

食品安全委員会  
化学物質・汚染物質専門調査会幹事会  
第7回会合議事録

1. 日時 平成24年1月27日(金) 10:00～11:53
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、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸)の規格基準改正に係る食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
佐藤座長、長谷川専門委員、青木専門委員、圓藤専門委員、渋谷専門委員
  - (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)  
本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価専門官、林課長補佐、今井評価専門官、今治係長、長谷川技術参与
5. 配布資料
  - 議事次第
  - 座席表
  - 化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿
  - 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)クロロ酢酸
  - 資料3 清涼飲料水評価書(案)ジクロロ酢酸
  - 資料4 清涼飲料水評価書(案)トリクロロ酢酸
  - 参考 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
  - 佐藤座長 時間になりましたので、第7回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会を開

催いたします。

本日、鰐渕先生は御欠席ですが、幹事会メンバーの専門委員 6 名のうち 5 名に御出席いただいております。どうもありがとうございます。

食品安全委員会からは、小泉委員長をはじめ熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。御出席どうも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、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸）の規格基準改正に係る食品健康影響評価について、(2) その他となっております。

議事に入る前に、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○林課長補佐 資料の確認の前に、1 月 16 日付で事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。

中島事務局次長が異動いたしまして、後任に本郷事務局次長が着任いたしましたので、御紹介いたします。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくをお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、お手元に配布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、化学物質・汚染物質専門調査会幹事会専門委員名簿、資料 1 といたしまして「清涼飲料水評価書（案）水銀」、資料 2 といたしまして「清涼飲料水評価書（案）クロロ酢酸」、資料 3 といたしまして「清涼飲料水評価書（案）ジクロロ酢酸」、資料 4 といたしまして「清涼飲料水評価書（案）トリクロロ酢酸」、また、参考といたしまして「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）」でございます。

不足等ございましたらお知らせください。

○佐藤座長 資料は大丈夫ですか。

それでは、議事に移ります。

本日、御議論いただく内容は、これまで清涼飲料水部会で議論され、了解をいただいている案件です。

それでは、議事(1) 清涼飲料水中の化学物質（水銀、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸）の規格基準改正に係る食品健康影響評価について、物質一つ一つで審議していきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

（「はい」の声あり）

○佐藤座長 では、まず水銀からお願いいたします。

水銀については前回の幹事会で一度審議をさせていただいたのですが、そのときの評価書案では、水銀といってもこの場合は無機水銀の評価だったわけですが、安全側に立つということから、メチル水銀の TWI を平成 17 年に決めたかと思います。それをういて清涼飲料水の評価としていました。

ただ、同じ水銀化合物といってもメチル水銀と無機水銀では毒性が異なること、それか

ら、清涼飲料水の規格の場合には一般集団、ジェネラルポピュレーションが対象になるわけですが、それにメチル水銀の評価結果、これはハイリスクグループとして胎児、妊婦さんを対象としていて、世界的にも日本の食品安全委員会はきちっとこの辺を理論づけして出したと思うのですが、そういう論理と合わないのではないか。それから、清涼飲料水の中にメチル水銀はほとんど入っていないだろう、検出できないレベルではないか。また、水質基準も無機水銀として毒性評価を行っている。そういう観点から、清涼飲料水においては無機水銀の評価に限ったほうがいいのではないかとされて、清涼飲料水部会に審議をお願いしたという経過がございます。

それでは事務局から、食品健康影響評価を中心に御説明をお願いします。

○林課長補佐 資料 1「清涼飲料水評価書（案）水銀」を用いまして簡単に御説明申し上げます。

まず、5 ページをご覧ください。

評価対象物質の概要でございます。

今、佐藤座長から御説明がございましたように、食品安全委員会ではメチル水銀の評価結果を平成 17 年に出しているところでございますが、本評価書における評価対象物質の概要及び毒性に関する科学的知見の対象は、無機水銀としてございます。

1. 起源でございますが、自然水中ではまれに水銀鉱床等の地帯を流れる河川に由来するほか、工場排水、下水などから混入することがあるということでございます。

その下に用途等ございますが、本日は説明を省略させていただきます。

続きまして、6 ページからのⅡ. 安全性に係る知見の概要でございます。

この知見の概要でございますが、WHO の飲料水水質ガイドライン、米国の EPA/IRIS のリスト、国際化学物質安全性計画 (IPCS)、WHO 環境保健基準及び国際化学物質簡潔評価文書 (CICAD) 等を基に、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。

まず、15 行目からの体内動態でございます。

23 行目をご覧くださいいただければと思いますが、食物から摂取された無機水銀は、約 7～8% が吸収される。水からの吸収は 15%又はそれ以下であると考えられている。

28 行目でございますが、無機水銀は肝臓と腎臓に容易に蓄積し、腎臓は主要な標的器官である。

排泄については 34 行目から記載がございまして、無機水銀の主要な排泄経路は尿と便であり、ヒトにおける生物学的半減期は約 1～2 か月とされているということでございます。

続きまして、実験動物等への影響でございます。

まず、急性毒性試験でございます。

40 行目から記載がございまして、塩化水銀 (Ⅱ) のラットの経口半数致死量については、水銀の量に換算いたしますと 25.9～77.7 mg/kg 体重/日という報告がございまして。

続きまして、亜急性毒性試験でございますが、7 ページから記載がございます。

亜急性毒性試験につきましては、12 ページまでマウス、ラットの 7 つの試験について記載がございます。すべて塩化水銀 (II) を投与したものでございます。

いずれの試験におきましても、投与により腎臓への影響が認められております。そのうち最も低い用量で影響が認められておりますのが、10 ページの 25 行目からございます g. 6 か月亜急性毒性試験 (ラット) でございます。

こちらの試験は今回の水銀の TDI の根拠となった試験でございます。12 ページの表 7 をご覧いただくのがよろしいかと思っておりますが、水銀として、0.23 mg/kg 体重/日において雄で腎の絶対及び相対重量の増加、雌で腎相対重量の増加が認められたものでございます。この 0.23 mg/kg 体重/日を LOAEL としてございます。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験です。

15 ページまで、マウス、ラットの 3 つの試験の記載がございます。いずれも塩化水銀 (II) を投与した試験でございます。

投与により腎症が認められておまして、ラットでは発がん性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おりますのが、13 ページの 27 行目にございます c. 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) でございます。

14 ページの 11 行目からをご覧いただきたいのですが、投与開始後 15 か月の中間評価において、両投与群で雌雄の腎相対重量と、雌の脳相対重量の有意な増加が認められた。雄では慢性腎症の重症化が認められ、高用量群では重篤度の上昇が認められたというものでございます。

2 年間行った後の最終的な成績が、15 ページの表 10 にまとめてございます。

まず、下のほうでございますが、水銀として 1.9 mg/kg 体重/日において、雄で生存率の低下、腎の相対重量増加、慢性腎症の重症化等が認められてございますし、雌でも腎臓及び脳の相対重量増加、鼻粘膜の炎症増加が認められてございますが、この投与量では発がん性は認められてございません。

上の投与量、水銀として 3.7 mg/kg 体重/日の場合ですと、雄で前胃扁平上皮乳頭腫の発生頻度上昇、甲状腺濾胞上皮細胞がんの発生頻度の上昇が認められてございますので、この 3.7 mg/kg 体重/日を発がん性の LOAEL とし、今回の評価においては発がん性の TDI の LOAEL としてございます。

したがって、その下の 1.9 mg/kg 体重/日の発がん性の TDI の NOAEL としてございます。

続きまして、生殖・発生毒性試験でございますが、19 ページまで、マウス、ラット、ハムスターの 5 つの試験がございます。塩化水銀 (II)、酢酸水銀 (II) を投与したものでございます。投与により、精巣毒性、精神への影響、受胎能低下、胚死亡が認められてございます。

続きまして遺伝毒性でございますが、19 ページから記載がございます。

表 16 が *in vitro* の試験結果でございます、いずれも陽性でございます。

21 ページの表 17 は、*in vivo* の遺伝毒性試験でございます。先ほどの *in vitro* では陽性でしたが、*in vivo* では染色体異常試験で弱陽性が 1 つ、優性致死試験で弱陽性が認められてございますが、いずれの試験におきましても用量依存性が不明確であったり、1 用量での試験ということで、染色体異常の誘発を示す明確なデータはございませんので、清涼飲料水部会では、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御判断いただいております。

続きまして、ヒトへの影響でございます。

急性影響といたしましては、主な二つの毒性として神経と腎の障害が挙げられ、神経障害は水銀蒸気曝露で認められてございます。肝臓や腎障害は無機水銀で特徴的でございます。

続いて、22 ページの 10 行目から、慢性影響でございます。

水銀蒸気曝露の影響を最も受けやすいのは中枢神経系と考えられているというものでございます。

また、慢性影響についての知見の数は限られてございまして、塩化水銀（I）の含有治療薬の摂取に関するものがあるだけでございました。

最後に、国際機関等の評価でございますが、IARC におきましては、金属水銀、無機水銀は、グループ 3 のヒトに対する発がん性について分類できない物質とされてございます。

23 ページの 11 行目、JECFA では、それまでメチル水銀と合わせた総水銀の TWI を出していたところですが、2010 年 2 月の第 72 回 JECFA の会合において初めて無機水銀としての基準値が示されまして、6 か月のラットの塩化水銀の経口投与試験における雄の腎重量の増加に基づいて、BMDL<sub>10</sub> 0.06 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 100 を適用して無機水銀の PTWI を 4 µg/kg 体重/週と設定しているところでございます。

それ以外の WHO、EPA/IRIS、厚生労働省における水質基準の見直しの際の評価の概要につきましては、25 ページの表 18 に記載がございまして、

JECFA、WHO におきましては、今回の評価書案で非発がん毒性の TDI の設定根拠としているのと同じ試験を TDI の設定根拠としてございます。JECFA は先ほど申し上げたとおりでございますが、WHO の場合は 0.23 を NOAEL として、不確実係数 100 を適用して TDI を 2 としてございます。EPA/IRIS においては、塩化水銀についてはラットの亜慢性混餌、強制経口及び皮下投与試験における自己免疫への影響に基づいて、さまざまな LOAEL が認められていますが、これらの値を用いて、不確実係数 1,000 を適用して 0.3 を参照用量としてございます。

なお、曝露の状況でございますが、表 19 にございますように、浄水においては 10%超過から 20%超過が 1 か所あるだけで、それ以外のものは水質基準の 10%以下であったということです。

以上、申し上げました知見を踏まえまして、食品健康影響評価でございますが、27 ページをご覧ください。

8 行目でございますが、遺伝毒性については、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。発がん性については、無機水銀の IARC による評価ではグループ 3 となっているが、雄のラットで前胃偏平上皮細胞乳頭腫及び甲状腺濾胞上皮細胞がんの発生が認められたため、ヒトに対する発がん性の可能性は無視できないと考え、そのため、今回、参考として配布してございます「清涼飲料水のヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」に沿って判断し、発がん性と非発がん毒性の両方について TDI の算出を試みました。

なお、無機水銀は非遺伝毒性発がん物質だったので、TDI を算出することが妥当となると判断されました。

まず、発がん性に関する TDI についてですが、先ほど申し上げました 13 ページの c. 慢性毒性の試験に基づき、NOAEL を 1.9 mg/kg 体重/日と判断いたしまして、不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がんの可能性 10）を適用して、発がん性に関する TDI を 1.9 µg/kg 体重/日と算出いたしました。

非発がん毒性に関する TDI について検討いたしましたところ、最も低い用量で影響が認められているのが、先ほど説明を割愛してしまったのですが、15 ページの a. 生殖・発生毒性の試験でございます。LOAEL として 0.185 mg/kg 体重/日が認められてございますが、この試験においては受胎率の低下に用量依存性が認められませんでしたので、この LOAEL については TDI 算出の根拠とはしてございません。

次に低い用量で影響が認められたのが、10 ページの g. NTP によるラット 6 か月間亜急性毒性試験、強制経口投与試験でございます。0.23 mg/kg 体重/日以上投与群で雄の腎絶対及び相対重量、雌の腎相対重量が増加しているというものでございます。また、NTP によるラット 2 年間慢性毒性試験においては、高用量の雄の 15 か月中間殺例で腎症の重篤度が上昇しております。

これらを考えあわせますと、6 か月試験において雌雄の 0.23 mg/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障害性変化とみなすことができるということで、LOAEL を 0.23 mg/kg 体重/日と判断した。この値に不確実係数 300（種差 10、個体差 10、より慢性に近い 6 か月間の亜急性毒性試験の LOAEL を使用していること、及び、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性を考慮した 3）も適用して、非発がん毒性に関する TDI を 0.7 µg/kg 体重/日と算出いたしました。

以上、非発がん毒性の TDI と発がん性に関する TDI の二つを出しましたが、より安全側に立った観点から、低い値となった非発がん毒性に関する TDI を採用いたしまして、無機水銀の TDI を 0.7 µg/kg 体重/日と設定したものでございます。

○佐藤座長 今回の評価書は、無機水銀を対象として評価いただいたということでございます。

ただ今御説明いただいたことに、何か質問あるいは御意見ございませんでしょうか。

○圓藤専門委員 無機水銀に絞ってレビューしていただいたということ、結構なことだと思っております。

22 ページまで無機水銀に絞った形でレビューしていただいたと思いますが、22 ページの国際機関等の評価のところでメチル水銀を書いていますよね。これを書く必要はあるのかどうか。

同じことで、23 ページで JECFA の経緯を書いていますよね。経緯ですから書いたほうがわかりやすいのかもわかりませんが、場合によったら 11 行目からの無機水銀だけに絞ってもわかりやすいかなという気がいたします。同じく、24 ページにメチル水銀の経口 RFD を書いてある。これも書く必要があるのかどうか。発がん性のところでもメチル水銀のことが書いてある。25 ページの厚生労働省のところは無機に絞ってありますが、書くことが親切なのか、あるいは省いたほうがわかりやすいのか議論していただければと思います。書いたからといって間違いではありませんが。

もう一点は、無機水銀に絞ったとするならば、タイトルも「水銀」とするのではなく「無機水銀」にするか「水銀（無機）」とするのか、全部を読まずにタイトルと値だけ見てひとり歩きしていく可能性がありますので、総水銀としての値なのか無機水銀としての値なのか、間違っ使用方をされないかということで、タイトルそのものについても御議論いただければと思います。

○佐藤座長 確かにわかりやすさというか、そういう観点では、今のような注意も必要なのかなと。

最初のほうで「無機水銀を評価対象とします」とは書いてあるのですが、そこをしっかりと読まないで、メチルと出てきて数値も違うのに何でこっちなのだという混乱も起こりかねませんよね。

○圓藤専門委員 JECFA の指針も最初は総水銀としての値を決めていたわけで、タイトルだけ見ると「これは総水銀なのかな」と思ってしまうおそれがあると思うので、その辺、御注意いただければと思います。

○佐藤座長 いかがでしょうか。混乱をきたさないという意味では、今の圓藤先生の御意見はごもっともかと思えます。インフォーマティブな点から言うと、入れておいたほうが情報の量としては多いということにもなるかと思いますが。

長谷川先生、いかがですか。

○長谷川専門委員 まずタイトルでございますが、私の聞いている範囲では、厚生労働省から「こういうタイトルで」ということで諮問があったと聞いておりますので、多分タイトルそのものを全く入れ換えるわけにはいかないのだろう。だから、少し注釈をつけた形で入れたほうがいいのかと思います。

そういう前提をつければ、私は、一応情報はあったほうがいいのかと思います。ただ、書きぶりについては少し工夫してもいいかもしれないなど。

○佐藤座長 そうですね、あくまで参考情報だということがわかるほうがいいのかと思うので。

他にいかがでしょうか。

○小泉食品安全委員長 タイトルの件ですが、本当は、この評価書に諮問書がついているほうがわかりやすいかなという気がします。諮問書はどうなっているのでしょうか。

○林課長補佐 評価要請は「水銀」となっております。

○小泉食品安全委員長 それは、もう評価書では変えようがないことになりますね。ですから、中に何か書くしかないかなという気がします。

それからもう一点、やはりメチル水銀と無機水銀は全く違うものだと思っていくらい生体影響も違いますし、物質としての作用機序も違いますので、できれば圓藤先生のおっしゃるように省いたほうがわかりやすいと思います。もし書くとすれば、「参考資料」という形をどこかタイトルの横にでも書いたほうがいいのかと思います。

○青木専門委員 今、委員長が御発言のとおりで、もし可能ならば、「参考情報」という形でメチル水銀の部分をつけていただくほうが国民の皆様へのわかりやすさという観点から重要なのかなと思いますが、他の先生方の御意見もぜひ伺いたいと思います。

○佐藤座長 では、渋谷先生、何か御発言があれば。

○渋谷専門委員 私も委員長のおっしゃるとおり、やはり「参考資料」という形で明示したほうがよろしいと思います。

○佐藤座長 一通り御意見を伺ったと思います。

そうしますと、諮問が「水銀」で来ているので、評価書のタイトルについては「水銀」で返さざるを得ないだろうと思います。ただ、5ページ一番上の「評価対象物質の概要」のところへ、「水銀には一般にこういうものがありますが、食品安全委員会としては、メチル水銀は既に評価をお返ししていますよ、ここでは無機水銀に限ってやりますよ」と書いてあるので、これで十分かなという感じもしますがね。

それから、メチル水銀の情報については、参考であることがわかるように書いたほうがいいのかというのが大体の御意見かと思いますが、そういうことでよろしゅうございますか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 では、書き方については事務局と座長にお任せいただいてよろしいですか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 TDI についてはいかがでございましょうか。ラットの 26 週間の実験から LOAEL、NOAEL を出して、0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という TDI、これは非発がんのほうの影響でございしますが、発がんの影響も考えたほうがいいのかということを考えつつ、参考資料で出ております発がんリスクの評価手順に従ってやって、非発がんのほうの値が小さいということで、この 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という TDI をとったということですが、いかがでござ



いでしょうか。これでよろしいですか。

メチル水銀が 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/週で、これは TWI なのですが、TWI とすると 7 を掛けて 4.9  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということで、メチル水銀と比べてみても大体妥当なところかなというか、もう少し大きくてもいいかなという感じもしないでもないのですが、まあ妥当なところかなという感じはいたします。

そういうふうに考えてはいけないということもあるのですが。

では、ラットの亜急性毒性試験を使ったもので、非発がんの TDI として 0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということでよろしゅうございますか。

○長谷川専門委員 1 か所だけ字句についてお話ししたいのですが、今、読まれなかった 4 ページの要約の部分で、28 行目、遺伝毒性についての文章の最後に「(TDI) の算出が可能である」と書いているのは、「適切である」というほうが多分よろしいかと思しますので、修正していただけたらと思います。

○佐藤座長 確かにそうですね。「可能である」というのはできるか、できないかという話であって、できるけれども適切かどうかという話とは違うと思います。

では、これは修正しましょう。

○林課長補佐 修正させていただきます。

○佐藤座長 それでは、TDI についてはお認めいただいたということで、食品安全委員会に上げたいと思います。

今、長谷川先生から中身にかかわる字句の訂正がありました。こちらは中身にはかかわりませんが、6 ページの 11 行目、CICAD の略は「国際化学物質簡潔評価文書」でいいですか。ちょっと何か……。他のところでも使っていればそれでもいいのですが。

それからもう一点、27 ページの 34 行目に「15 か月中間殺例」とありますが、こういう実験では中間殺例というのはよく使うのですか。多分タームが来ないうちに途中で屠殺して検査したということでしょうか、これはよく使われますか。

○渋谷専門委員 ええ、そういう言い方をします。

○佐藤座長 では、結構です。CICAD については、他のところで使っているかどうか。何か情報ありますか。

○林課長補佐 ちょっと今、手元に資料がございませんので、また確認いたしまして、修正すべきところは修正させていただきます。

○佐藤座長 では、その辺のところは直させていただくかもしれませんが、先ほどの御意見を含めて。

○渋谷専門委員 すみません、私も字句の修正を一つ。

23 ページ、WHO の水質ガイドラインのほうに NTP で行っている試験が「26 週間」と書いてあるのですが、JECFA のほうでは「6 か月」。この評価書では「6 か月」という表記をしているので、「6 か月」にさせていただきたい。

それから、NOAEL の根拠が書いていないのですね。それを具体的に記載していただき

たいと思います。

○佐藤座長 今のは大事なところなので。

NOAELの根拠、場所としてはどこに記載することになりますか。

○渋谷専門委員 23ページの22行目のところです。「腎臓への影響」としか書いていないのですね。

○佐藤座長 あ、この部分のですね。わかりました。

事務局、了解しましたか。

○林課長補佐 承知いたしました。WHOの根拠文書を確認いたします。

○佐藤座長 他に御発言ございますか。

○渋谷専門委員 国際機関の評価ですが、評価年が書いてあったり書いていなかったりしているので、できれば書いていただきたいと思います。

○佐藤座長 そうですね、それはあったほうがよりインフォーマティブというか、ある意味そういうものは大事ですよ。

他に何か御発言ございますか。

なければ、確認でございますが、TDIは水銀として0.7 µg/kg 体重/日、その根拠は、この評価書にあるとおりでございます。

先ほどいろいろ御議論いただきましたが、評価書のタイトルとしては「水銀」として、無機水銀を評価しているのだということがきちんとわかるように、若干の修正を行いました。それから、字句の訂正が幾つかございました。

それを含めて事務局と座長で相談して、直した上で食品安全委員会へ上げることにさせていただきます。よろしゅうございますか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 ありがとうございます。

それでは次に、クロロ酢酸です。事務局から御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 資料2を用いまして御説明いたします。

まず5ページ、評価対象物質の概要でございますが、5行目でございます。水道においては、MCA、これはクロロ酢酸の略称として書かせていただいております、などのハロゲン化酢酸類は、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤(塩素)とが反応して生成される消毒副生成物質の一つでございます。

以下、一般名、化学名等は、5ページから6ページに記載のとおりでございます。

続きまして、安全性に係る知見の概要でございます。

クロロ酢酸につきましても、WHO飲料水水質ガイドライン等の文書等をもとに、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。

毒性に関する科学的知見でございますが、まず、体内動態の吸収でございます。

20行目にございますように、SDラットに単回飲水投与した試験においては、速やかに胃から吸収あるいは小腸に移動し、投与15分後には投与量の82%、2時間後にはほぼ全

量が胃から消失したという報告がございました。

分布につきましては 7 ページにございますように、皮下投与したラットでございますが、腎臓と肝臓中の量がほぼ同等であり、血漿、脳及び心臓における値の 4~5 倍以上であった。

12 行目から経口投与の試験について記載がございましたが、SD ラットに単回経口投与試験を行うと、血漿と腎臓中のクロロ酢酸量は投与 2 時間後にそれぞれ投与量の 0.11%と 1.93%に相当するピークに達し、肝臓中では投与 15 分後に投与量の 1.91%に相当するピークを示したというものでございます。

代謝については、8 ページの図に示したような代謝が行われるところでございます。

排泄に関しましては、8 ページの 5 行目に記載がありますように、クロロ酢酸を単回経口投与したラットの試験におきまして、投与量の約 90%は 24 時間以内に尿から排泄されたというものでございます。

実験動物等への影響でございますが、急性毒性試験におきましては、経口投与による半数致死量はラットでは 55~580 mg/kg 体重、マウスでは 165~260 mg/kg 体重、モルモットでは 80 mg/kg 体重であったという報告がございました。

続きまして、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、13 ページまで、マウスとラットの五つの試験がございます。

投与により、心臓、肝臓、腎臓への影響が認められてございます。このうち低い用量で影響が出ているものは、例えば 10 ページの b. で 7.5 mg/kg 体重/日以上の上鼻汁とか、11 ページから 12 ページに記載がございまして d. 13 週間亜急性毒性試験（ラット）の 30 mg/kg 体重/日以上で血清コリンエステラーゼ活性の減少ですとか、雌で心臓の相対重量の減少が認められているというものがございました。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験、13 ページからでございます。

15 ページまで、マウスとラットの三つの試験がございまして。いずれの試験におきましても、発がん性は認められてございません。

この三つの試験のうち最も低い用量で影響が認められたのが、14 ページの 23 行目からの c. 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）でございます。この試験は TDI の設定根拠の試験としているものでございます。

28 行目からですが、3.5 mg/kg 体重/日以上投与群では、脾臓の絶対及び相対重量の変化が認められております。これについては、3.5 mg/kg 体重/日投与群では脾臓の重量の増加が認められましたが、一方、26.1 mg/kg 体重/日以上投与群では、15 ページの 2 行目に記載がございまして、こちらでは、脾臓の絶対及び相対重量の減少が認められてございます。それ以外にも、26.1 mg/kg 体重/日以上投与量では、体重増加率の減少、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の絶対重量の減少、精巣の相対重量の増加が認められてございます。

この 26.1 mg/kg 体重/日を LOAEL とし、その下の 3.5 mg/kg 体重/日を NOAEL としてございます。

続きまして、免疫毒性試験でございますが、15 ページに記載のとおりでございます。

生殖・発生毒性試験については、16 ページからでございます。

まず、a. の試験で、ラットにおける 193 mg/kg 体重/日の飲水投与によって、母動物で有意な体重増加抑制が認められましたが、生殖・発生への有害影響は報告されてございません。

なお、15 行目からの〔参考〕にありますように、Long-Evans ラットで 140 mg/kg 体重/日投与群で心脈管系の形態異常が認められましたが、この試験につきましては要旨だけの報告で、詳細な実験結果は報告されていないところでございます。

また、23 行目からは参考までに、*in vitro* の試験も記載させていただいておりますが、この試験においても、ハロ酢酸は潜在的な発生毒性物質であるということで、クロロ酢酸の生殖・発生毒性に関しては懸念があるといった記載がございました。

続きまして、17 ページからの遺伝毒性試験です。

17 ページの表 11 に *in vitro* が、18 ページの表 12 に *in vivo* の試験成績がまとめてございます。*in vitro* につきましては、復帰突然変異試験のサルモネラで一つ弱陽性のものがございますが、これについては再現性が認められてございませぬし、SCE 試験においても一つ陽性のものがございますが、他の試験においては陰性という相反する結果が認められているところでございます。

*in vivo* については、いずれの試験においても陰性ということで、クロロ酢酸の遺伝毒性については、現時点では、クロロ酢酸に遺伝毒性はないと清涼飲料水部会では判断されたところでございます。

18 ページからのヒトへの影響でございますが、クロロ酢酸のヒトへの影響の知見は主に中毒事例の知見で、経皮からの、しかも偶発的なものしかございませぬし、また、経口では、19 ページに自殺目的で摂取し溶血性尿毒症候群を示した知見等ございますが、この程度の知見しかございませぬでした。

なお、19 ページに国際機関等の評価をまとめてございますが、IARC におきましてはクロロ酢酸の発がん性分類を行っていない、JECFA は評価書がないという状況です。WHO、EPA/IRIS、厚生労働省の評価結果につきましては、21 ページの表 13 にまとめてございます。

WHO、EPA/IRIS、水道水質基準のいずれにおきましても、14 ページの c. 慢性毒性試験を根拠に TDI が設定されてございます。WHO と水道水質基準は最低用量の 3.5 で認められた脾臓の重量上昇を影響ととって、LOAEL を 3.5。EPA/IRIS は脾臓の影響等はとらずに NOAEL を 3.5 として、それぞれ不確実係数を適用して、TDI を WHO では 3.5、水道水質基準でも 3.5、EPA/IRIS では 10 という値を評価値として示してございます。

曝露状況でございますが、22 ページの表 14 にございますように、浄水においては水道水質基準の 60%超過から 70%以下の箇所が 2 か所ございましたが、ほとんどが 10%以下でございました。

以上の知見を踏まえて記載されたのが、22 ページ 11 行目からの食品健康影響評価でございます。

これまで御説明いたしましたように、発がん性を示す所見は認められてございません。また、遺伝毒性については、ないものと判断されるということで、「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」に従いまして、クロロ酢酸のリスク評価においては TDI を設定することが適当であると判断したところでございます。

最終的に TDI の設定根拠といたしましたのは、28 行目から記載がございますように、14 ページの慢性毒性試験、c. ラットの 104 週間飲水投与試験の結果でございまして、26.1 mg/kg 体重/日で影響があるとし、この値を LOAEL とし、その下の 3.5 mg/kg 体重/日以上で認められた脾臓の絶対及び相対重量の変化については、26.1 mg/kg 体重/日投与群では脾臓の重量は減少しているが 3.5 mg/kg 体重/日投与群では増加しているということもございますので、この脾臓の影響を有害影響と判断することはできないといたしました。その結果、LOAEL を 26.1 mg/kg 体重/日、NOAEL を 3.5 mg/kg 体重/日としてございます。

一方、生殖・発生毒性につきましては、16 ページにございました知見の範囲におきましては詳細なところがわからないということで、このことについては追加の不確実係数に考慮したほうがよいと清涼飲料水部会では判断してございます。

したがいまして、評価結果といたしましては、ラット 104 週間の飲水投与試験での NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日に、種差 10、個体差 10 のほかに、生殖・発生毒性が懸念されるがデータ不足とすることを考慮した 10 を追加した不確実係数 1,000 を適用いたしまして、クロロ酢酸の TDI を 3.5 µg/kg 体重/日と設定したというものでございます。

○佐藤座長 クロロ酢酸の場合には非発がんの TDI ということで、3.5 µg/kg 体重/日ということですが、御質問、御意見ございますでしょうか。

23 ページの 34 行目にある（NOAEL 設定根拠所見）は、これでいいのですか。これは、先ほど御紹介いただいた 15 ページの表 8 の、26.1 mg/kg 体重/日の欄に書いてあることのように思うのですが。26.1 mg/kg 体重/日でこういう所見があつて、3.5 mg/kg 体重/日では脾臓の絶対及び相対重量の変化だけがあつて、方向性が逆だからそれはとらないことにして NOAEL 3.5 mg/kg 体重/日、論理の運びとしてはそういうことですよ。

○林評価課長 おっしゃるとおりです。

○佐藤座長 そうすると、ここの書き方はちょっとおかしいことになるように思うのですが。LOAEL がこうで NOAEL はこうで、その所見はとらないことにするから NOAEL が 3.5 mg/kg 体重/日ですよと、評価書内ではそうなっているのですが、ここのところはちょっと違いますよね。これは書き方を変えないといけないのではないかと思います。

○長谷川専門委員 一応ここでの書きぶりといましては、3.5 mg/kg 体重/日では一応影響がなかったという判断で、その上の用量でどういう毒性が出たかをここに書くことになっております。ただ、3.5 mg/kg 体重/日で脾臓の重量変化が見られたという事実がありますので、なぜそれを採用しなかったのかという理由が上のほうに記載されている、そういう意味でございます。

○佐藤座長 テキストのほうはいいのですが、この 28 行目からが……。 「NOAEL 設定根拠所見」でいいのですかね。水銀のほうでは 28 ページの 9 行目に、これは LOAEL をとってやっているから当たり前ですが、「LOAEL 設定根拠所見」としてそのときのドーズのことが書いてあるのですよね。

これは今までどうしていましたっけ。今さら聞くのも変ですが。

○小泉食品安全委員長 農薬等については、多分「毒性所見」とだけ書いていたように思うのですが。

○長谷川専門委員 「NOAEL 設定根拠所見」を書かないと、すべての毒性を書かなければいけなくなってしまいますので。NOAEL は、その上の用量で見られたこの毒性が見られなくなりますよという意味で、NOAEL。その根拠としてここに書くことになっています。

○小泉食品安全委員長 おっしゃることはよくわかるのですが、高用量にすればいろいろな障害が出てくるのは当たり前なのです。ですから「慢性毒性のときに最小限こういった所見がある」ということを一般的に書いているように思うのですが。

○長谷川専門委員 通常、毒性のプロファイルを書くということであれば、先生のおっしゃるとおりでございます。ここでは、この NOAEL を設定した根拠について書いてあるということですので、一応ここではこういう書き方でいいと思います。

○佐藤座長 書き方はいいのですが、「NOAEL 設定根拠所見」とすると何か、これは私の読み方というか、言い方が悪かったのかもしれませんが。そうか、NOAEL を設定するためにその上の所見を書いたというのが NOAEL 設定所見ですね。

そこのところがちょっと理解しにくかったものだから今のような質問をさせていただいたのですが、これは、今までもこれできたのですか。

○林課長補佐 今までも先ほど長谷川先生がおっしゃったような形で、このような書き方で来ております。

○佐藤座長 わかりました。それがはっきりしていれば、それでいいと思います。それで特に問題ありませんでしたよね。今だけ私がこういう質問をしてしまったということで、すみません。結構です。

他に御質問、御意見ございませんか。

○長谷川専門委員 今、読んで気がついたのですが、23 ページの 7 行目に「生殖・発生毒性試験に関する報告」云々ということで「二つの試験において」と書いてございますが、動物種が書いてありません。前を見ましたらこれはラットのはずですので、「二つのラッ

トの試験」と動物種を書いてください。

○佐藤座長 事務局、お願いいたします。

○林課長補佐 追加させていただきます。

○青木専門委員 本当に細かいことで申しわけありませんが、しかも評価と関係ないので、18 ページの 10 行目、遺伝毒性の *in vivo* 試験のところ「ラットは捕獲されたものであり」という、これは本当に捕獲されたものなののでしょうか。何かの間違ひではないかと思うのですが。これだと野ネズミを捕ってきたように見えてしまうので、ちょっと確認していただいて。本当にそうだったらそれでいいのですが。

○佐藤座長 そうなのではないですか。「この実験に用いられたラットは、捕獲されたものであり、適切な評価はできない」という。

○青木専門委員 92 年に捕獲したラットを使ったというのも、ちょっと。しかも雑誌も、この世界では非常に重要な雑誌なので。そのとおりであったらそれでいいのですが、一応確認していただいたほうがいいのではないかと思います。

○林課長補佐 確認いたします。

○廣瀬食品安全委員 最終的に「遺伝毒性はない」と判断されておりますが、17 ページの表 11 の一番下で、DNA 損傷試験が「+」という事実に関して、これを遺伝毒性がないと判断した理由が書かれていません。この辺の説明があったほうがいいかと思いますが。

○佐藤座長 これは、*in vitro* ではいろいろあって *in vivo* ではないから判断したということでしたか。その辺を。

○林課長補佐 清涼飲料水部会においては、今、佐藤座長がおっしゃったように、*in vitro* ではあるものはあるが *in vivo* においてはすべて陰性ということで。

○廣瀬食品安全委員 こういう場合には、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はない」と書いたほうがいいのではないかということなのですが。

○佐藤座長 一般的に書くよりも、*in vivo* の実験ではなかったということを書いたほうがいいということ。それは、そのほうがよろしいですね。

では、そこは修正をお願いいたします。

○小泉食品安全委員長 6 ページの吸収のところですが、ここに書かれている吸収はほとんど皮膚から。上の 3 行は皮膚表面、33 行以降は経皮投与とか静脈投与といったものの吸収について書いてありますが、食品安全委員会が非常に知りたい吸収は腸管吸収なのですね。

そのことについては 20 行目から書いてありますが、21 行目で、10 mg/kg 体重投与では速やかに吸収されて小腸に移動するとか、15 分後には 82%なくなったということは、吸収率 82%かなと思われるのですが、それがきっちり書かれていない。

そして 7 ページを見ますと、分布のところ 12 行目からずっと投与量が書いてありますが、血漿と腎臓中の MCA 量は投与 2 時間後にそれぞれ投与量の 0.11%と 1.93%、あるいは肝臓中では 1.91%ということは、時間経過があると思いますが、余り吸収されない

のかなど、ちょっと矛盾する文章になるのですね。「速やかに吸収される」ということは、1%が速やかなのか 100%が速やかなのかわからないので、腸管吸収率をはっきりここに書いておくべきだと思います。

経皮吸収とかこんなことは当たり前の話なので、わかればですね。吸収というのはそういう意味が重要なので、調べてわかる範囲で書いていただきたいと思います。

○佐藤座長 実験としては多分あったのですが、確かに委員長がおっしゃるように、消化管からの吸収が一番重要で、皮膚からというのは労働衛生や何かの分野では重要なかもしれませんが、ここではそれほど考えなくてもいいということで、この辺、せっかくデータがあるから書いていただいてもいいのですが、簡潔にするとか、あるいは順番をどうするかといったことを事務局と相談させていただきたいと思います。

それから、80%が胃から消失して、でも臓器にあるのは結構少なそうな感じというのはちょっと不思議な感じがいたしますが。

○長谷川専門委員 この辺ちゃんと読んでいなくて申しわけないのですが、ただ、文章をそのまま読むと、胃から消失したというのは必ずしも吸収されたという意味ではないわけで、胃から検出されなくなった。その後の表現も「吸収、あるいは小腸に移動し」とか、「胃からほとんど消失した」となっているので、これは、吸収がいいということにはとてもならない。

おっしゃるようにこれは非常に誤解を招く文章になっていると思いますので、ちょっと注意して、書きぶりを改めたほうがいいのかと思います。

○佐藤座長 確かにそうですね。

では、ここはもう一度検討していただいて、長谷川先生にも見ていただくことにしたいと思います。

ほかに御意見、御質問ございますか。よろしいですか。

それでは、非発がん性の TDI ということで  $3.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、設定の根拠としてはそこに書いてあるようなことで、私に変な質問をしましたが、NOAEL 設定の根拠所見はそのままにしておきたいと思います。

若干字句の訂正や表現ぶり、特に発がん性に対するところの訂正とか、それから、今、御意見いただいた吸収の部分についてはもう一度文献も見直していただきまして、長谷川先生と私のほうで見させていただいた上で修正したいと思います。

この TDI そのものについては了承されたということで、食品安全委員会へ上げたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 ありがとうございます。

次に、ジクロロ酢酸について事務局から御説明ください。

○林課長補佐 資料 3 を用いまして御説明いたします。

まず 5 ページでございますが、評価対象物質の概要です。



ジクロロ酢酸も、先ほどのクロロ酢酸と同様、浄水過程において水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤等とが反応し生成される消毒副生成物質の一つでございます。

以下、一般名、化学名、分子式等は 5 ページから 6 ページに記載のとおりでございます。

6 ページ、安全性に係る知見の概要でございます。

ジクロロ酢酸につきましても、WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、IARC のモノグラフ等を基に、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。

毒性に関する科学的知見、体内動態、吸収でございますが、こちらも先ほどのクロロ酢酸と同じように余り詳細なことを記載してございませんで、申しわけありませんが、ジクロロ酢酸は速やかに吸収されて、血中に入ることが報告されてございます。

分布でございますが、ジクロロ酢酸は最初に肝臓と筋肉に分布するというものでございます。

36 行目から代謝・排泄でございますが、代謝の経路は、9 ページの図のようになります。そして代謝された後、尿中に排泄されるというものでございます。

9 ページからの実験動物等への影響でございますが、ジクロロ酢酸は、経皮曝露では皮膚を容易に透過して全身毒性を生じますが、経口曝露での急性毒性は強くないとされております。経口半数致死量はマウスで 5,520 mg/kg 体重、ラットで 2,820 mg/kg 体重や 4,490 mg/kg 体重という報告がございます。

続きまして、亜急性毒性試験ですが、13 ページまで五つの試験がございます。

このうち最も低い用量で影響が認められているのが、12 ページの 16 行目から、e. 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。この試験の結果は、非発がん毒性の TDI の設定根拠となっております。

このイヌの試験におきましては、13 ページの表 6 をご覧いただければと思いますが、最低投与量の 12.5 mg/kg 体重/日以上におきまして、雄で肝臓の相対重量の増加、結膜炎、大脳及び／又は小脳の有髄線維の空胞変性、精巣の変性、雌で肝臓の相対重量の増加、結膜炎、肝臓の肝細胞空胞変性が認められたというものでございます。この 12.5 mg/kg 体重/日を LOAEL としてございます。

続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験でございますが、19 ページまで、マウス、ラットに関する七つの試験がございます。マウス、ラット、複数の試験で肝腫瘍が認められてございます。

まず、a. の試験でございますが、この試験におきましても肝細胞の腫瘍の増加が認められてございます。7.6 mg/kg 体重/日では毒性所見はありませんが、77 mg/kg 体重/日以上で肝臓の相対重量の増加が認められてございます。また、410 mg/kg 体重/日の投与量で肝細胞腫瘍の発生頻度と個体当たりの発生数増加が認められてございます。このことから、77 mg/kg 体重/日以上で認められた肝臓の相対重量の増加は、肝腫瘍の誘発に伴う影響の可能性があると清涼飲料水部会では判断されてございます。

続きまして 14 ページ、b. 100 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）でございます。これは発がん性の TDI やユニットリスクの算出の根拠となった試験でございます。

15 ページの表 8 をご覧いただければと思いますが、最低用量の 8 mg/kg 体重/日におきまして、個体当たりの肝細胞がん発生数増加が認められておりますので、この 8 mg/kg 体重/日を発がん性の LOAEL ととることができると思います。

また、非発がん毒性の NOAEL の最小の値を示した試験が、18 ページからの g. 100 週間／103 週間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）でございます。

この試験、0.05、0.5、5g/L の三つのドーズで試験が行われていますが、最高用量の投与群では重度で不可逆的な末梢神経障害が認められたため、60 週目に屠殺されているという状況でございます。13 行目からでございますが、この試験においては 40.2 mg/kg 体重/日群では精巣の絶対及び相対重量の有意な増加が認められ、肝細胞腺種又は肝細胞がんを認めた動物の割合が有意に増加した。最低投与量の 3.6 mg/kg 体重/日群では肝臓の病理組織学的変化は認められなかったというものでございます。

なお、この試験におきましては、精巣重量増加に伴う組織学的変化の記載がない、また、設定された用量群が少ない、今、申し上げましたとおり最大投与量は最大耐容量を超えるものであると判断いたしまして、信頼性に欠ける試験と判断されてございます。

20 ページからの神経毒性試験、22 ページからの免疫毒性試験、生殖・発生毒性試験の知見については、記載のとおりでございます。

25 ページをご覧ください。

35 行目から遺伝毒性試験について記載してございます。

まず、*in vitro* 試験でございますが、表 24 をご覧ください。26 ページと 27 ページに分かれて大変見にくい表となっております申しわけありませんが、細菌を用いた復帰突然変異試験におきましては、陽性、陰性相反する結果が認められているところでございますし、これ以外の培養細胞を用いたマウスリンパ腫細胞での変異原性試験結果には一貫性がないところでございます。

また、27 ページから 28 ページにかけましては *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を示してございますが、小核試験におきましては一つだけ弱陽性が認められてございます。一番上の弱陽性の試験は同時にコメットアッセイが行われていますが、コメットアッセイのほうは陰性になっております。また、一番下の遺伝子突然変異試験でございますが、こちらも陽性のものと陰性のものがあるところでございますので、*in vitro* の結果、*in vivo* の結果両方あわせますと、遺伝毒性は不確実であると清涼飲料水部会では判断されたところでございます。

28 ページ、ヒトへの影響でございます。

ジクロロ酢酸は乳酸アシドーシス、糖尿病、家族性高脂血症の患者の治療薬として使用されているという知見ですとか、29 ページには生殖毒性について少し記載がございまして、23～24 行目にありますように、ジクロロ酢酸を含む水を摂取していた母親において、

子宮内発育遅延のリスクが増大したといった知見がございます。

30 ページから、国際機関等の評価でございます。

IARC におきましては、グループ 2B、ヒトに対して発がんの可能性があるとされております。JECFA では、評価書はございません。WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS、厚生労働省の水質基準につきましては 33 ページから 34 ページの表 26-1、表 26-2 をご覧いただければと思いますが、WHO と厚生労働省の水道水質基準においては、遺伝毒性、発がんということでモデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価を行ってございまして、表 26-2 のような評価結果となっております。EPA/IRIS では、モデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価のほかに、非発がん毒性の参照用量も設定してございまして、イヌの 90 日間経口投与試験における精巣、大脳、肝臓の病変を根拠として LOAEL を 12.5、不確実係数を 3,000、参照用量を 4 としてございます。

最後に、曝露状況でございます。

35 ページの表 27 にございますように、水道水質基準の 90%超過から 100%以下の箇所が 2 か所ございましたが、ほとんどが 10%以下という状況でございました。

これらの知見を踏まえてまとめられましたのが、35 ページからの食品健康影響評価でございます。

ジクロロ酢酸の非発がん毒性に関して、各試験から得られた NOAEL の最小値は、18 ページ、慢性毒性の g. ラットの飲水投与試験でございましたが、この試験については信頼性に欠けると判断されました。その次に低い NOAEL が 13 ページ、慢性毒性の a. マウスの 60 週間飲水投与試験において最低用量で肝重量増加が認められましたが、これは肝腫瘍の誘発に伴う影響である可能性があると、非発がん毒性の TDI の算出根拠とするのは不相当と判断されてございます。

そうしますと、その次に低い用量で影響が出たイヌの 90 日間経口投与試験における肝臓の肝細胞空胞変性や精巣変性等について、LOAEL12.5 mg/kg 体重/日がございましたので、これを LOAEL といたしまして、不確実係数 1,000 (種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用 10) を適用いたしまして、ジクロロ酢酸の非発がん毒性に関する TDI を 12.5 µg/kg 体重/日としてございます。

次に、発がん性につきましては、ラット及びマウスにおける複数の経口投与試験において肝腫瘍の発生頻度の増加が認められてございます。また、発がん性に対する遺伝毒性の関与は不確実であると考えられましたので、「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」に基づき、TDI の算出と数理モデルによる発がんリスク評価の両方を行いました。

発がん性につきましては、14 ページ、慢性毒性の b. マウスの 100 週間の発がん性試験のデータを用いまして、ベンチマークドース法により BMDL を求めてございます。その BMDL<sub>10</sub> の値が 12.8 mg/kg 体重/日となりましたので、この値を出発点として直接外挿を行うことによる発がんユニットリスクは、 $7.8 \times 10^{-3}/(\text{mg/kg 体重/日})$ と算出されてご

ざいます。

一方、発がん性の TDI につきましては、この 12.8 mg/kg 体重/日という BMDL<sub>10</sub> に不確実係数 1,000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用いたしまして、発がん性に関する TDI を 12.8 µg/kg 体重/日としてございます。

○佐藤座長 ジクロロ酢酸の場合にはちょっと複雑で、非発がん性を指標とした場合の TDI と、ユニットリスクと、さらに発がん性を指標とした TDI が出ております。

今の御説明に関して、御質問あるいは御意見ございますでしょうか。

特にございませんか。

これはそれぞれ根拠がありつつも、何というのですか、出し方がばらついているというか、難しいのですが、その辺について御意見いただければと思います。評価としては、こういうところなのでしょうね。

長谷川先生、何かございますか。難しい話だと思いますが。

○長谷川専門委員 これは一番判断が難しいケースになってしまって、発がんのほうも遺伝毒性の有無を判断し切れないということで、評価の方法については一番たくさんの結果を提供するような形になってしまいました。

ユニットリスクで計算する場合の提供の仕方と、TDI で提供する仕方には違いがございまして、実際に水道水で基準値を計算する場合、TDI で出てきた場合は配分率を加味しながら計算していく。発がんのリスクで計算する場合はそれを考慮しないというのが今までの習わしですが、そうすると、リスクで計算した場合と TDI で計算した場合のダイレクトな比較がこの場でできないことになりますので、ここで両方を提供させていただいています。

○佐藤座長 リスク評価をする側から言えば、不確実な部分が残ってしまって、そうなるといういろいろやってみざるを得ない。あとはリスク管理側の判断ですよということもあり得るのかなとは思いますが。それぞれ論理的には成立するような感じはいたしますが。

他に何か御意見ございますか。

○青木専門委員 今の御議論のところで、これは確認のような話で恐縮ですが、37 ページの 17 行目から 18 行目で、結局、10<sup>-5</sup> の発がんリスクレベルをここで参考値として出しておられる。私は、確かにこの 10<sup>-5</sup> のレベルは非常に妥当だと思いますが、その根拠として、WHO のガイドラインで 10<sup>-5</sup> であるから、ここでこれを出したという論理構成になっている。それはそれで一つの考え方だと思いますが、ただ、食品安全の考え方、つまりこの委員会の中で 10<sup>-5</sup> でいこうというのは、私、昔の経緯を知らないのですが、こういう質問になってしまうのですが、何かそういう議論がされてこうなっているということでしょうか。

別にこの値が妥当でないという意味ではないのですが、もし差し支えなかったら教えていただければ幸いです。

○佐藤座長 故事来歴の話ですが、どなたか議論の経緯を覚えている方はいらっしゃいま

すか。私は発がん物質に余りかかわったことがないので、記憶がないのですが。やはり長谷川先生かな。

○長谷川専門委員  $10^{-5}$  というレベルでの評価は、WHO のほうではずっと前からやってきております。そういう経緯で、日本の水道水質基準を決定する場合にもそういうことでやってきておまして、おっしゃるように、国際的にというよりも、例えばカリフォルニア州は  $10^{-6}$  でやっているとかいろいろなことがございます。ただ、ここではあくまでも参考としての情報提供ですので、ちなみに、こういう形で計算するとこんなふうになりますよという程度にとどめているのではないかと思います。

○佐藤座長 特に何か議論があってそうしようということではなさそうですが。

でも、 $10^{-5}$  が計算してあれば、あとは 10 倍したり 10 分の 1 を掛けたりで出することは出ますからね。

○青木専門委員 了解いたしました。

○佐藤座長 どうでしょうか、三つの値が出ていますが、これはそれぞれ根拠があってやったことだし、やり方自体に問題があるわけではなさそうだし、三つを食品安全委員会に上げるということによろしいですか。そして親委員会のほうで御議論いただければと思うのですが。

やはりデータの質から考えてみると、そうせざるを得ないのかなという感じがいたしますが、何か御意見ございますか。

○廣瀬食品安全委員 18 ページの g. 慢性毒性／発がん性併合試験で、EPA では NOAEL を 3.6 としているのを、食品安全委員会では、この試験の信頼性が低いということでその NOAEL をとっていないのですが、その理由がいま一つよく理解できないのですよ。

35 ページの食品健康影響評価のところには、その理由として精巢重量に伴う組織学的変化が記載されていないとか、最高用量が最大耐容量を超える等のことが書いてありますが、これだけでそんなに信頼性が低いと言えるのかどうか、その辺、もう一度教えていただきたいのですが。

○林課長補佐 清涼飲料水部会で御審議いただいた結果、このような記載にさせていただいておりますが、このあたり、渋谷先生はどのようにお考えでしょうか。

○渋谷専門委員 ちょっと覚えていないのですが、病理所見が抜けていたりしたのだと思います。

○廣瀬食品安全委員 精巢重量のことが書いてありますが、精巢の重量が増える場合、なかなか病理組織学的にとらえることは難しいと思うのですよね。ですから、病理学的な所見が全体的に乏しいとか、そういうことがあればいいのですが、精巢だけでそれを判断するのは少し難しいのではないかと思います。

それから、用量群が少ないということですが、これはコントロールを入れて 4 群ありますし、1 群の匹数も 60 匹ということを見ると、どうも信頼性が低いということが理

解できないのですが。

○佐藤座長 ありがとうございます。用量群が少なくというのは、多分、高投与量群が最大耐容量を超えてしまったので、それはある意味、ないのと同じだと判断されたのかなという感じがします。病理所見については何とも申し上げようがありませんが。

○渋谷専門委員 あと、用量の公比が大きい。

○佐藤座長 大きいんでしょうね、多分。

○廣瀬食品安全委員 確かにこれは 10 ですから、公比が大きいというのはわかるのですが、だからといって。この NOAEL が 3.6 mg/kg 体重/日で、もうちょっと上でもいいかなという気がするのですがね。だから、公比だけで信頼性が余りないと言っていいのか。

ですから、この「信頼性がない」という理由を、もうちょっと適切な理由に変えていただければいいかと思うのですが。

○佐藤座長 確かに、信頼性に欠けるといえるのは書き過ぎかなという感じもいたしますね。

では、この辺もう少し文章を整えるというか、これが英語になったら EPA から何か文句が来るかもしれない、いや、そういう話ではなくて、やはりもう少しわかりやすくというか、余り疑義が出ないような書き方にもう一度考え直していただくということで、よろしいですか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 これは恐らく 3.6 mg/kg 体重/日で……、EPA はどうだったかな、余り変わらないのですかね。そう横で眺めるのも余りよくないのかもしれませんが、大きな変化はないだろうと思います。

他に何か御意見ございますか。

○小泉食品安全委員長 今のところですが、19 ページを見ますと同じラットの試験、100 週間と 103 週間、これは二つやっているのですか。二つやっているのでしょうか。一方は精巢重量が増加、下は減少となっているので、この精巢重量の変化は本当に問題……。組織変化も見えていないし、所見は所見なのではと思いますが、どういう意味があるのでしょうか。

○佐藤座長 影響としての重要性というか、何かで変わり得るような話なのかなということだと思いますが、渋谷先生に伺っていいですか。

○渋谷専門委員 重量が減るといえることは、多分、精巢の実質の変化が伴っていないとちょっと説明しにくいと思いますが、これは所見が出ていませんよね。ですので、ちょっとはっきりしない。

○小泉食品安全委員長 上は増加なのですよ。下が減少。

○佐藤座長 増える場合は。

○渋谷専門委員 想像するしかないので何とも言えませんが、増える場合は、例えば間質が増えるとか、そういう変化だと思うのですね。

○佐藤座長 精巢はもちろん重要な臓器ではあるかと思いますが、ただ重量の変化だけで

は何とも言えない部分があるのだらうと思いますよね。最終的には、やはり生殖にどうかかわるかという話だらうと思いますが、そのためには組織をしっかりと見ていないと何とも評価しにくいのかなと思います。

○長谷川専門委員 ちょっと教えていただきたいのですが、今、ラットの 100 週齢の解剖の話ですよね。そうすると、精巣に関してはなかなか評価が難しいのではないかと。大体正常である場合のほうが少ないわけで、その辺も考慮して判断しなければならないのではないかとと思いますが、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 そうでした。F344 ラットですのでライディツヒ細胞腫が 80%から 90%の例で出たりしますので、その試験系によって発生頻度が変わったり、あるいはグループで変わったりしますので、それが影響して、一つの試験では重量が上がっているように見えて、もう一つの試験では下がっているように見えるのだと思います。

○佐藤座長 そういうバックグラウンドのある動物だということがわかるように、どこかに書いておいたほうがいいかもしれませんね。そうすると、信頼性の話にもつながるかもしれませんので。

では事務局、その辺は渋谷先生、長谷川先生に見ていただきながら追加しましょう。

○林課長補佐 承知いたしました。

○佐藤座長 他に御意見、御質問ございますか。特にありませんか。

なければ、先ほどもちょっと申し上げましたが、TDI だのユニットリスクだの複数出ておりますが、それぞれ考え方としては妥当なものとして、非発がん毒性を指標とした場合の TDI として 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、発がん性を指標とした場合の TDI としては、これは近い値ですが 12.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、それから発がん性を指標とした場合の発がんユニットリスク、これは  $10^{-5}$  だけで申し上げますが、1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を評価した値として親委員会に上げたいと思います。よろしゅうございますか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 では、親委員会でどれをとるか、あるいはどうなさるのか、よく御議論いただければと思います。ありがとうございます。

それでは最後、トリクロロ酢酸です。事務局から説明をお願いいたします。

○林課長補佐 資料 4 を用いまして御説明いたします。

まず、5 ページをご覧ください。

評価対象物質の概要でございますが、トリクロロ酢酸につきましても、水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つでございます。

一般名、化学名、分子式、分子量等につきましては、5 ページから 6 ページに記載のとおりでございます。

続きまして、6 ページからの安全性に係る知見の概要でございますが、トリクロロ酢酸につきましても、WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS のリスト、IARC のモノグ

ラフ等を基に、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。

毒性に関する科学的知見でございますが、まず、体内動態でございます。吸収はほとんど記載がございませんが、トリクロロ酢酸はラットで消化管から、ヒトでは経皮及び経口経路の両方で急速に吸収されるとございます。

分布でございますが、経口投与で吸収されたトリクロロ酢酸は、全身の組織へ分布している。ただ、組織への分布は時間依存性が認められており、ラットへの静脈内投与試験では、最高濃度は投与後最初の 3 時間に血漿、腎臓、肝臓の順にみられたが、投与後 24 時間では肝臓の放射活性は血漿のそれ以上となったというものでございます。

続きまして 7 ページ、代謝でございます。

トリクロロ酢酸は容易には代謝されないという報告がございます。比較的少量のトリクロロ酢酸は肝臓中で代謝され、その代謝の経路といたしましては、8 ページの図のようになっています。

8 ページ、排泄でございます。

排泄の主なルートは尿を介してございまして、34 行目にございますように、トリクロロ酢酸の半減期は 8 時間であったとのことです。

続きまして、9 ページからの実験動物等への影響でございます。

急性毒性試験でございますが、トリクロロ酢酸のラット及びマウスにおける経口半数致死量は、それぞれ 3,320 及び 4,970 mg/kg 体重であるという報告がございました。

続いて亜急性毒性試験でございますが、13 ページまで九つの試験がございます。主に肝臓への影響が認められてございます。

この九つの試験のうち最も低い用量で影響が認められておりますのが、12 ページの h. 10 週間亜急性毒性試験（ラット）でございます。3.8 mg/kg 体重/日の投与におきまして体重の減少や血清脂質及び炭水化物代謝マーカーの変化、及び腎グルタチオン値の減少が認められてございますが、単一用量の試験であることから、用量反応関係が不明であるということ、また、この試験自身では病理組織学的変化の具体的な試験がないという知見でございました。

続きまして、13 ページからの慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

18 ページまで、マウス、ラットの六つの試験がございます。このうちラットの試験では発がん性は認められてございませんが、マウスで発がん性が認められております。

最も低い用量で影響が認められてございますのが、16 ページ 5 行目から、e. 60 週間又は 104 週間慢性毒性／発がん性併合試験（マウス）でございます。これは発がん性、非発がん毒性の TDI の根拠試験となったものでございます。

17 ページの表 19 をご覧いただければと思いますが、最低投与量の 6 mg/kg 体重/日以上におきまして、肝変異細胞発生頻度の上昇が認められてございます。また、その上の 58 mg/kg 体重/日以上に投与におきまして、肝臓の腫瘍発生頻度及び個体当たりの腫瘍発生数の上昇等の影響が認められておりますので、この値を発がん毒性の LOAEL として



おります。また、この下の 6 mg/kg 体重/日が発がん毒性の NOAEL となりますが、この肝変異細胞巢発生頻度の上昇については、非発がん毒性の LOAEL ともしているところでございます。

続きまして、f. 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございますが、この試験は WHO、水道水質基準の TDI の根拠試験となっております。実は e. の試験につきましても非常に低い用量で影響が出ているのですが、WHO の第 3 版や厚生労働省の水道水質基準の検討の際には e. の試験はまだございませんでしたので、こちらが根拠となっております。

18 ページの表 20 をご覧いただければと思いますが、ラット 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験では、364 mg/kg 体重/日の投与群におきまして、体重減少、肝臓の絶対重量の減少等が認められております。

その後ろに免疫毒性試験ですとか生殖・発生毒性試験等の試験がございますが、記載のとおりでございます。

続きまして 22 ページから、遺伝毒性試験でございます。

*in vitro* につきましては 23 ページから 24 ページの表 25 をご覧いただければと思いますが、いずれの試験におきましても陰性でした。

*in vivo* につきましては、24 ページから 25 ページに分かれていて大変見にくくなっておりますが、まず、小核試験において陰性、陽性の相反する結果はございますが、二つ試験があるうちの参照 56 のほうが信頼性があると判断されてございまして、この *in vivo* の結果と *in vitro* の結果をあわせると、トリクロロ酢酸が遺伝毒性を有する可能性は極めて低いと清涼飲料水部会では判断されたところでございます。

なお、国際機関等の評価につきましては、25 ページをご覧ください。

IARC におきましてはグループ 3、ヒトに対する発がん性について分類できない、JECFA においては評価書がない状況でございます。

WHO 飲料水水質ガイドライン、EPA/IRIS、厚生労働省水道水質基準の評価をまとめたものは、28 ページの表 27-1、表 27-3 でございます。

WHO 飲料水水質ガイドラインは 2011 年に新しく出ていますが、このときも結果的に、先ほどの 17 ページ、慢性毒性試験の f. ラットの 104 週間飲水投与試験を根拠として NOAEL を 32.5 mg/kg 体重/日とし、不確実係数 1,000 を適用して、TDI を 32.5 µg/kg 体重/日としてございます。

EPA におきましては、16 ページ、慢性毒性の e. マウスの 60 週間飲水投与試験における肝細胞壊死を根拠とし、ベンチマークドース法を用いて BMDL<sub>10</sub> を算出したしまして、BMDL<sub>10</sub> を 18、不確実係数 1,000 を適用して、TDI を 20 µg/kg 体重/日としてございます。

水道水質基準では、WHO の飲料水水質基準と同じでございます。

なお、EPA/IRIS におきましてはモデル外挿法による過剰発がんリスクの定量的評価も

行ってございまして、表 27-2 にあるようにリスクレベルが示されているところでございます。

最後に曝露状況でございますが、29 ページの表 28 にございますように、浄水におきましては水道水質基準の 30%超過から 40%以下の箇所が 1 か所認められてございますが、ほとんどが 10%以下という状況でございました。

今、御説明申し上げたことをまとめたものが、食品健康影響評価でございます。

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おられません。

実験動物においては、主たる標的臓器は肝臓でございますし、発がん性に関しては、マウスにおける複数の飲水投与試験において肝腫瘍の増加が認められるところでございます。ただ、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ておりません。

IARC ではグループ 3 としてございますが、清涼飲料水部会においては、ラットでは発がんが認められていないが、マウスにおける発がんのメカニズムには肝細胞の変性や壊死など PPAR $\alpha$  アゴニスト活性以外の影響の関与も示唆されることから、ヒトでの発がん性の可能性については否定できないと判断されております。

また、遺伝毒性については、先ほど御説明申し上げましたとおり、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、本日、参考でお配りしてございます「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」に従いまして、非発がん毒性に関する TDI と発がん性に関する TDI を算出することが適当であると判断されたということでございます。

非発がん毒性に関しては、最終的には 16 ページ、慢性毒性の e. マウスの 104 週間の飲水投与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 を 6 mg/kg 体重/日としております。

なお、肝変異細胞巢は前がん病変と考えられておりますが、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たところでございます。

一方、トリクロロ酢酸による発がん影響には PPAR $\alpha$  アゴニストとして以外の発がんメカニズムの関与の可能性があると考えられる。

以上のことを踏まえ、このマウス 104 週間飲水投与試験の LOAEL に基づいて、不確実性 1,000（種差 10、個体差 10、PPAR $\alpha$  アゴニストとしての影響以外の可能性及び LOAEL の使用について 10）を適用いたしまして、トリクロロ酢酸の非発がん毒性に関する TDI を 6  $\mu$ g/kg 体重/日と設定いたしました。

発がん性に関しましては、同じ慢性毒性の e. マウスの試験で認められた肝臓の腫瘍発生頻度及び腫瘍発生個数の上昇から、LOAEL を 58 mg/kg 体重/日、NOAEL を 6 mg/kg 体重/日といたしまして、不確実係数 1,000 を適用し、発がんに関する TDI を 6  $\mu$ g/kg 体

重/日といたしました。

以上を踏まえ、トリクロロ酢酸の非発がん毒性を指標とした場合の TDI、発がん性を指標とした場合の TDI がいずれも 6 µg/kg 体重/日と算出されましたので、トリクロロ酢酸の TDI を 6 µg/kg 体重/日と設定したところでございます。

○佐藤座長 これも多分、遺伝子障害性は可能性としては非常に低いだらうということですが、非発がん性と発がん性の TDI を出していただいております。これがどういうわけかぴったり一致しておりますが、ただ今の御説明について御意見、御質問ございますでしょうか。

余り違わないというのは、いいですね。

特に御意見ございませんか。

ないようでしたら、非発がん毒性を指標とした場合の TDI で 6 µg/kg 体重/日、発がん性を指標とした場合の TDI も同じく 6 µg/kg 体重/日、それぞれ論理の運びは違いますが同じ数字になったということで、両方の評価を親委員会に上げたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」の声あり)

○佐藤座長 ありがとうございます。

四つの評価書をそれぞれ御議論いただきました。修正する部分もございますのでまだ作業は残っておりますが、食品安全委員会のほうへ報告するというので、事務局、よろしくお願ひしたいと思ひます。

次の議事は(2)その他となっておりますが、何か事務局のほうで御用意ございますか。

○林課長補佐 特にございませませんが、本日御了承いただきました水銀、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸については、各物質とも大きな修正はありますが、必要な修正を行った上で、食品安全委員会への審議状況報告の進めさせていただきます。

また、次回の幹事会の会合につきましては、2月23日の16時からを予定しておりますので、よろしくお願ひいたします。

○佐藤座長 ありがとうございます。

全体を通じて、何か御発言ございますでしょうか。

○小泉食品安全委員長 事務局に対する質問ですが、今回、ジクロロ酢酸で三つの評価結果が出ていますが、過去においてこういう形で返したことはありますか。

○林課長補佐 三つというのはありませんが、非発がん毒性の TDI とユニットリスクというのはトリクロロエチレンでやっております。

○小泉食品安全委員長 二つの場合はあったということですね。

○林課長補佐 二つはあります。

○佐藤座長 二つあれば三つもよろしいかなと。メカニズムを考えた上で、そこが余り明瞭でないとすれば、やはりリスク評価としては、それぞれの結果がこうありますよと。そ

して、そのエビデンスのレベルみたいなものが違うとすれば考えなければいけないと思いますが、そこが余り変わらないような感じはしましたがね。

親委員会の議論の前に出過ぎたことを申し上げてすみません。

他に、全体を通しての御発言はございますか。

もしなければ、これにて第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会を閉会したいと思います。

今日はどうもありがとうございました。