

**清涼飲料水中の化学物質「硝酸性窒素・亜硝酸性窒素」に係る食品健康影響  
評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について**

1. 実施期間 平成 24 年 5 月 24 日～平成 24 年 6 月 22 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3 通
4. コメントの概要及びそれに対する化学物質・汚染物質専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>豊富な資料は良く整理され、分かりやすいものです。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>(1) 反復毒性試験などから、甲状腺障害の惹起が示されております。女性、経産婦などにおいて、甲状腺障害が多発し、その原因が不明です。従いまして、浄水の最終処理の段階において、活性炭による嚴重な処理をお願いするしだいです。</p> <p>(2) 両TDI値の設定は特に問題はないでしょう。</p> <p>(3) しかし、上述いたしましたように、甲状腺障害は特定できない中において、公衆衛生上、打つ手があるわけですので、是非、努力をお願いいたします。</p>	<p>御意見ありがとうございました。</p> <p>リスク管理措置に関する御意見につきましては、担当の厚生労働省にお伝えします。</p>
2	<p>(1) 評価書（案）の6ページの「1. 起源・用途」に、WHOの文書を引用して「亜硝酸ナトリウムは食品防腐剤として、特に塩漬け肉において使用されてい</p>	<p>(1) 御指摘を踏まえ、我が国の状況について、誤解されないよう、「国際的には」を追記しました。</p>

る」との記載がありますが、わが国の食品衛生法では食品添加物として亜硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、硝酸ナトリウムの3品目が指定されています。また、食肉製品に使用する場合、用途名は「発色剤」とされています。わが国の状況を記した方がよいのではないのでしょうか。

(2) 硝酸塩および亜硝酸塩は汚染物質として水道水や清涼飲料水に含まれる可能性があるだけでなく、一般の食品にも含まれていますし、食品添加物として意図的に使用する場合もあります。また、貴委員会は、本年6月に「本来的に食品に含まれる硝酸塩」に関するファクトシートを公表されています。

今回公表された評価書案は、硝酸性窒素や亜硝酸性窒素が飲料水中に存在する場合に限定して評価したと考えればよろしいのでしょうか。

そうであるならば、物質としては同じだと思いますので、食品等に含まれる場合との状況の違いや、飲料水の特殊性を示した上で評価を行った方が、リスク管理機関や読者にとってわかりやすい内容になると考えます。

一方、今回示された硝酸性窒素や亜硝酸性窒素の評価が、一般の食品中の硝酸塩や亜硝酸塩のリスク評価としても適用できると貴委員会が考えるのであれば、食品からの曝露状況等も評価書に記載すべきですし、添加物専門調査会の委員の意見も聴くなどの対応が必要と考えます。例えば、JECFAでは今回貴委員会が用いたものと同様のデータセットを用いて亜硝酸塩のリスク評価を行っていますが、特に飲料水に限った評価ではないように思います。

(3) 硝酸性窒素のリスク評価に関して、動物を用いた試験に安全係数を適用した

(2) 本評価は、厚生労働省から清涼飲料水中の硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素の規格基準の改正に係る食品健康影響評価について要請がなされたことを受けて行ったものであり、その結果を清涼飲料水評価書（案）としてとりまとめたものです。硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素は、水中では硝酸イオン及び亜硝酸イオンとして存在することから、硝酸イオン及び亜硝酸イオンに含まれる窒素について評価しました。

(3) 清涼飲料水に係る硝酸性窒素の食品健康影響評価については、ヒトを対象

	<p>ADI (具体的には JECFA の 2002 年の ADI : 0-3.7 mg/kg 体重/日 (硝酸イオンとして)) の方が、評価書案の硝酸性窒素の TDI より低いと思われます。したがって、エンドポイントとして実験動物等への影響を取らず、乳児における MetHb 血症とした理由については、もう少し丁寧な説明が必要と思います。</p>	<p>とした疫学調査のデータが充実していたことから、ヒトのデータを用いて行いました。ヒトへの影響で最も鋭敏な指標は乳児におけるメトヘモグロビン血症であったことから、この指標に基づき TDI を設定しました。</p>
<p>3</p>	<p>(1) 今回の食品健康影響評価は、清涼飲料水由来の硝酸性窒素および亜硝酸性窒素に限定しているが、ヒトの食物由来の硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の曝露源には、清涼飲料水の他に、井戸水を含む tap water、野菜・野菜製品、更に食肉加工品等も含まれるので、今後これらを総合的に考慮した硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の食品健康影響評価の実施が望まれる。</p> <p>(2) 今回の評価書の中では、health-based guidance value として、ADI ではなく、TDI (tolerable daily intake) が用いられている。</p> <p>EHC240 の Annex 1: Glossary of terms において、“It (ADD) is applied to food additives, residues of pesticides and residues of veterinary drugs in food.”、また、“The term tolerable is used for agents that are not deliberately added, such as contaminamats in food.”と記述されている。</p> <p>JECFA は、硝酸性窒素および亜硝酸性窒素 (硝酸および亜硝酸) の摂取源には、食品添加物由来以外の起源が含まれていることを認識しているにもかかわらず、ADI を用いている。</p> <p>今回の評価対象の商品群は清涼飲料水である、そしてこの中で硝酸性窒素および亜硝酸性窒素のヒト摂取量に最</p>	<p>(1) ~ (5) 御意見ありがとうございました。</p> <p>(2) について、食品安全委員会においては、ADI は残留農薬や食品添加物など食品の生産過程で意図的に使用するものに用いており、TDI は意図的に使用されていないにもかかわらず食品中に存在する化学物質を経口摂取する場合に用いています。</p> <p>(3) について、食品安全委員会はリスク管理機関から独立して、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、中立・公正にリスク評価を行う機関であり、他の機関の評価結果と異なることもありえます。</p> <p>(4) 及び (5) について、いただいた御意見も参考に、国際的な情報発信等も含め、今後の食品健康影響評価に取り組んでまいります。</p>

も寄与する品目は野菜ジュースおよびその製品であろうと思われる。

野菜ジュースおよびその製品に含まれる硝酸性窒素および亜硝酸性窒素が汚染物質であるか否かに関しては議論はあるが、このような硝酸性窒素および亜硝酸性窒素は特定の野菜に固有に含まれる成分とみなされるべきであろう。

また、食肉加工品に由来する硝酸性窒素および亜硝酸性窒素によるヒトの摂取量が議論される場合には、ADI が通常用いられる。

以上から、この評価書においては、**health-based guidance value** として、**TDI** ではなく、**ADI** が用いられるべきであろう。今回 **ADI** ではなく、**TDI** が用いられた理由が示されるべきであろう。

(3) 今回、硝酸および亜硝酸に関して算定された **health-based guidance values** はいずれも、これまで **JECFA** が算定した値（エンドポイントを含め）と異なるが、食品安全委員会は、今回の評価結果に基づいて **JECFA** に再評価を要請するの可否かを明確にすべきであろう。

(4) 硝酸および亜硝酸に関する **health-based guidance values** の算定および食物経路の硝酸および亜硝酸の曝露評価などは、国際的にきわめて関心が高い問題である。従って、少なくとも本評価書は、国際的なフォーラムに提供されるべく、英語版でも発表されるべきであろう。

(5) 余計なことかも知れないが、全体的に評価書の文体には工夫が必要であろう。即ち、情報、知見、貴専門調査会の見解・結論などにふさわしい表現・記述が必要であろう。

例えば、54 ページのⅢ、食品健康影響評価の第1パラグラフは、これまでの知見、第2パラグラフはこれまでの報告、第3パラグラフは評価機関の評価結果、第4と第5パラグラフは貴専門調査会の見解、そして第6パラグラフは貴専門調査会の結論であろう。見解と結論を記述する場合には、「当専門調査会は」から始まる文にし、評価者の主体性を示すべきであろう。

例えば、54 ページの「上記のことから、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素について、非発がん影響に基づき TDI を算出することが適切であると考えられた。」は、曖昧な、回避すべき表現であり、「上記のことから、当専門調査会は、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素について、非発がん影響に基づき TDI を算出することが適切であると考えた。」とすべきであろう。

また、55 ページの「以上より、硝酸性窒素の TDI を 1.5 mg/Kg 体重/日と算定した。」は、「以上より、当専門調査会は硝酸性窒素の TDI を 1.5 mg/Kg 体重/日と算定した。」とし、算定した主体を明確にすべきであろう。

#### 個別意見

(1) 酸性窒素の非発がん毒性に関する TDI については、・・・ TDI は 1.5 mg/kg 体重/日と設定した」に関して本文の該当する箇所においても議論となるが、「硝酸性窒素濃度が 10ppm 以下では MetHb 血症の報告はないとの指摘」は、慎重に取り扱うべきであろう。TDI は 1.5 mgN/kg 体重/日は、4.4 mgNO<sub>3</sub>/kg 体重/日となり、JECFA の ADI 値 3.7 mg NO<sub>3</sub>/kg 体重/日となり、JECFA の ADI 値 3.7 mgNO<sub>3</sub>/kg 体重/日を上回ることになる。新たに

#### 個別意見

(1) JECFA ではラット長期毒性試験に基づき ADI を設定していますが、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会では、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に調査審議を行った結果、清涼飲料水に係る硝酸性窒素の食品健康影響評価については、ヒトを対象とした疫学調査のデータが充実していたことから、ヒトのデータを用いて行いました。ヒトへの影響で最も鋭敏な指標は乳児におけるメト

算出された値が国際的な論評に耐え得ることが重要である。また、WHO /SDE /WSH /07.01 /16 の 11 ページに、「硝酸性窒素濃度が 10ppm 以下では MetHb 血症の報告はないとの指摘」に関連して、以下のような記述がある。

“As most cases of infantile methaemoglobinaemia reported in the literature have been associated with the consumption of private and often bacterially contaminated well water, the involvement of infections is highly probable. Most of these studies may be therefore less suitable from the point of view of the quantitative assessment of the risk of nitrate intake for healthy infants.”

54 ページのⅢ.食品健康影響評価とも関連するが、このような記述があるにもかかわらず、貴専門調査会が Walton の論文に基づいて、JECFA の ADI 値 (3.7 mg/kg 体重/日 (硝酸イオンとして)) より高い TDI 値 (4.4 mg/kg 体重/日 (硝酸イオンとして)) を与える NOAEL を選んだ理由が説明されるべきであり、またこの NOAEL が JECFA がその ADI を算定する際に採用した NOEL より妥当であるとする根拠も記されるべきである。

因みに、JECFA は Walton,1951 の論文を、硝酸および亜硝酸の評価において引用していない。

(2) 4 ページの要約の第 7 パラグラフ : 「亜硝酸性窒素の非発がん毒性に関する TDI については・・・15µg/kg 体重/日を亜硝酸窒素の TDI と設定した」に関してラット 13 週間飲水投与

ヘモグロビン血症であったことから、硝酸性窒素の濃度が 10 ppm 以下で乳児におけるメトヘモグロビン血症発症の報告はないことを指摘している Walton らの知見に基づき、TDI を設定しました。

(2) 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会では、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に調査審議を行った結果、二つの異なるラット 13

試験において、毒性学的エンドポイントは副腎皮質球状帯の肥大とされ、これに基づいて 15µgN/kg 体重/日、即ち 0.05 mgNO<sub>3</sub>/kg 体重/日が算定され、そしてこれは JECFA の 0.07 mgNO<sub>3</sub>/kg 体重/日より低い値となっている。この値に関しても、その算定プロセスが国際的な論評に耐えうる事が重要であろう。

JECFA は以下のように述べている (WHO food Additives Series:50)。

“The Committee concluded that the minimal hypertrophy reflected physiological adaptation to small fluctuations in blood pressure and should not be considered a direct toxic action on the adrenals. This conclusion implies that the safety evaluation should not be derived from the NOEL for minimal hypertrophy of the adrenal zona glomerulosa.”

以上の JECFA の結論の妥当性を否定するに十分な証拠が、55 ページの 2. 亜硝酸窒素のセクションにおいて提示されていない。

- (3) 6 ページ：1. 起源・用途に関してヒトの硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の曝露源と考えられるものは網羅的に記述されるべきである。野菜や野菜加工品も言及されるべきであろう。

WHO/SDE/WSH/07.01/16 の 1 ページを参照し、本評価書の 6 ページに「亜硝酸ナトリウムは食品防腐剤として、特に塩漬け肉において使用されている」と記述されている。

WHO/SDE/WSH/07.01/16 が用いている food preservative という用語を、“食品防腐剤”と訳すのが適切であるか否かは別として、亜硝酸ナトリウムは

週間飲水投与試験で認められた副腎皮質球状帯の肥大に基づき、亜硝酸性窒素の TDI を 15 µg/kg 体重/日と設定しました。本指標は、JECFA では血圧の小さな変動に対する生理的な順応を反映し、毒性学的な意義は乏しいと判断していますが、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会においては、副腎皮質球状帯肥大の発生機序は十分解明されていないものの、二つの異なる試験で投与群に一致して認められた変化であることから毒性影響と判断しました。

- (3) 本評価は、厚生労働省から清涼飲料水中の硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素の規格基準の改正について要請がなされたことを受けて行ったものであることから、食品添加物としての評価は行っていません。

なお、硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素が野菜に含まれていることから、「1. 起源・用途」に「硝酸イオン及び亜硝酸イオンは自然由来のイオン」である旨を記載しています。

食品防腐剤として使用されているという記述、および JECFA では、亜硝酸ナトリウムを含め、硝酸と亜硝酸は“antimicrobial preservative; color fixative”と呼ばれていることを考慮した場合、日本においても、亜硝酸ナトリウムは食品添加物として認可されているものの、亜硝酸ナトリウムは、現在の日本の添加物の使用基準では、**food preservative**、**antimicrobial preservative** もしくはこれらに相当するものとは分類されていないことは、日本では、輸入品を含め、亜硝酸ナトリウムは食品防腐剤として使用されていることはないことを意味しているのか。現在日本において、輸入品を含め、亜硝酸ナトリウムが“食品防腐剤”として用いられている例があれば、亜硝酸性窒素の曝露評価においてこのような用途を考慮に入れる事が重要であろう。

(4) 52 ページ:3. 曝露状況に関して

ここで行われている記述は、水道水およびその原水に関するものである。肝心の清涼飲料水に関する記述は一切ない。

本用箇所著者は、水道水は清涼飲料水であると誤解しているのか？

現在の清涼飲料水の定義では、販売等の目的で容器に充填された水道水は清涼飲料水とみなされるであろうが、水道水は清涼飲料水ではないはずである。

ヒトの硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の重要な曝露源と考えられる野菜ジュースやこれを原料に用いた清涼飲料水中の硝酸性窒素および亜硝酸性窒素の濃度の実態調査に基づく、**general population** およびその特定のサブグループにおける曝露状況の評

(4) 曝露状況については、清涼飲料水における曝露実態のデータを入手できなかったことから、清涼飲料水の原水として利用される水道水のデータを活用し、評価書案に記載しました。

価を実施し、その結果を本評価書の補遺版で発表し、再度意見を求めるべきであろう。

(5) 55 ページ:2. 亜硝酸性窒素の第二パラグラフの「・・・二つの異なる試験で投与群に一致して・・・判断された。」の記述に関して

・一般論として、「二つの異なる試験で投与群に一致して認められた変化であり、その発生機序が十分解明されていないことから影響と判断された」ことが、ある物質の ADI もしくは TDI を定める NOAEL の決定因子になるのか？

試験に再現性があったことと、その試験のエンドポイントが毒性学的に意味を持つこととは、無関係であろう。

(6) 56 ページ：〈参考〉に関して  
硝酸性窒素

「・・・上記の 1.5 mg/kg 体重/日を用いて・・・となる。」は、WHO /SDE /WSH /07.01 /16 の 16 ページにあるように表現すると分かりやすいであろう。

“・・・上記の 1.5 mg/kg 体重/日の TDI を用い、50kg 体重の成人が 1 日当たり 2 リットルの飲料水を摂取すると仮定し、そして TDI の 10% を飲料水に割り当てると、3.75 mg/L という指針値が算定される。この値は、硝酸イオンに換算された場合、16.6 mg/L となる。なお、硝酸イオンで表されている WHO ガイドライン値は 50 mg/L である。”

亜硝酸性窒素

「・・・上記の 15 μg/kg 体重/日を用いて・・・となる。」は、WHO /SDE /WSH /07.01 /16 の 16 ページにあるように表

(5) 食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会では、現時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に調査審議を行った結果、二つの異なるラット 13 週間飲水投与試験で認められた副腎皮質球状帯の肥大に基づき、亜硝酸性窒素の TDI を 15 μg/kg 体重/日と設定しました。本指標は、JECFA では血圧の小さな変動に対する生理的な順応を反映し、毒性学的な意義は乏しいと判断していますが、食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会においては、その発生機序が十分解明されていないことから影響と判断しました。

また、御指摘を踏まえ、評価書案の記載をより分かりやすくしました。

(6) 基準値の算出はリスク管理機関が行うこととなります。食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会では、その時点において到達されている水準の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を行い、TDI を設定しましたが、リスク管理機関における管理基準を検討する際の参考として、TDI を基に水の寄与率や一日当たりの摂水量を考慮した濃度を示しています。

現すると分かりやすいであろう。

“・・・上記の  $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の TDI を用い” $50\text{kg}$  体重の成人が 1 日当たり 2 リットルの飲料水を摂取すると仮定し、そして TDI の 10% を飲料水に割り当てると、 $37.5 \mu\text{g}/\text{L}$  という指針値が算定される。この値は、亜硝酸イオンに換算された場合、 $0.2 \text{mg}/\text{L}$  となる。なお、亜硝酸イオンで表されている WHO ガイドライン値は  $3 \text{mg}/\text{L}$  である。”