

食品安全委員会
六価クロムワーキンググループ
第４回議事録

１．日時 平成30年 6 月13日（水） 9：59～11：19

２．場所 食品安全委員会 中会議室

３．議事

- （１）清涼飲料水中の六価クロム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、穂山専門委員、浅見専門委員、圓藤専門委員、
渋谷専門委員、高橋専門委員、田中専門委員、広瀬専門委員、
増村専門委員、松井専門委員、村山専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、
橘評価調整官、磯崎課長補佐、石橋係長、松崎技術参与

５．配布資料

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料１ 六価クロム評価書（案）

資料２ 六価クロム評価書 II．食品健康影響評価 ６．用量反応評価（案）

資料３ 六価クロム評価書 II．食品健康影響評価 ７．評価値の算出及び８．ま
とめ（案）

参考資料 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）
（平成20年 9 月 2 日化学物質・汚染物質専門調査会決定）

６．議事内容

○長谷川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第４回「六価クロムワー
キンググループ」を開催いたします。

本日は、御多忙のところ御出席をいただき、まことにありがとうございます。

本日は、専門委員14名のうち、12名に御出席いただいております。太田専門委員、齋藤専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、佐藤委員長、山添委員、吉田委員に御出席をいただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は「清涼飲料水中の六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について」と「その他」となっております。

最初に事務局から、配付資料の確認をお願いいたします。

○磯崎課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに4点ございます。

資料1「六価クロム評価書（案）」。

資料2「六価クロム評価書 II. 食品健康影響評価 6. 用量反応評価（案）」。

資料3「六価クロム評価書 II. 食品健康影響評価 7. 評価値の算出及び8. まとめ（案）」。

そのほか、参考資料といたしまして「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」を机上に御準備させていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

また、文献はお手元のiPadの中に入っております。

傍聴の方におかれましては、カメラ撮りはここまでとさせていただきます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○磯崎課長補佐 本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

これまでのワーキンググループで御報告させていただきましたとおり、文献40、42につきまして穂山専門委員が、文献43につきまして浅見専門委員と広瀬専門委員が、文献142につきまして吉田専門委員が、それぞれ文献等の作成に関与されております。

なお、ただいま申し上げました文献番号は、資料1の評価書案の142ページ以降の＜参照＞欄に記載した番号となっております。

本件につきましては、前回のワーキンググループでも御審議いただき、文献40、42につきましては、調査審議の中で、中立公正を確保するために、これらの文献について妥当性を議論する場合には、他の専門委員からの意見を先に聴取し、その後、穂山専門委員から意見を聴取するなど、議論が偏らないような進进行を座長にお願いし、文献43、142につきましては、六価クロムに限らず、日本人の摂水量や食事摂取基準に関する報告であることから、また、特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、浅見専門委員、広瀬専門委員、吉田専門委員が調査審議に参加したとしても、中立公正は確保されるものとさ

れましたので、前回と同様の取り扱いとさせていただくことではいかがでしょうか。

そのほか、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

○長谷川座長 どうもありがとうございます。

当該文献について議論する際の各専門委員の参加については、前回と同様の取り扱いとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

また、既に御提出いただいております確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、審議に移りたいと思います。議事の（1）「清涼飲料水中の六価クロムの規格基準改正に係る食品健康影響評価について」に入ります。

前回のワーキンググループでの審議を踏まえ、評価書案を整理いただいております。

それでは、資料1「六価クロム評価書（案）」について、前回のワーキンググループからの修正箇所を中心に、事務局から説明をお願いいたします。

○石橋係長 それでは、お手元の資料1につきまして御説明をさせていただきます。

内容の御説明に入る前に、本資料の構成について御説明いたします。

前回、4月25日の第3回ワーキンググループ以降、先生方からの御指摘を踏まえて修正をしております。基本的に追記部分につきましては二重下線、削除部分につきましては1本の取り消し線で整理をしております。

また、事前に事務局より先生方にお伺いしておりました内容及び先生方からいただいたコメント等につきましては、枠の中に記載をしております。

資料の説明に入らせていただく前に、1つ訂正箇所がございます。

5ページの＜審議の経緯＞のところでございます。第1回六価クロムワーキンググループの記載が漏れておりましたので、この場で訂正をさせていただきます。

それでは、資料の中身につきまして、御説明に入らせていただきます。

まず、7ページ、8ページでございます。要約の部分を記載しておりますが、こちらにつきましては全ての審議が終わりました後に御説明をさせていただければと思っております。

9ページでございます。食品健康影響評価の部分でございます。まず、冒頭のところでございますが、29行目になお書きとしまして、＜別添＞の位置づけにつきまして記載をさせていただきます。

また、32行目以降に体内動態等をそれぞれ記載しておりますけれども、それぞれの項目名の右隣に括弧書きで別添のどこを参照にしているかということを記載するようにいたしました。

次に、32行目以降の体内動態の部分でございますけれども、こちらは全体的に文章を見

直し、より簡潔になるよう修正等を行っております。また、一部先生方から御指摘いただいた部分につきましては網かけにて修正をしております。その部分につきまして御紹介させていただきます。10ページの1行目のところでございます。六価クロムの還元について記載している箇所でございますけれども、事務局が追記した内容を二重下線で示しております、さらに松井先生より御指摘をいただきまして修正した箇所を網かけで示しております。

松井先生からいただいたコメントにつきましては、9行目より下の枠の中に記載をさせていただいております。要約の部分に対するコメントだったのですが、要約にも同様の記述がございまして、同じく修正をするようにいたしております。

次に、13行目でございます。こちら網かけ部分が松井先生よりいただいて修正をしている箇所でございます。

松井先生からのコメントは枠の中に記載させていただいております、「高濃度に存在」という文言よりは「比較的高い」という文言のほうがよいと御指摘いただきまして、修正をしております。

次に、11ページでございます。11ページの14～16行目にかけて追記している部分でございます。こちらは、前回のワーキンググループでPBPKモデルを評価値の算出に用いないということを確認させていただいたのですが、その理由に当たる部分をこちらに追記させていただいております。

また、先生方からいただいたコメントを枠の中に記載しております、この書きぶりではどうかと御確認させていただきましたところ、この記載でよいという御意見をいただいております。

この部分につきまして、資料2の用量反応評価のところでも触れておりますので、後ほど再度御説明させていただきたいと思っております。

次に、12ページでございます。12ページ3行目以降の「2. 実験動物等における影響」でございます。この実験動物等における影響以降の部分につきましては、前回のワーキンググループで御審議いただき、御審議いただいた案をこちらに転記しております、全ての文章に二重下線を付しております。そして、さらに修正をした箇所につきましては、網かけの形で示しております。

冒頭の4～6行目のところでございますけれども、こちらは新たに追記した部分でございます、六価クロムの毒性の特徴として、こちらに記載している内容を記載いたしました。

次に9行目以降、反復投与毒性の部分で、11～14行目にかけて、網かけ部分で追記した箇所がございます。こちらにつきましては、後ほど御説明いたします資料2の用量反応評価のところにも関係してくる部分でございます、ベンチマークドーズを算出する際に、対象とする所見について先生方に御相談させていただいたのですが、その際にベンチマークドーズの算出から除外してよいと整理された所見がございまして、その所見につ

きましてその理由等を記載しているところでございます。

先生方からいただいたコメントは、資料2に記載しておりますので、後ほど御説明させていただきます。

次に18行目、生殖・発生毒性のところでございます。こちらにつきましては、13ページの10～11行目にかけてもともと記載していた部分でございましたが発がん性に関する記述と遺伝毒性に関する記述の間に生殖・発生毒性に関する記述を記載しておりまして、発がん性と遺伝毒性は離さずに記載したほうがその後の発がんメカニズムにつながるということもありまして、記載場所をこちらに移しております。

また、前回のワーキンググループで、生殖・発生毒性につきましては評価に用いないことを確認いたしましたので、その内容を踏まえて整理をいたしております。

13ページにまいります。13ページの6～9行目、発がん性の部分でございますけれども、こちらはより文章が簡潔になるように整理をいたしております。

次に、12行目以降、遺伝毒性に関する部分でございますけれども、18～19行目にかけて、網かけ部分を新たに追記しておりまして、こちらは長谷川先生より御意見をいただいた部分でございますけれども、「遺伝毒性を有すると考えられた」という記載にしておりますが、それで終わるのではなくて、飲水投与した小核試験等でほぼ陰性であることということがありますので、それを踏まえた内容にしたほうがよいと御指摘いただいて、修正をしている部分でございます。

22行目から、「3. 発がんメカニズム」でございます。こちらはもともと実験動物等における影響の中で整理した形で、前回のワーキンググループで御審議いただいたのですけれども、メカニズムに関する記述が長いということもございまして、新たに項立てをしまして、発がんメカニズムというタイトルで整理をいたしております。

25～26行目、網かけ部分を新たに追記いたしておりますけれども、非遺伝毒性メカニズムについてはその裏づけとなるメカニズムの解明試験が行われているということがございますので、こちらに記載しております。

14ページにつきましては、網かけ部分を修正しておりますけれども、全体的に文言等を見直して修正をさせていただきました。

次に、15ページでございます。

15ページの27行目、28行目の部分でございます。こちらはもともと記載しておりました29行目、30行目の内容を見直して、よりこの4)のタイトルに合致するような形で文章を修正いたしております。

34～36行目に網かけで削除している部分がございすけれども、トランスジェニックのラットの試験の結果について記載している部分でございます。こちらについては、ラットについて整理しているパラグラフが16ページの10行目からの段落にございすので、もとの箇所はマウスについてその前後で記載している箇所でございますので、ラットに関する記載は、こちらからこの16ページの17行目以降の部分に移した形で整理をしております。

次に、16ページの25行目の段落でございます。こちらにつきまして、発がんメカニズムの全体のまとめに当たる部分でございますけれども、前回のワーキンググループで文章が長いと御指摘をいただきまして、既に記載している遺伝毒性の結果の部分等を削除しまして、整理をいたしました。

16ページの34行目、「4. ヒトにおける影響」でございます。こちらも全体的に文言等を見直して修正をしているところでございます。

また、17ページの29行目でございますけれども、前回のワーキンググループで圓藤先生より御指摘いただきまして、修正をさせていただいております。

次に18ページ、「5. 一日摂取量の推計」でございます。こちらにつきましては、22～27行目にかけて、網かけで修正している箇所がございます。こちらは、前回のワーキンググループで御指摘いただいた部分でございます。＜別添＞に記載している内容と合致させるよう御指摘をいただきましたので、修正をいたしました。

さらに、事務局で修正した案につきまして、枠の中でございますが、松井先生からさらに御指摘をいただきまして、測定方法については直接的に分別定量をする方法であることを記載してはどうかということで、22行目の部分は修正しております。

次に、19ページでございます。

19行目は一日摂取量推計のところの見積もりの部分でございますけれども、水道水におけるクロムの地点数を修正しているのですが、後ほど詳しく御説明いたしますけれども、誤記載のあった2地点につきまして訂正した結果、地点数が変わりましたので、こちらをあわせて修正しているところでございます。

次に、21ページでございます。

「6. 用量反応評価」につきましては、本日お配りしております資料2に、「7. 評価値の算出」と「8. まとめ」につきましては、本日お配りしております資料3にて整理しております。後ほど御説明し、御審議をお願いしたいと思っております。

次に、22ページ、＜別添＞の部分でございます。

こちらは別添にタイトルをつけまして、「六価クロムの食品健康影響評価に参照した知見」としております。

次に、39ページでございます。

39ページの水道水における総クロムの検出状況のところでございますけれども、表2について、前回のワーキンググループでの御指摘を踏まえ修正しております。表2の右から2列目にもともと2と記載していた部分がございますけれども、こちらは誤報告ということがわかっているものでございまして、前回のワーキンググループではそのことを※2で記載していたのですが、誤報告のまま表に記載しないようにと御指摘をいただきまして、この誤報告のあった2地点につきましては、正しくは1桁低い0.005までの範囲の地点であったということがわかりましたので修正をしております。また、そのことがわかるように※2も修正をさせていただきました。

次に、「1. 体内動態」の部分でございます。44ページをごらんください。「(1) 吸収」のところでございます。31行目から記載している知見でございますけれども、こちらは前回のワーキンググループで御指摘いただきましたバイオアベイラビリティの文言に関する部分でございます。次の45ページの枠の中に記載しておりますが、前回のワーキンググループでは、この知見のみ「バイオアベイラビリティ」という文言を使っていまして、ほかのところでは「吸収率」を使っているという点を御指摘いただきまして、その後事務局で原著を確認しまして、先生方に御相談をさせていただきました。

その結果、先生方からいただいたコメントをこの枠の中に記載をしております。松井先生からは、文献で使われているBioavailabilityは、「クロムの累積尿中排泄量」から得たと文献でされているということを踏まえて、本文では「吸収率」として、脚注に「著者はBioavailabilityとしている」と記載してはどうかという御意見でございます。また、齋藤先生、村山先生からは、バイオアベイラビリティと吸収率は概念が異なるということがございますので、原著のまま記載してはどうかという御意見でございます。

こちらにつきましては、どのような記載がよろしいか、後ほど御議論をお願いできればと思っております。

次に、82ページの20行目から始まります、「(6) 遺伝毒性試験」の部分でございます。こちらは全体的に増村先生から文言等の修正の御意見をいただきまして、修正をさせていただいております。

99ページになります。99ページの「(7) 発がんメカニズム」のところでございます。こちらは、タイトルはもともと「毒性のメカニズム」としてございましたけれども、内容に合わせて、「発がんメカニズム」という形に改めさせていただきました。

また、4～7行目でございますけれども、前回のワーキンググループで、このメカニズムの冒頭のところに、食品健康影響評価のところで記載しているようにどのような報告があるのかという説明があったほうがよいのではないかと御指摘をいただきまして、新たに追記をいたしております。

主な修正箇所は以上でございます。このほか、全体的に原著を確認し、文言等の修正や略号等の修正を行っております。

説明は以上でございます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

それでは最初に、ただいまの45ページの部分だと思いますけれども、松井先生、村山先生から御意見をいただきました体内動態のバイオアベイラビリティの記載について確認したいと思います。

松井先生、補足をお願いいたします。

○松井専門委員 ここでバイオアベイラビリティという言葉を使わないほうがいい理由が3つあります。

1つは、事務局も書いてありますように、同じ方法で測定したものを吸収とほかの文献

では示しているということ。

それから、実はこの論文の中にも吸収と書いてある。ここのTable 1に吸収と書いてあるのですね。バイオアベイラビリティ（吸収）というような形で書いてあるということが第2点。

第3点ですけれども、私がコメントしましたように、バイオアベイラビリティは吸収されて肝臓を通過して循環血に入る。その循環血でアクティブなものかどうかということがポイントになります。医薬品の場合は、多分肝臓から出てきたものはアクティブな、薬効があるものと考えていいと思いますけれども、クロムの場合は、今回これは総クロムを測っていますので、三価クロムと六価クロムの合計濃度を測っているわけです。そうすると、六価クロムはアクティブなのですけれども、三価クロムはアクティブではない。

ということで、バイオアベイラビリティという表現をここでは使わないほうが適切ではないかと考えています。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

村山先生、いかがでしょうか。

○村山専門委員 今の松井先生のコメントの内容はすごく理解します。もう一回文献とかも見直したのですけれども、確かに文献の中でのバイオアベイラビリティという使い方がちょっと教科書的というか、動態関係に関連している者にとっては、吸収率とイコールと考えているように使われているので、バイオアベイラビリティと特別断らなくてもいいのかもしれない。吸収率としたほうがいいのかもしいとは思いました。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

そうしますと、松井先生がこの評価書のところで、著者は云々というのを入れたほうがいいかどうかということに関してはいかがでしょうか。

○松井専門委員 あえて入れる必要はないと思いますけれども、バイオアベイラビリティという言葉にこだわるのでしたら、著者はそう言っているということを脚注に示してもいいのかなと思っただけです。

○長谷川座長 これについて何か御意見がある方はおられますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、あえて書かないということで。ありがとうございます。

そのほか、資料1全体につきまして、御意見はございませんでしょうか。ただいまの御説明でよろしいでしょうか。

それでは、資料2に進みたいと思います。

前回のワーキンググループにおいて、NTP(2008)の知見にベンチマークドーズ法を用いて、評価値TDIを算出することとなっておりました。事務局において、ベンチマークドーズ法に詳しい広瀬先生及び毒性担当の渋谷先生、高橋先生と御相談していただき、用量反応評価案につきましてまとめていただいております。

資料2「六価クロム評価書 II. 食品健康影響評価 6. 用量反応評価(案)」について、

説明を事務局からお願いいたします。

○石橋係長 それでは、資料2につきまして、御説明をいたします。

「Ⅱ．食品健康影響評価」の「6．用量反応評価（BMD法の適用）」の部分に転記することを想定しまして、記載をしております。この案につきましては、広瀬先生、渋谷先生、高橋先生、長谷川先生に御相談させていただき、整理をさせていただきました。

内容の御説明に入ります。

まず、5～13行目の最初のパラグラフのところでございます。こちらにつきましては、前回のワーキンググループにおいて確認しました内容を踏まえて整理をしております。

5～8行目につきましては、評価に当たってTDIを設定することが可能であることを記載しておりまして、9～13行目にかけてはそのTDI設定の基準点につきましては、ここに記載しているような理由から、用量反応評価にベンチマークドーズ法を適用し検討を行うということを記載しております。

そして、15行目以降でございますけれども、ベンチマークドーズ法の適用の方法につきまして、①～⑥までのステップで整理をいたしております。

まず①でございます。こちらは一部田中先生より御指摘をいただき、修正をさせていただいておりますが、ベンチマークドーズ法を適用する毒性試験の選択について記載をしております。ここには、前回のワーキンググループでも確認させていただきましたNTP（2008）の試験を対象にしていることを記載しております。

また、20行目以降でございますけれども、なお書きとしまして、生殖・発生毒性試験とPBPKモデルを定量評価に用いないということを前回のワーキンググループで確認いたしましたので、その理由等につきまして記載しております。

生殖・発生毒性につきましては、田中先生より修正の御意見をいただいております、枠の中に記載をさせていただいております。二重下線を引いている部分がその部分に当たります。

次に、2ページでございます。

2ページの3行目、「②影響指標の選択」でございます。こちらでは、NTP（2008）の試験のエンドポイントの中で何を選択するかということについて記載をしております。この点につきましては、事務局より先生方に御相談をさせていただき、ベンチマークドーズの算出の対象とする所見についてお伺いをさせていただきました。その内容を枠の中に記載しております。

先生方からは、組織球浸潤等につきまして、ベンチマークドーズの算出の対象から除外してよいのではないかという御意見をいただきまして、除外する所見につきましては、こちらの8～13行目にかけて、先生方からいただいたコメントをもとに、除外した理由について整理をしております。

そして、算出の対象として選んだものにつきましては、4～6行目に記載しておりまして、マウスの小腸腫瘍、小腸びまん性上皮過形成とラットの口腔腫瘍としております。

次に、3 ページでございます。

「③BMRの設定」でございます。BMRにつきましては、EFSAや過去の研究事業等を参考にしまして、BMRとして10%を採用しております。

次に、「④BMD関連指標の算出」でございます。こちらにつきましては、EPAのBMDSを用いまして、ここに記載しております各モデルを用いて解析したことを記載しております。また、14行目以降でございますけれども、Restrictionの選択が可能なモデルが一部ございまして、そちらのモデルにつきましては、選択するモデルとしないモデル、両方のモデルを用いて算出していることを記載しております。

そして、「⑤モデルの適合性の評価」でございます。適合モデルの選択のために、25～27 行目に記載しております基準を適用したことを記載しております。

「⑥基準点の決定」でございます。基準点の決定につきましては、低いBMD₁₀の値とBMDL₁₀の値が得られたエンドポイントについて検討をし、いずれも最も低いエンドポイントを選択し、サンプリングに伴う不確実性を考慮してBMDL₁₀の値を基準点とすると整理しております。

そして、この六価クロムについて計算した結果につきましては、次のページに記載をしております。

表の中に、BMD₁₀とBMDL₁₀の低い順番に記載をしております。検討するに当たりまして、一番上の枠の中でございますけれども、事務局より先生方にお伺いした点がございまして、EFSA (2014) の報告では、発がん影響のBMDを算出する際に、雌雄をcombinedするという方法をしているわけですが、その点についてcombinedしたほうがよいのかという点をお伺いしましたところ、雌雄差があるということからcombinedしない方がいいのではないかという御意見をいただきまして、今回は特にcombinedすることなく、雌雄別々に算出するという方法をとっております。そして、得られた結果、一番低い結果がこの十二指腸びまん性上皮過形成でございました。

7 行目以降に記載しておりますけれども、本日参考資料でお配りしております手引きでは「非発がん影響と発がん影響の評価を独立して実施する」ということを記載しております。今回の場合、どのように評価すべきかという点につきまして、先生方にお伺いいたしました。その内容を5 ページの上のほうの枠の中に記載させていただいております。

先生方にお伺いしましたところ、今回得られている十二指腸のびまん性上皮過形成は小腸腫瘍の前がん病変であると考えられるということ踏まえまして、非発がん影響と発がん影響を独立して評価する必要はないという御意見をいただきまして、その御意見をもとに、4 ページの7～11行目の部分でございますけれども、分けずに評価すると整理しております。

その結果得られた基準点が、一番低いびまん性上皮過形成でございます。びまん性上皮過形成のモデル図につきましては、5 ページに記載しております。全てのモデルを適用した結果につきましては6 ページに記載しております。

なお、5 ページの一番下の枠の中でございますけれども、びまん性上皮過形成について、ベンチマークドーズを算出する際に検討した点がございまして、ATSDR draftとATSDR (2012) の報告におきましては、高い投与量を外してベンチマークドーズを算出しているという方法をとっております。

この点を踏まえて、高い用量を外して算出すべきかと先生方にお伺いしましたところ、次の6 ページでございますけれども、統計学的に外す理由がないということでございましたので、特に最高用量等を外すことなく算出したということでございます。

資料2につきましては、御説明は以上でございます。

○長谷川座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明につきまして、広瀬先生、何か補足がございましたら、お願いいたします。

○広瀬専門委員 BMDの算出の経緯については、経過の概要については事務局が説明されたとおりで、この評価書案に特に変更することはないです。

BMRの選定、ベンチマークドーズを計算するときには、幾つかのファクターをあらかじめ設定しなければいけないのですけれども、最も大事なのもちろんエンドポイントの設定でして、それについては用量反応評価の前の項で、どのエンドポイントがいいということとは議論されていますので、それを採用したということになります。

それを採用した後で、用量反応評価をインシデンスの発現率で見ていくということになりましたので、BMRについてはこれまでの経験等からすると10%の値でいいのではないかとということと、モデルの選択については、Restrictionをどうするかという議論があるところではありますけれども、今、別途検討している検討会のほうではどちらも考慮するという方向になっていますので、この点についても今回のやり方で妥当ではないかと考えます。

適合度の評価につきましても、これは一般的な適合度の評価法でありますし、外れたモデルを採用しないという指標の一つとしては、今、採用しているものの中から使われていますので、実際にこのデータは割といいモデルになっているのでこれでよいかと。数字自体が、例えば図を見ていただくと、用量反応性が割ときれいに出ていますので、ある意味ベンチマークドーズは計算しやすいタイプのデータであったと考えるところがあります。

ちょっとわかりにくいかもしれないのは、 BMD_{10} と $BMDL_{10}$ のどちらをとるかといったところであります。多くの評価機関等では、 $BMDL_{10}$ をPODとして採用しているわけですが、食品安全委員会ではアクリルアミドのときに BMD_{10} のほうをとったといった経験もあります。この辺につきましては、どちらをとるかという議論ではなくて、最終的にはどの値がPODとして適切かを総合的に判定するという方針がいいかと、今、別の検討会でも検討しているところでもあります。

ただ、今回のデータにつきましては、幸いというか、 BMD_{10} も $BMDL_{10}$ も最も小さい値のモデルが一緒であったので、この値をとることが今回の評価のところでは妥当ではないかと考えた次第で、こういった評価になっているところです。

もう一つの検討点としては、高用量の点を外すかどうかにつきましては、これはフィッティングをよくしよう、あるいは低用量の外挿性をモデリングで明らかにしようということで高用量を外すケースはほかの評価機関でもよくあるわけですが、今回につきましては、モデルはもともと全部使ってもフィットするモデルが選べたといった点と、渋谷先生からコメントをいただいているかもしれませんが、高用量で生物学的に排除する理由がないということ、あるいは統計学的にもこれだけを外す、逆に外すということは恣意的になってしまうということもありますので、なるべく得られたデータに基づいてモデルのフィッティングをするということから考えますと、今回は全部を用いて計算するといったことが妥当であると考えた次第です。

以上が事務局の説明を補足する点かと思います。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

何か御質問等がございましたら、よろしいでしょうか。

渋谷先生、高橋先生、何か補足等がございましたら、よろしくお願いします。

○渋谷専門委員 特につけ加えることはございません。

○高橋専門委員 私も特にございません。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

それでは、田中先生、コメントをいただいておりますが、何か補足がありましたら、よろしくお願いします。

○田中専門委員 最初のタイトルの訂正に関しては、これはこの適格な毒性試験の選択でわかるのですが、実際の中身がBMD法を適用する試験ということで書いてあるので、そのままのほうがわかりやすいかなと思って変えさせていただきました。

それと、生殖試験に関して、高用量とか低用量というものに関して、ここの部分に関しては、実際の評価値を取り上げていますので、本体のほうの実験動物等における影響に関する記載に関しては、そこまで書く必要はないと思うのですが、ここに関しては具体的に高用量がどのぐらいのものなのかということに記載したほうが良いと思ったので追加させていただきました。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。

そのほか、何か御意見等がございましたら、よろしくお願いいたします。

どうぞ。

○亀山専門委員 私はよく理解できていないのですが、いろいろGammaとかLogisticとかMultistageとかWeibullとかというところで選ばれていますけれども、これは例えば、こういった動物試験の用量反応曲線で一番フィッティングしやすいものは、やはりこのMultistageと考えていいのでしょうか。

○長谷川座長 広瀬先生、よろしくお願いいたします。

○広瀬専門委員 ベンチマークドーズを適用するときの基本的な考え方として、まず本当は生理学的なモデルがあればそれを使うということが優先ですが、ほとんどの場合、

そういった正確なモデルはないので、統計学的にフィットするという観点から、特にMultistageがモデルの理論からいいという意味ではなくて、そもそも経験的にこんな生物学的な用量反応で幾つかのモデルが使われているので、どれがフィットするかは理論的にはほぼ等価で選んでいます。

結果的にEPAなんかは発がん性の評価で使っていくとMultistageがよくフィットしてきたということがあるだけです。特にモデルの背景にある生物学的な反応との論理的な妥当性があるというわけではなくて、相関性が高いかどうか。

○ 穂山専門委員 どうもありがとうございました。

○ 長谷川座長 そのほか、何か御質問、御意見等がございましたら。よろしいでしょうか。

それでは、次に資料3の「六価クロム評価書 II. 食品健康影響評価 7. 評価値の算出及び8. まとめ(案)」につきまして、先ほどの用量反応評価案をもとに、事務局において評価値の算出及び本評価のまとめの案を作成していただいております。

事務局から説明をお願いいたします。

○ 石橋係長 資料3について御説明いたします。

食品健康影響評価の「7. 評価値の算出」と「8. まとめ」の部分でございます。こちらはいずれも評価書案に御審議いただきました後、転記するということを想定しまして作成しております。

まず、評価値の算出でございます。

4～7行目にかけて、こちらは用量反応評価の内容を改めて記載している部分でございます。まずTDIを設定することが可能と判断したこと、そして、ベンチマークドーズ法を適用して、先ほど御説明しましたびまん性上皮過形成のBMDL₁₀の値をTDI設定の基準点としたことを記載しております。

8行目以降でございますけれども、このBMDL₁₀の値に不確実係数100を適用して、六価クロムの影響に関するTDIを1.1 μ g/kg体重/日と設定したとしております。枠の中でございますけれども、この不確実係数100でございますが、これまでの清涼飲料水の評価を踏まえ、また、本日参考資料でお配りしております手引きも踏まえまして、不確実係数を100としておりますけれども、この点につきまして後ほど御確認いただければと思っております。

次に、まとめの部分でございます。

まとめにつきましては、冒頭24～27行目にかけては、一日摂取量の推計の結果について触れている部分でございます。まず、食品中のクロムは三価クロムの状態で存在していると考えられるということを記載した上で、ミネラルウォーター及び水道水を六価クロムの摂取源と仮定して推計を行ったということを記載しております。そして、平均的な見積もりと高摂取量の見積もりの結果をこちらに記載しております。この値とTDIの値を比較しまして、TDIよりも低いことから、28行目の終わりの部分でございますけれども、「現状のミネラルウォーター及び水道水の検出レベルにおいては健康影響が生じるリスクは低いと考えられる」と結んでおります。

このまとめの記載につきまして、この記載でよいか、御審議をお願いしたいと思っております。

御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。

まず、「7. 評価値の算出」について確認をしたいと思います。不確実係数として100を適用した案としております。不確実係数100でよいかどうかという点につきまして、御意見を賜りたいと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、同意いただいたということで、次に進めさせていただきます。

次に、「8. まとめ」につきまして、確認をしたいと思います。

このまとめにつきまして、何か御意見はございませんでしょうか。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは次に、資料1に評価書の要約の案を用意してあります。

事務局から説明をお願いいたします。

○石橋係長 では、資料1の7～8ページに記載しております要約の部分について御説明をいたします。

要約につきましては、食品健康影響評価の内容を圧縮するような形で整理しております。

まず3～4行目でございますけれども、今回の評価要請の内容でございます、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、六価クロムの食品健康影響評価を行った旨を記載しております。

また、5～8行目につきましては、各種データ等を用いて、食品健康影響評価を実施したことを記載しております。

次に、9～12行目は体内動態の部分につきまして記載しております。

13～20行目にかけて、実験動物の部分につきましてまとめて記載しております。こちらにつきましては、17行目に発がん物質であると考えられたこと、また17～20行目にかけて、遺伝毒性につきましては、六価クロムが遺伝毒性を有すると考えられるが、飲水投与条件での遺伝毒性は十分に明らかではないということを記載しております。

21～27行目でございます。こちらは、発がんメカニズムの部分についてまとめて記載しております。結論としましては、六価クロムの飲水投与試験において認められた腫瘍発生は遺伝毒性によるものとは考えがたいと判断したとしております。

28～33行目はヒトにおける影響の部分でございます。こちらも結論としまして、六価クロムの定量評価を行うことは疫学の知見からは難しいと判断したということを記載しております。

そして、34～36行目でございますけれども、以上のことから、この六価クロムの飲料水からのばく露に係る評価においては、動物実験の結果を用いてTDIを設定することが可能と判断したとしております。

次に、8ページでございます。

2～7行目は用量反応評価の部分につきましてまとめて記載しておりまして、TDIの設定に当たり、NTP（2008）にベンチマークドーズ法を適用して、びまん性上皮過形成で最も低いBMD₁₀とBMDL₁₀が算出されたことを記載しております。そして、そのびまん性上皮過形成が小腸腫瘍の前がん病変であると考えられることから、非発がんが発がん影響を分けずに評価するということを記載しております。

そして、8～10行目でございますけれども、評価値の算出の部分でございますが、六価クロムのTDIはびまん性上皮過形成のBMDL₁₀を基準点とし、不確実係数100を適用して、1.1としたとしております。

最後、12～18行目にかけては、先ほど御確認いただきましたまとめの部分そのまま記載しているところでございます。

御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す。

それでは、ただいま、最後の要約につきまして御説明いただきましたが、これについて何か御意見はございませんでしょうか。

どうぞ。

○増村専門委員 さっきの資料3とも絡むかもしれませんが、不確実係数のところで、その内訳を書く必要はないのかなと思いました。手引きでは不確実係数の考え方として、例えば動物からヒトへの外挿として10、個体差として10、発がん性に対して1～10などと個別に書いてあるのですけれども、こちらの資料3の評価値の算出のところは、この100がどういう内訳で100になったのかということをコメントする必要はないのかなと思ったので。

○長谷川座長 そのような御意見が出ましたけれども。

○山添委員 不確実係数について、100のことなのですけれども、実はこれはサイエンティフィックな根拠があって100と決まったわけではないので、1954年以降、経験的に100を採用してきました。100を分けるということは10、10に分けるのもあるし、4と25もあるし、 $\sqrt{10}$ のもの、Xの3乗とあるのも、いろいろなやり方が実はあります。でもそれぞれは根拠はなくて、それは自分たちが説明しやすいためにそういう区別をしてきたので、100という数字は十分に信頼性のおける不確実係数であるということで、経験的に100を使いましょうということになります。ということで、100はいいけれども、無理に分ける必要はないという考え方が1つ。

もう一つは、ここではBMDLを計算するときに、実は最も感受性の高いところ、動物種のデータを既に選んでいるわけです。そうすると、種差で10とかというものを、それでヒトで10というものをここでわざと書いてしまうと、十分に感度が高い指標を選んでいるのに、何でこの10、種差のところを入れるのだという議論にもなるので、そこは余りしないほうがいいと私は思います。

○長谷川座長 ほかの御意見はいかがでしょうか。

○広瀬専門委員　今回はよく使う100だというところで、確かに無理に分けなくてもという意見もあるところですが、これまでのずっといろいろな評価書を書いてきた経緯からすると、形式的なのかもしれませんが、種差10、個体差10をここに書き加えたほうがいいのかと思います。

○長谷川座長　どうぞ。

○浅見専門委員　ありがとうございます。

今、明確にしたほうがという御意見もあったのですが、私はどちらかというと100で経験的に、最近の傾向からいくとそれを採用しているということを、逆にこの参考資料のほうでもう少し論じていただいたほうがいいのかと思っております。

この参考資料を改めて拝見すると、最近の評価にちょっと合ってきていないという感じもしております、これは発がんリスクの評価に関する手引きなのですから、今回も発がんが発がんではないものを一緒に評価したりとか、ばく露のばくの字が昔の暴露するほうの暴の字になっていたりとか、あと、最後の図で、ある総説で引用しようとしたら、最初が発がん物質かどうかのところから始まっていて、このまま全体を引っ張っていくことがちょっと難しかったり、これの注釈に10、10と書いてあるのですけれども、経験的にこういうものが用いられてきたけれども、1,000とか300、3,000とかというものは用いないことになってきていると思いますので、そういった点ももうちょっと書いていただいて、今回ではないかもしれませんが、将来的にこれを見直していただくのも含めて、今回は余り明確ではなくてもいいという感じがしております。

○長谷川座長　なかなか難しいところに入り込んでしまって、判断が簡単ではないような気がしますけれども、ほかの先生方、御意見をどうぞ。

○増村専門委員　結論としては、全部まとめて100という考えでもいいかと思いました。

今回、評価に発がん影響と非発がん影響を合わせてやっていたり、NOAELではなくてBMDLを使ってやっているというところで、先ほど浅見先生からコメントがありましたように、参考資料での書きぶりとはやはり食い違うところが結構出てきているので、その辺がひっかかったというだけで、ざっくり100でも構わないと思います。

○圓藤専門委員　これは直すしかないんですね。

○浅見専門委員　これはやはり最近のBMDLのほうに直していったほうがいいのかと思います。

○広瀬専門委員　この評価書について、皆さんの意見が100ということ、分けないということについては、個人的な解釈としては異論はありませんが、私としてはこれはやはり分けたほうがいいのかと思っていますし、浅見先生がおっしゃいましたが、世の中は分ける方向にあります。なので、本当は明確に書くということがあります。ただ、発がん性と非発がん性を一緒にしたということと、閾値がある評価、発がん性であると言いながら非発がん性を同時に評価しているという微妙なところは確かにありますので、明確に、ぎりぎり分けるのは難しいかもしれません。

ただ、私のこれまでのいろいろな評価の不確実係数を分けてきたところの経験からする

と、今回の場合は、それは考慮するけれども、種差と個体差、10と10が潜在的にはあると思っています。ただ、入れるか入れないかについてはそれほどこだわってはいません。

○長谷川座長 どうぞ。

○浅見専門委員 申しわけありません、私は毒性の専門ではないので、今の流れがそうだとすることであれば、明確にさせていただくことはいいと思うのですけれども、要約に入れるほどかどうかはどうかなというような感じがいたします。

○長谷川座長 今まで四十何物質評価してきまして、最後に残ったのはあともう一つですか。一応、評価の方法はそんなに違う方法をとるというわけにはいかないの、特にこの100を使うというやり方そのものが前から使ってきた方法で、今まではみんなそこに10掛ける10という中身を書きつつ使ってきているわけですね。

今、いろいろな分割する考え方もあって、しかも100ではなくてマウスだったら150でいいのではないかと私は勝手に言っているのですけれども、いろいろな考え方を入れるとなると、それだけでもちょっと大変なことになってしまう。しかもUncertaintyですから、実質的に証拠が十分あるとは言い切れない部分でやっていることなので、従来どおりここはオンラインでもいいとは思いますが、1人の意見というわけにもいかないの、もうちょっとほかの先生方の御意見もお伺いしたいと思います。

○吉田委員 毒性の立場の人間からなのですけれども、今回は100のままで私はよいかと。これはある意味ではハザードキャラクターゼーションのところでございますので、大切なところは、一日摂取の見積もりを高摂取量の方と比較しても、多分数十%にしかならず、平均的な見積もりだと本当に数%だったというリスク評価の結果がすごく重要な結果として今回は得られたのかなと私は思っています。

ある意味では、この参考資料については、今、いろいろな先生から御意見も出ましたので、約10年近くたっておりますので、今後どうアップデートするかということはまた先生方の中で御検討いただけるとありがたいということが私のお願いでございます。

○広瀬専門委員 余り本質的ではないのですけれども、まとめのほうは記載しないで、本体の評価値の算出のほうについてはこれまでの継続値を考えて書き加えてはいかがでしょうか。7章には書き加えて、要約には加えない。

○長谷川座長 今、7章には10掛ける10の中身を書き加えて、最終のほうは100と書くだけという折衷案をいただいたのですが。

どうぞ。

○圓藤専門委員 広瀬先生、もしそうなすると、発がん影響は1という数値を書くことになりますけれども、よろしいですか。

○広瀬専門委員 あえて1と書かなくてもいいとは思いますが。1と書いてもいいと思いますが。

○圓藤専門委員 通常は発がん性と非発がん性を分けるときにそうしますよね。非発がん性の場合は、個体差と種差で10と10。発がんの場合は、そこに発がん影響をどう加味する

かということがありますよね。今回の場合は、一緒にしてしまっているのです。

○広瀬専門委員 そうすると、やはりそうした発がん性については1と入れたほうが良いと私は思いますけれども。

○圓藤専門委員 そうすると、発がん性が1というのは受け入れられるのかなと思います。

○吉田委員 恐らくそれは遺伝毒性がどうかというようなことにもかかわってくるのですけれども、今回はその影響がないということで、発がん性につきましてはほとんどのものは毒性の一部であるというようなことが主で、今回の場合、ある意味ではびまん性過形成というものが始まって、その中の一部が多分細胞増殖の亢進がとまらないような状態が起きて腫瘍になったと、ほとんどの場合、ヒトではない実験動物における毒性試験の結果はそういうものなのですね。だから、毒性をずっと評価していた私からは、余り遺伝毒性の懸念が排除された場合、非発がん影響と発がん影響を分けるということは、毒性の中の一部として多分腫瘍がふえた、あるいは神経毒性があったというような感性でいます。

むしろ、やはり毒性の強さによって、ある意味では例えば追加係数ということはあるのかもしれないのですけれども、今回の場合としては、腫瘍ではなくてびまん性過形成ですよ。びまん性過形成は非発がんでございますので、それに対して追加の1というものはあえて書く必要があるのでしょうか。

○広瀬専門委員 今のは、この評価手順から来るとそこに落ちてくるので、発がん性は1~10と一応、今、ルール上の中で説明しているだけです。

○長谷川座長 議論が深みにはまってしまいまして、今までたくさんいろいろな評価をしてきているのですけれども、個人的には今までの評価の上で書きぶりも同じようにしておいたほうが良いのではないかと思います、いかがでしょうか。

どうぞ。

○佐藤委員長 100は皆さん方、お認めいただいていると思うのですけれども、先ほど、長谷川先生からUncertaintyだからというようなお話もあったかと思います。10掛ける10掛ける1にする必要があるのかなということを私は思うのですよね。

実は、長谷川先生にもお耳に入っているかもしれませんが、先生が食安委でなさった研究を材料にして、不確実係数を考えるというような勉強会を事務局内でやったこともあって、広瀬先生にもしゃべっていただいたと思うのですが、そういう中で10掛ける10というのは、ある意味後からつけた理屈みたいなもので、むしろ100を維持してきて、今までの経験上、とりたてて大きな問題はなくて、それをもう少し我々が考えるにしても、さっきのマウスの150とか、イヌの40でしたか。先生の研究から出てきたようなものも視野に入れつつだけれども、当面の評価は恐らく100でいいだろう。だけれども、もう少し不確実係数について中身を考えるということではなくて、むしろその値、動物の種類なりあるいは使ったデータによって考えようというようなことを始めたいなと私は思っていて、事務局内の勉強会をやったわけなのですけれども、そういう事情もあるので、余りこれにとらわれないで、これもたしか清涼飲料水のところでつくったものだと思いますけれども、10

年もたっていますし、きょう出てきたものも一応参考資料ということなので、余りとられないで、100を先生方にお認めいただければ、余り中身を書かないで、書くと今のような議論もありますので、それでお願いできれば幸いだなと思うのですが。

○長谷川座長　どうぞ。

○吉田専門委員　佐藤先生もそうおっしゃっているので、これが多分一般の会議だったら議事録か何かに今の議論を全部書いてしまったらそれで終わりだと思うのですけれども、確かに発がん性のところが1と書かれてしまうと、後々いろいろ、ぱっと見た人は何でなのということになると、そうするとまたその言いわけを書かないといけない。なので、どんどん文章もふえてしまうので、ここでそういう議論があったということを共通認識として、皆様方の頭の中に残していただければいいのではないのでしょうかと思います。

○長谷川座長　と吉田先生もおっしゃっていますけれども、よろしいですか。

○広瀬専門委員　特に異存はありません。

○長谷川座長　増村先生、よろしいですか。

○増村専門委員　はい。

○長谷川座長　了解をいただきましたので、本質にかかわることではございませんが、一応皆さん同意していただいたということで、UFを100と記載するということにいたしたいと思います。

○吉田専門委員　あと、単なる日本語ですが、要約の12行目のところに「主に尿中から排泄される」と、これは「尿中に」としておいていただいたほうがいいと思います。

○長谷川座長　そのほか、何かございますでしょうか。

○佐藤委員長　文言のことでよろしいですか。

要約は多分これで独立してしまうと思うので、使われることがあると思いますので、例えば7行目の「ばく露データ」は何を意味するのかよくわからないのと、それから9行目からは、本文のほうを見ると多分ヒトの代謝の話をしていると思うのですけれども、ここではヒトと書いていないから、やはりヒトだったらヒトとわかるように書いたほうがいいと思いますし、それから、「経口ばく露された六価クロムは」というのは、六価クロムは経口ばく露されないで、経口摂取された六価クロムだと思うし、胃液によって何ちゃらと書いてありますが、まず唾液、順番から考えれば唾液、胃液と書いたほうがいいのだろうと思ったりするので、この辺は細かい修正が必要かなと思いますけれども。

○長谷川座長　どうもありがとうございました。

要約については特に注意して。

どうぞ。

○浅見専門委員　要約ではないのですが、本文のほうで引用していただきました摂水量に関しまして、厚労科研の報告書だったのですけれども、やっと雑誌で受理になりましたので、またちょっと事務局と打ち合わせさせていただきたいと思います。

○長谷川座長　では、そういうことで、要約については少し修文を検討していただくとい

うことにしたいと思います。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議で評価書案はおおむねまとまりましたので、あとの細かい修正点につきましては、私に御一任いただけますでしょうか。

どうもありがとうございました。それでは、そうさせていただきます。

修正案につきましては、先生方にメール等で御確認をお願いすることになろうかと思いますが、よろしく願いいたします。先生方に御確認いただいた最終的な評価書案につきましては、本ワーキンググループの審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思います。

それでは、事務局から今後の進め方について説明してください。

○磯崎課長補佐 取りまとめいただきました評価書案につきましては、本ワーキンググループの審議結果として食品安全委員会に報告させていただき、食品安全委員会です承されましたら、ホームページ等を通じてパブリックコメントの募集を行う予定となっております。パブリックコメントでいただいた御意見等への対応につきましては、座長と御相談することとさせていただきたいと存じます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。よろしく願いいたします。

最後に、議題の（２）「その他」につきまして、事務局からお願いいたします。

○磯崎課長補佐 6月30日付で食品安全委員会の山添委員が退任されることとなりました。一言、御挨拶をいただければと思います。

○長谷川座長 それでは、山添委員、よろしく願いいたします。

○山添委員 山添でございます。

このたび、6月30日でやっと卒業させていただけることになりました。6年間、委員として、また、専門委員では初めからだから9年ですかね。先生方と楽しくディスカッションをさせていただきまして、本当にありがとうございました。今後、またどこかでお会いするかと思いますが、よろしくお願い申し上げます。

どうもありがとうございました。（拍手）

○長谷川座長 山添委員、ありがとうございました。

以上で、第4回「六価クロムワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。