からこういう検討が進められているところですが、この分割をこういう理由でこういう比率で分割することについて、皆様方の合意が得られないと前に進めないということになります。御意見をいただきたいと思いますが、よろしく願いいたします。あるいは内容について、追加の説明が必要な場合もお願いいたします。

○小泉委員長 分割を行うかどうかについてまず議論をし、その後に使用するデータについて精査していくと座長がおっしゃったのですが、これ以外の点についての意見を述べてもいいですか。

○長谷川座長 分割するということが合意できないと、次の話をしても仕方がないと思って、そういう発言をさせていただきました。

○小泉委員長 分割して考えるということは、より進歩したという形で、ほかの専門委員の方々は賛成されたと思います。しかし、その分割の方法が非常に妥当性がある、これをパブコメに出したときにきちんと意義が答えられるという状況にないと、私は非常に不安に思います。

分割した場合の次に入ってしまいますが、分割した場合の 144 という GFR のデータについては説明された文献がないということになると、なおさら非常に不安に思います。私はこの参考の中にあります 15 名の妊婦、これは多分ホウ素のクリアランスを計っているの、腎不全が多少ある方ではないかと思えます。

この参考 1 の次のページに 15 名の妊婦のホウ素クリアランスが出ていますが、これを計算してみますと、平均値が 66.1 ± 32.2 というので、これに SD を取ってしまうと不確実係数の個体差が 38.9 となるんです。これにデフォルト値をかけますと、個体差の不確実係数が 125 くらいになります。要するに症例によって、このホウ素クリアランスが変化するということが一つの懸念です。

もう一つは、なぜホウ素クリアランスのデータがあるのに、クレアチニンクリアランスを使って GFR とするのかということです。GFR というのは要するに何ら反応を生体内で起こさなくて、そのまま尿に出ていく値を基に出されているわけですが、私が 1 つ疑問に思うのは、ホウ素もそういう観点から GFR と見ていいだろうという形で出されておりますが、実際に事実を見るとホウ素クリアランスは約半分くらいの値ですね。そこに差があることは理解できないのですが、教えていただければと思います。

○長谷川座長 今の先生の御質問は、要するにホウ素のクリアランス値と GFR の値があまりにも違い過ぎるのではないかとということはおっしゃるとおりでございますが、実は GFR に関する情報は文献が入手できたばかりで、まだ全く目を通しておりませんのでよく分かりませんが、先生の御見解ではデータが不十分なので、分割も考える必要がないという御意見ということでよろしいでしょうか。

○小泉委員長 EPA とか WHO はこれを使ってやり始めているのは悪いことではないと思っておりますが、従来の 10×10 を否定するには、いろいろなデータの不備とか、あるいは日本人のいわゆる GFR も出ていないと。分かりにくいという中で、少し時期尚早かなと。ほかの専門調査会にも今後こういうことがあれば、活用していかなければならない状況の中で、どんな質問にも答えられる状況からきっちりと科学的評価をしていきたいという気持ちで、これはもう少し先でいいのではないかと。より安全で 10×10 で問題ないのではないかと私は思います。

○長谷川座長 ほかの御意見はございませんでしょうか。

○広瀬専門委員 方向性としては分割する方向で検討していくということですが、今回のホウ素のデータを最初に使うためには、まだ少し説明が不十分ということだと考えています。ただ、言いたいのは、この場合は 10×10 が安全のように見えますけれども、 10×10 が逆に安全でない場合もありますので、そのときは考慮するという事はしてもいいかと

思います。

○長谷川座長 今回このホウ素がモデルケースとして、UF を分割して実際に PK のデータがある程度あるということで、時間をかけて検討したところです。ただ、今の段階ではなかなか難しい要素があるだろうということで、この評価文書の中の一つの参考情報として、こういう方法も今は考えられているところがありますよという形で検討をしたところですが、今の段階ではなかなか難しいというようなことを1～2行入れるということで、従来どおりの10×10の100で割るという最もシンプルで、もともと最初に出ていた値を今回は採用するというのでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○長谷川座長 では、そういうことで、今回は決着をしたいと思います。

最後に先ほどのフッ素でございますが、なかなか記載方法も難しいのですが、私は少なくとも最終的なTDIのところ「主な曝露経路」という形で、飲水による摂取と書いていますが、「主な」ではなく、曝露経路を飲水による摂取と明確に書き切ることによって、一応含まれると。これはあくまでも飲料水からの摂取に基づいた数値ですよということが含まれる。「主な」にしてしまうと、まさにプラスαを含んでいることとなりますので、そういうことで収めたいと思いますが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 TDIが飲料水摂取量から計算されたということははっきりしていればよいです。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

それでは、ホウ素につきましては、34ページの案1でございますが、NOAELが9.6 mg/kg 体重/日ということで、不確実係数100、種差10、個体差10を適用して、96 μg/kg 体重/日と設定するというにしたいと思います。

続きまして、議事の「(2) その他」でございますが、事務局からよろしく願います。

○林課長補佐 その他につきましては特にございませんけれども、本日は4物質を御審議いただいたところでございますが、セレン、フッ素、ホウ素については最終的な結論を御了承いただいたということなので、適宜修正の上、幹事会の方に上程させていただきます。

まずフッ素については、「飲料水からの」ということが明確になるようにということでございましたので、その表現等につきましては先生方と御相談をさせていただきたいと思っております。

ホウ素につきましても不確実係数の分割について検討しましたが、最終的には採用しなかったことについての経緯とその理由についても、事務局の方で本日御議論をいただいた内容を基に案を作成して、また先生方と御相談させていただいて、評価書の食品健康影響評価に記載させていただきたいと思っておりますので、御協力のほどよろしくお願いいたします。

マンガンにつきましては、不確実係数のところで更に審議が必要という御指摘をいただきましたので、次回の部会での審議ということにさせていただきますので、よろしく願

いたします。

次回の清涼飲料水部会の会合の日程につきましては、後日、日程調整をさせていただきますと思いますので、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。それでは、時間を少し過ぎてしまいましたが、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11回）」を閉会いたします。どうもありがとうございました。