

食 品 安 全 委 員 会
汚 染 物 質 ・ 化 学 物 質 専 門 調 査 会
合 同 ワ ー キ ン グ グ ル ー プ
第 4 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平 成 18 年 10 月 18 日 (水) 10:00 ~ 11:59

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 大 会 議 室

3 . 議 事

- (1) 水 道 に よ り 供 給 さ れ る 水 の 水 質 基 準 の 設 定 に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 に つ い て
- (2) 清 涼 飲 料 水 に 係 る 化 学 物 質 の 食 品 健 康 影 響 評 価 に つ い て
- (3) そ の 他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員)

佐藤座長、太田専門委員、立松専門委員、千葉専門委員、広瀬専門委員、
廣瀬専門委員、前川専門委員

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

小泉委員、長尾委員、野村委員、本間委員、見上委員

(事 務 局)

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐

5 . 配 布 資 料

資料 1 - 1 水 道 に よ り 供 給 さ れ る 水 の 水 質 基 準 の 設 定 に つ い て

塩素酸 (平 成 18 年 8 月 31 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 健 第 0831008 号)

資料 1 - 2 水 道 に よ り 供 給 さ れ る 水 の 水 質 基 準 の 設 定 に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 に

ついて（ 8 月 31 日付けで食品健康影響評価を依頼した事項 ）（平成 18 年 9 月 7 日付け厚生労働省健康局水道課）

資料 1 - 3 水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価
塩素酸（案）

資料 1 - 4 概要版
水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価
塩素酸（案）

資料 2 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価への暴露状況の記載追加
について（四塩化炭素、1, 4 - ジオキサン、塩素酸、ジクロロアセト
ニトリル、抱水クロラール、塩素（残留塩素）（案））

資料 3 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 3 1, 1 - ジクロロエチレン（案）

資料 3 - 2 概要版
清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 3 1, 1 - ジクロロエチレン（案）

資料 4 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 4 シス - 1, 2 - ジクロロエチレン（案）
番号 3 6 トランス - 1, 2 ジクロロエチレン（案）

資料 4 - 2 概要版
清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 4 シス - 1, 2 - ジクロロエチレン（案）
番号 3 6 トランス - 1, 2 ジクロロエチレン（案）

資料 5 - 1 清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 6 テトラクロロエチレン（案）

資料 5 - 2 概要版
清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価
番号 1 6 テトラクロロエチレン（案）

参考資料 1 清涼飲料水（化学物質）に係る評価書記載項目

参考資料 2 清涼飲料水（化学物質）の評価に係る優先順位について

6 . 議事内容

佐藤座長 おはようございます。それでは、時間でございますので、ただいまから、第4回「汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ」を開催いたします。

本日は、安藤委員が御都合により欠席されていらっしゃいます。そのほか7名の専門委員には御出席いただいております。専門委員の皆様におかれましては、御多忙の中御出席いただき、ありがとうございました。

本日は食品安全委員会より見上先生、小泉先生、長尾先生、野村先生、本間先生に御出席いただいております。

まず最初に、事務局からお知らせがあるので、よろしく願いいたします。

増田課長補佐 今般、委員会と専門調査会の議論を活性化しまして、親委員会と専門調査会との連携を強化するという趣旨で、13の評価グループの専門調査会につきましても、企画、リスコミ、緊急時の専門調査会と同じように、委員長以外の常勤の委員が担当を持たれるということになりました。

汚染物質、化学物質専門調査会につきましては、常勤委員では小泉委員が主担当に、長尾委員が担当ということになりました。その他の委員につきましては、御出席が可能であれば、これまでと同様に御参加していただくということにしております。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。今、御紹介があったように御担当が決まったということでございますけれども、小泉先生にはこれまでもずっと本日の汚染物質、化学物質専門調査会合同ワーキンググループあるいは汚染物質専門調査会は特にお世話になっておりましたけれども、今回改めて決まったということで、小泉先生、長尾先生に一言ずつ御発言いただきたいと思います。

まず、小泉先生からお願いいたします。

小泉委員 今、事務局並びに座長がおっしゃいましたように、我々親委員会としましても、いろんな専門調査会同士の審議がどうなっているのかとか、あるいは汚染物質、化学物質専門調査会におきましても、食品安全委員会に対して、こんなことをするべきではないかとか、いろいろと御意見もあると思いますので、私どもは一応、長尾委員と2人で担当させていただいて、サポートをできることがあれば、今後何なりと御意見を言っていたい調整することができればと思っておりますので、よろしく願いいたします。

佐藤座長 長尾先生、よろしく願いいたします。

長尾委員 こういうわけですので、よろしく願いいたします。

佐藤座長 どうもありがとうございました。今までとそう変わることはないと思うんですけども、より緊密に連絡をとりながらという形で、御指導を仰いだりしながらやっていければと思います。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の議題は議事次第にございますように「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について」及び「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について」ということでございます。これから12時までの約二時間を予定しています。

まず事務局から資料の確認をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、資料の確認をさせていただきます。

議事次第が裏表になっています。座席表、委員名簿。その後が資料になっております。

資料1 - 1「水道により供給される水の水質基準の設定について」。

資料1 - 2は、それに付随します「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について」という資料でございます。

資料1 - 3「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価 塩素酸（案）」でございます。

資料1 - 4は、その概要版であります。

資料2「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価への暴露状況の記載追加について」でございます。

資料3 - 1「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号13 1, 1 - ジクロロエチレン（案）」でございます。これが28ページほどあります。

資料3 - 2は、その概要版でございます。

同様に資料4 - 1が28ページございます。これが「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号14 シス - 1, 2 - ジクロロエチレン（案） 番号36 トランス - 1, 2 - ジクロロエチレン（案）」でございます。

資料4 - 2は、その概要版で1枚紙になっております。

資料5 - 1「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 番号16 テトラクロロエチレン（案）」になっております。これが36ページほどあります。

資料5 - 2は、その概要版になっております。

参考資料1「清涼飲料水（化学物質）に係る評価書記載項目」。

参考資料2「清涼飲料水（化学物質）の評価に係る優先順位について」という資料になっております。

資料の不足等ございますでしょうか。資料の確認については以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。特に資料について過不足がなければ、議事に入りたいと思います。

それでは、前回の議事から時間が経っておりますので、前回の議事の概要を事務局から説明していただいて、頭のウォーミングアップを図りたいと思います。よろしく願います。

増田課長補佐 前回の会合におきましては、まず清涼飲料水の評価に係る優先順位の考え方につきまして、その案を委員の方々に審議していただきまして、一部修正の上、採用ということになりました。

その内容が参考資料2でございます。裏側になりますけれども、(1)知見収集済み物質ということで、食品安全委員会においてリスク評価済みの物質3物質としておりますが、前回の審議の中ではここに水銀が入っておったんですけれども、その水銀についてはメチル水銀が審議されたわけであって、水銀についての評価はされていないということで、優先物質4の重要物質の中に水銀を移したという状況でございます。

また前回につきましては、評価書案が既にできている物質の中から、塩素(残留塩素)、四塩化炭素、1,4-ジオキサン、1,1-ジクロロエチレンの4物質について審議いたしまして、1,1-ジクロロエチレンを除く3物質については御了承いただきました。

以上でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。前回の概要ということだったんですけれども、特に御意見とか御質問はございませんね。よろしいですか。

それでは、今日の審議に進みたいと思います。まずは「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について」ということで、これは8月31日付けで厚生労働省より諮問があったということなんですけれども、これについて事務局から御説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、資料1-1「水道により供給される水の水質基準の設定について」、資料1-2「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価について」を簡単に御説明いたします。

本件につきましては、8月31日付けで諮問がありまして、諮問書が資料1-1になります。9月7日の食品安全委員会で厚生労働省から説明を受けたものであります。

資料1-2を御覧ください。これは9月7日に厚生労働省の水道課が説明されたペーパーでございます。

まず「1.厚生労働省におけるこれまでの検討状況」の下から4行目からになりますが、水質基準の見直し等を行うことについて、8月4日に開催されました厚生科学審議会生活環境水道部会に報告し、了承を得たことから、食品健康影響評価について意見を求めることとなったということでございます。

「2.食品安全委員会へ食品健康影響評価について意見を求める内容」ですが、まず塩素酸なんですけれども、これは現在、水道基準値が設定されておりません。現在の管理につきましては、水質管理目標という形で、通達で管理しているという状況です。

この4行目からですけれども「水道水の消毒剤として広範に使用されている次亜塩素酸を長期間貯蔵すると、その酸化により、塩素酸濃度の上昇が起こることがあり、特に高温下での貯蔵はその上昇が顕著であることが明らかとなった。浄水において、厚生労働省健康局長通知に基づく評価値(0.6 mg/L*以下)の1/10を超えて検出される事案があり、平成15年厚生科学審議会答申(厚科審第5号)において示された『水道基準への分類要件』に該当することとなるため、今般、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第7号の規定に基づき、水道法第4条第2項の規定に基づく水質基準として『塩素酸』を追加することについて、食品安全委員会の意見を求めることとしたものである」ということでございます。

ここで結論が出て答申をした場合に、直ちに水質基準に関する省令等の改正を行うということでございます。

今回の諮問におきまして、評価すべき塩素酸でございますが、これはもう清涼飲料水の48物質の中に含まれておりまして、その評価書につきましては平成18年5月17日に開催しました第2回合同ワーキンググループで審議しております。

今回の諮問の評価につきましては、既に清涼飲料水における食品健康影響評価で審議した評価書案の内容を記載させていただきました、この資料1-3「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価 塩素酸(案)」と、その概要の資料1-4というものを作成しております。

まず資料1-3でございますが「水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価 塩素酸(案)」ということで、これは「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価 次亜塩素酸(案)」の題名を付け替えただけで、後の内容は同じということでございます。

概要の1-4を見ていただきたいんですけども、第2回ワーキンググループでの結論でございますが、遺伝毒性、発がん性については、現時点では遺伝毒性発がん物質には分

類されないということで、T D I 設定という方法で、N O A E L は 30 mg/kg 体重/日。これはラットの 90 日間の飲水投与試験で得られた甲状腺のコロイドの枯渇からなっています。不確実係数は、種差、個体差、90 日という短期試験で得られたということについて各 10 としまして、T D I は 30 μg/kg 体重/日ということで結論を出しておるところでございます。

そのときの評価書に比べて、資料 1 - 3 の 9 ~ 10 ページに「4 . 暴露状況」についての記載をさせていただいております。それから、11 ページの表 3 に検出状況を示させていただいております。これについては、次の項目で暴露の追加記載について御説明させていただきます。

以上についてよろしいでしょうか。

佐藤座長 ありがとうございます。厚労省から新たに諮問があったわけですがけれども、もう既に清涼飲料水に含まれる物質として検討をしている物質だったので、そのまま書き換えて答申にしたいということだったと思うんですけれども、何か御意見はございますでしょうか。

清涼飲料水で検討したものをそのまま水道水に使っていいのかというところは、もしかすると御意見のある先生がいらっしゃるかもしれません。あるいは暴露状況は後で御説明ということですが、暴露のレベルがどれくらいあるのか、exposure assessment もしろということを入れていただいたと思うんですけれども、特に御意見はございませんでしょうか。

なければ、水道により供給される水の水質基準の設定に係る食品健康影響評価としても、資料 1 - 3 のとおりでいいということでよろしいですね。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 ありがとうございます。では、事務局はその方向で作業を進めてください。

増田課長補佐 わかりました。今後これにつきましては、汚染物質、化学物質それぞれの専門調査会に報告した上で、意見・情報の募集という手続になるかと思っておりますけれども、その辺はまた皆様方に御確認等を取ると思っておりますけれども、その際はまたよろしく願いいたします。

佐藤座長 ありがとうございます。

それでは、次に「清涼飲料水に係る化学物質の食品健康影響評価について」という議題に入りたいと思います。

まず先ほどちょっとお話も出た、「暴露状況の記載追加について」事務局から御説明を

お願いいたします。

増田課長補佐 それでは、御説明いたします。これまで清涼飲料水の評価書案につきましては、平成 15 年から検討を続けてきたところですが、暴露状況の記載はしない方向で作成しておりました。一方で汚染物質専門調査会の審議の中で、特にメチル水銀の評価書を作成した際に、暴露量が現実問題としてどのように存在しているかをきちんと記述するところまで入れた方がいいという御意見もありまして、評価書に暴露状況を記載したという経緯があります。

それから、暴露状況も評価を行う上で重要な一項目であるということも踏まえまして、清涼飲料水の評価書についても暴露状況を記載すべきと考えたわけでございます。

そこで既にワーキンググループにおいて審議しております 6 物質につきまして、暴露状況についての追加案を作成しております。暴露状況の追加案につきましては、各物質について、原水と水道水の汚染状況が調べられております、水道統計、水質管理目標設定項目等基準化検討調査。こういったものを基に作成しております。

資料 2 を御覧ください。これは今まで専門調査会で審議しました、四塩化炭素、1, 4 - ジオキサン、塩素酸、ジクロロアセトニトリル、抱水クロラール、塩素（残留塩素）に追加する項目として作成しております。

まず四塩化炭素でございますが、平成 16 年度水道統計における四塩化炭素の水道水の検出状況は、表 5 のとおりでございます。原水においては、最高検出値は水道法水質基準値 0.002 mg/L の 40% 超過から 50% 以下ということでした。大部分は水道基準値の 10% 以下ということでありまして。

一方、浄水におきましては、最高検出値は水道基準値の 30~40%。これも大部分は 10% 以下ということでありまして。

水道法水質基準値の 10% 以下である濃度 0.0002 mg/L となりますけれども、この水を体重 55 kg の人が 1 日当たり 2 L 摂取した場合、1 日あたりの体重 1kg の摂取量は 0.008 μg/kg 体重/日と考えられます。この値と言いますのは、TDI 0.71 μg/kg 体重/日の 80 分の 1 程度ということで、TDI に対して実際の暴露はかなり余裕があるように考えられるということでございます。

2 ページが 1, 4 - ジオキサンということでありまして。これも水道統計の結果が表 5 に示されております。これも大部分は 10% 以下というようなことでございます。水道水、水質基準値の 10% であります濃度 0.005 mg/L の水を 55 kg の人が 1 日当たり 2 L 摂取した場合、1 日当たり体重 1 kg 当たりの摂取量は 0.2 μg/kg 体重/日ということで、これも T

D I 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 80 分の 1 で、かなり余裕はあるということでございます。

3 ページが塩素酸であります。塩素酸の暴露につきましては、二酸化塩素が水道水の浄化処理に使用された場合と次亜塩素酸の長期間貯蔵による酸化によるものが想定される。

水質管理目標設定項目等基準化検討調査における検出状況は、表 3 のとおりでございます。原水において最高検出値は水道法水質管理目標 0.6 mg/L の 10% から 20% 以下で、大部分は 10% 以下でありました。一方、浄水におきましては、最高検出値は 100% 超過ということでしたが、その中で調査地点 90% を占めるものは水質目標値の 40% ということでございます。

水質管理目標値の 40% である濃度 0.24 mg/L の水を 55 kg の人が 1 日当たり 2 L 摂取した場合、9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という数字が出てきます。この値は T D I 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 3 分の 1 程度ということでございます。

4 ページ、ジクロロアセトニトリルでございます。これも塩素処理における副生成物ということでございます。水質管理目標での検討調査における水質検出状況は表に示したとおりです。

これにつきましても、大部分は水質管理目標値の 10% 以下で、その 10% 以下で計算した値というのは T D I の 18 分の 1 程度ということで、これもかなり幅があると考えます。

5 ページ、抱水クロラールでございます。これも塩素処理における副生成物として生成いたします。検出条件は表 5 に示しております。これについては大部分、調査地点の 90% が水質管理目標値の 20% 以下ということで、その水質管理目標値の 20% ということで計算しますと、T D I 4.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の 20 分の 1 という状況でございます。

6 ページ、塩素（残留塩素）でございます。これも塩素処理によって水中に残留した有効塩素として存在しております。検出状況は表 3 のとおりであります。90~100% というのが調査地点の 90% ということでございます。

これを 100% として見た場合で計算いたしますと、濃度 1 mL ということで、体重 55 kg の人が 1 日当たり 2 L 摂取した場合、37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということで、この値は T D I 136 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ここには 3 分の 1 と書いてあるんですが、4 分の 1 から 3 分の 1 程度という形に直していただきたいです。4 分の 1 から 3 分の 1 程度という状況でございます。

以上が、暴露についての追加記載の内容でございます。

佐藤座長 ありがとうございます。ただいま御説明のように、暴露状況を追加しておいた方がいいのではないかとということで、これまででき上がった評価書についても暴露状況ということで現在の暴露レベルを、主に水からのものですが、入れていただいた

ということでございます。

これは評価書を見ていただく方にも、単に評価した値だけではなくて、現在どうなっているのかをお知らせするという意味でも非常に重要なことだと思いますけれども、この暴露状況追加そのものについて、あとは内容について、何か御意見があれば伺いたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

前川先生、どうぞ。

前川専門委員 化学物質のリスク評価がハザード評価から暴露も入れたリスク評価に変わっていているということで、こういう暴露の状況を伝えることは非常に大事なことだと思うんです。

ただ、たまたま今回の中では、塩素でありますとか塩素酸、言わば人為的に入れるものが比較的高いということだと思うんですけれども、問題はそういうときにかなり幅があるものから、こういう塩素の場合はあまり幅がないということ考えたときに、例えばあるところの水は非常に高いとかいうこともあるかと思って、そういう不安を抱く方もおられるかと思しますので、やはりこれからこういうデータを出せば、あと一番大事になるのは、リスクコミュニケーションだろうと思しますので、その辺のところはきちんとやっていただきたいと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。確かに人為的に加えたものというか、消毒に使った塩素だと結構TDIと近いところがありますので、その辺のところをきちんと説明していただくというのは大事なことだろうと思えます。

その辺、事務局は何かお考えはありますか。

増田課長補佐 その辺は国民が不安を抱かないよう、しっかりと説明できるところは説明していきたいと思っております。

佐藤座長 ほかに何か御意見はございますでしょうか。

細かいところで恐縮なんですけれども、資料2の最初のページの上の方にタイトルが書いてあるんですが、「ジクロロアセトニトリル」になっているけれども、これは「ジクロロアセトニトリル」ですね。

増田課長補佐 済みません。訂正いたします。

佐藤座長 あと、2ページ目のジオキサンの「 μg 」の「 μ 」がほかの「 μ 」とちょっと字が違うんです。意味的には全く問題ないんですが、ちょっと違うので直しておいていただけるとありがたいです。

増田課長補佐 はい。

佐藤座長 これはあくまでも水だけの暴露で、ほかの食べ物などの話は全然なくて、水だけです。恐らく水だけで十分だろうとは思いますが、その辺の考慮はどうでしょうか。

例えば、ほかの食べ物の中にも入っていることとかあり得ないのかどうかという、その辺のところは、今後のこともありますので、何か御意見があればと思うんですが、いかがですか。水の中だけ気にしておけばいいということによろしいですかね。

千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 ほかの食べ物からの摂取も考慮して、水からの分を1日2Lと推定しているので、それで水だけでいいのではないかと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。事務局、何かありますか。

増田課長補佐 基本的に塩素とか塩素酸の副生産物については、水道水とかそういった基準をつくる時に、水からの暴露が多いのではないかとということで、寄与率をかけております。塩素とか塩素酸については80%とかそのぐらいの率でかけておまして、一方で、1,1-ジオキサンとか四塩化炭素とかいったものに関しては、ほかからのことも考慮して10%というような寄与率でやっております。一応、基準値に関してはそうやって幅を持たせながらつくっているというのが状況だと聞いております。

佐藤座長 ありがとうございます。濃度の方を決めるときに寄与率を考えているということですね。

増田課長補佐 はい。

佐藤座長 ほかにございますか。小泉先生、どうぞ。

小泉委員 この大部分は何%以下であったという結果の計算方法を教えてほしいのです。ほとんどは、多分、浄水の全体の中の90%を占めるところの値が、例えば20%以上で30%以下に入る場合は、それを大部分として30%としているのでしょうか。

そうすると最後の塩素ですが、これは100%以下と計算されていますけれども、この意味は1,175か所から90%を超えて100%以下までの測定地点数を足せば90%となり、従って最大値の100%をとるという計算でよろしいのですか。

増田課長補佐 ここの90%超過100%以下、ここの88という数字がありますけれども、ここまでの数字が90%ということで、その最高値100%で計算をさせていただいております。

小泉委員 それはすべてほかのもそういう計算法ですね。

増田課長補佐 そうです。

小泉委員 わかりました。

佐藤座長 だから、若干多めの方へ計算しているということだと思います。

ほかにいかがでしょうか。千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 塩素のところではちょっと気になるんですけども、残留塩素はなくてはならないもので、ほかのものはあまりあってほしくないものですから、記述が同じように書いてあるので、もう少しこの残留塩素に関しては記述の工夫があった方がいいのではないかと思います。

下の表ですけれども、原水はいいんですが、浄水の方はやはりなくてはならないもので、かなり低いものがこんなにあってもいいのかなということ。今、あまり議論をすべき問題ではないかもしれませんが、何かちょっと気になるんです。

佐藤座長 この浄水というのはどこで取ったものなのかというのは、わかりますか。

増田課長補佐 供給される供給線のところと聞いております。

佐藤座長 だから、そうすると残留塩素の場合には、ちゃんとした基準がありましたね。

千葉専門委員 あります。

増田課長補佐 ただ、残留塩素の場合、基本的に水質管理目標でも100%超過した場合には、そこはしっかり管理して、それに下げることがしなければならないということになっております。

あと、塩素に関しましては、においの部分がありまして、本当は正確に計算していくと5 mg/Lでも基準値はいいんですけども、においのことを考慮して1 mg/Lの基準値にしているところがありまして、それだけのTDIに対しての幅は持たしているということはいえると思います。

佐藤座長 わかりました。ただ、千葉先生の御指摘のように、残留塩素というのはある意味では消毒の効果を確認して、残しておかなければいけないという基準もあるので、その辺の書き方が暴露状況のところは確かに難しい。それから、そのリスクコミュニケーションを考えた場合に、若干今までのものとは違いますよということが大事なことだろうと思うんです。重要な御指摘をいただいたと思います。

ほかに何か御意見はございますか。どうぞ。

増田課長補佐 その辺の書き方は、また千葉先生にも相談させていただいて、その辺の指示を受けながら、書き方を工夫しようと思います。

佐藤座長 そうですね。これは暴露状況のところではなくて、そのこの辺りがどう書いてあったか今は思い出せませんが、もしかすると評価書本体の今まであったところも

変えなければいけないと思います。

ほかのところはいかがでしょうか。もしこれ以上御意見がなければ、塩素で「(残留塩素)」とわざわざ書いてあるわけですがけれども、その部分については若干書き方の工夫をしていただき、ほかの5物質についてはこういう記載を追加させていただくということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 では、塩素についてはそういう変更をお願いいたします。事務局の方で、それに基づいて進めていただきたいと思います。

それでは、続きまして、次の審議に進みたいと思います。前回、継続審議となったジクロロエチレンから始めたいと思います。評価書はかなりボリュームがありますので、御説明の方は概要版を主に使って御説明いただいた上で、御議論を願いたいと思います。

それでは、資料3で御説明をお願いいたします。

増田課長補佐 それでは、資料3-1、3-2を御覧ください。

1,1-ジクロロエチレンでございますが、まず資料3-2の裏を見ていただきたいんですが、前回TDI設定のオプションで案を出して説明をいたしました。その際に不確実係数でその発がん性を踏まえて、不確実係数1,000にするということで、これは実際の発がん性につきましては吸入暴露では発がん性が認められているんですが、経口暴露では認められていないというような状況がある中で、そこまで不確実係数をとる必要があるのかという御意見が出ておりました。

また「4.参考」の3段目にあります、WHO第3版追補。これは2005年に出ているんですが、この中ではベンチマークドーズレベルを使った評価をしている。更にその下のEPA、CICAD、これらについても同じようにベンチマークドーズレベルを使った評価をしているということで、その辺をどうするのかという御議論がございました。

1,1-ジクロロエチレンについては新たな案としまして、そのBMDLを使った評価をオプションとして提案して、不確実係数については吸入暴露でしか発がん性が認められていないということを踏まえて、不確実係数100という案を作成しております。

資料3-1の19ページの「案2」でございます。ここに「2.用量反応評価」が書かれておまして、その3行目からになります。「NOAELが得られていないことから、WHO第3版追補(2005)と同様にNOAELに近い値として導きだされているBMDLを用いることが、最も適当と考えられる」ということを記載しております。

そういったことで、今回の場合はLOAELがあるんですが、NOAELが得られてい

ないということを踏まえて、そういう場合にはBMDLをとる方法もあるのではないかと
いうことでございます。

下から4行目なんですけれども「発がん性については、経口投与では発がん性物質である
ことを示す証拠が得られていないこと、吸入暴露でマウスの腎臓の腺がんの増加が認め
られているが、Swissマウスでは腎臓がんが比較的多く、ラットの吸入暴露では認められ
ないこと、また、発がん性が認められた吸入暴露で、吸入ユニットリスクの誘導の根拠と
なる十分な証拠が得られていないことから、発がん性の可能性は考慮しないこととする」
ということで、これにつきましては、発がん性を考慮した追加の不確実係数は入れない
という形で案をつくっております。

そのほか、前回の後に訂正した内容としましては、資料3-2を見ていただきたいんで
すけれども「(5)遺伝毒性試験、発がん性試験」のところで線が引いてあると思います。

in vitroで「多くの試験で陽性の報告がある」ということをもう少し詳しく「細菌、酵
母、培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験で代謝活性化系の存在化で陽性」「培養細胞を
用いた染色体異常試験で代謝活性化系の存在化で陽性」ということを具体的に記述して
おります。その辺の記述につきましては、資料3-1の9ページに書いてある内容をここに
詳しく書いております。

in vivo試験につきましては、概要のところではマウスリンパ腫細胞を用いた染色体異
常試験は行われていない。これは記述を訂正した程度でございます。

発がん性についてなんですけれども、吸入暴露につきましては、ラットでは乳腺腫瘍、
マウスでは腎臓腺がんを誘発する知見がありということなんです、ここで訂正なんです
けれども、ラットの乳腺腫瘍は用量相関はないので、ここは前川先生、広瀬明彦先生の話
も聞きたいんですけれども、そういう意味から言うと、ここは削除した方がいいのかなと
思います。そんなところが前回から新たに訂正したところでございます。

まず、ここまではいかがでしょうか。

佐藤座長 ありがとうございます。前回からの継続審議ということで、前回決まらな
かったわけなんですけれども、その時は、LOAEL 9 mg/kg 体重/日として、これに発がん
性を考えた上でトータルの不確実係数を1,000として9 µg/kg 体重/日というTDIを算
出したわけですね。

ところが、これは発がん性が吸入暴露でしか見られないということ、WHOは第3版の
追補でBMDLとしている、という御意見があって、前回は判断を保留していたわけです。

今回、2つのオプションというか、もう一つオプションを加えていただいて、ラットの

試験で2年間の飲水投与試験でBMDLが4.6。これは肝腫瘍中心性の脂肪変性ということになりますけれども、それに不確実係数100で、TDIは46という値が算出されております。

この辺の考え方や値そのものについて御意見を伺いたいと思うんですが、先ほど御説明の中で言い間違えたかと思うんですが、評価書の方の19ページの赤で書いてある「案2」の中身で4行目になると思いますけれども「NOAELに近い値として導きだされているBMDL」とおっしゃっていたんですけども、書いてあるのは「BMD」ですね。私のはそうになっています。これはやはりおっしゃったようにBMDLですから、後で直しておいていただきたいと思います。

どのデータをとるのかということと発がん性についてどう考えるのかで、オプションになるか、になるかということになるとは思います、その辺を中心に御意見を伺いたいと思います。いかがでしょうか。

それでは、こちらから御指名させていただきたいと思います。前川先生、いかがでしょうか。

前川専門委員 まず発がん性ですけれども、確かにデータからは経口投与での試験では発がん性を示すデータは出ておりません。出ているのはあくまで吸入毒性なんですけれども、まず吸入の方ですと、ラットでは乳腺腫瘍が投与群で少し増えているというデータですけれども、先ほど御説明がありましたように用量相関ははっきりしていない。

それから、増えている腫瘍の型別を見てみますと、あくまで乳腺の線維及び線維腺腫。逆に言えば、これはもともとこのラットに自然発生するものが少し増えている。だけれども、用量相関はないというデータかと思うんです。

マウスの方では腎臓の腺がんが確かに増えております。ですけれども、これはまたマウスの特殊性がございまして、この系統のマウスには比較的腎臓の腺がんが起こるという系統のマウスです。

一番気にかかるのは、変異原性試験がかなりいろんな試験で陽性ということではありますけれども、少なくとも発がん性のデータからはあまりはっきりとした発がん性の証拠はないというように思います。

ただ、全くゼロというわけにはいかないんだろうとは思いますが、発がん性に関してはそういう意見です。

佐藤座長 ありがとうございます。広瀬明彦先生。

広瀬(明)専門委員 これはベンチマークドーズの指標と不確実係数の指標と発がん性

に対する不確実係数の関係が実は複雑に絡んでいまして、まずNOAELが求まっていれば割とすっきりいくはずなんですけれども、LOAELを根拠にとらなければいけなかったということもあります。

その次に、通常LOAELですと不確実係数10を使うところなんですけれども、どうも発現の頻度とかを見ると、そんな10倍も下になるほどのものではないということで、多分発がん性の不確実性を加味した10というのは、実は加えられているようなことになっているんだと考えます。

今の話で、もし発がん性を考慮しないということになれば、では、LOAELに対して、どのくらい不確実係数が必要かとなると、これは難しい問題で、そういう意味でベンチマークドーズの導入が考慮されてきたのではないかと考えます。

ベンチマークドーズについては過去のいろいろな計算例から、BMDL10が大体NOAELに相関するといった報告が最近もあります。この場合ですと、例えばLOAELに対して約半分がBMDLになっている。もしそういう実験が行われてたら、10倍はなくても2~3倍くらいでNOAELが出たことになるという考えの基で使うということで、WHOの第3版追補はEPAの考え方と多分同じだと思いますけれども、そういう考え方になっているということです。

切り分けるとすると、LOAELに対する不確実係数をどうするかということと、発がん性をどう考慮するかということとをここで御審議していただくことが、とりあえず少しはクリアーになることではないかと思えます。

佐藤座長 ありがとうございます。確かにおっしゃるとおり、問題点を整理していただいたと思うんですけれども、まず発がん性については吸入毒性でしかないということで、先ほど前川先生から、この場合にはあまり考慮しなくてもいいのではないかという御意見だったと思うんですけれども、その辺からもうちょっと詰めていきたいと思えます。

確かに *in vitro* の試験では変異原性は出ているわけですね。その辺を太田先生から御意見をいただければと思えます。

太田専門委員 *in vitro* では肝臓のミクロソームの代謝酵素系を入れた条件ですね。そういうところで陽性になっているんです。*in vivo* の試験が陰性であることから、この代謝は *in vivo* では起こりにくいと理解しております。

ただ、この物質ではないんですけれども、似たような物質でジクロロメタンというのがありまして、やはり似たような反応性を示します。そちらの方は吸入でのいろんな変異原性試験をやっているんです。それでは陽性だというのがあって、こちらの場合にはそうい

うデータがないので何とも言えないんですけども、そういう情報を考えるとこの発がん性も、吸入の場合にはいろいろと遺伝毒性が関連する可能性は否定できないのではないかと思います。ただ、ジクロロエチレンの場合には、そういうデータがありませんので、その議論にはならないかと思えます。

佐藤座長 暴露経路を考えた上では、発がん性はあまり考えなくてもいいのではないかと伺ったんですけども、そういうことでよろしいですか。

太田専門委員 はい。

佐藤座長 ほかにどなたかございませんか。千葉先生。

千葉専門委員 水道水ですと吸入も気を付けなくてはいけないかもしれませんが、これは清涼飲料水だということ。それから、概要版の最後のところにIARCがグループ3としていることも考えると、やはり発がん性は考えなくてもいいのではないかと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。

廣瀬先生、どうぞ。

廣瀬(雅)専門委員 これはジクロロエチレンの代謝経路の中で、確かにエポキシドが出てくるので、そのエポキシドが遺伝毒性に多少関わっているんだと思うんですけども、遺伝毒性の中でもin vivoでは陽性所見がないということと、経口投与で発がん性も見られていないことを考えますと、エポキシドが形成されても、それは発がんには関与していないのではないかと思います。

オプション ですけども、非常によくまとめられていると思います。ラットを用いた2年間の飲水投与試験の毒性の出ている所見を見ますと、一番低い用量で肝細胞の肥大が、対照群が80匹中の3匹に対してコントロールが48匹中の7例で、有意には増加しておりますけれども、肝細胞の肥大だけで、さほど大きな毒性でもないということを考えると、LOAELは9mgですけども、NOAELに近い値だと思います。そうしますと、このベンチマークドーズレベルというのはリーズナブルではないかと思えます。

ですから、私としては、このオプション に非常に賛同できると考えています。

佐藤座長 ありがとうございます。今まで伺っていたところを見ますと、この清涼飲料水の評価としては、この発がん性はあまり考えなくてもいいのではなからうかというような御意見だったと思います。更に今、ベンチマークドーズを使ったオプション の方でよろしいのではないかという御意見も出てまいりました。

もし、オプション を使うとしても、発がん性の可能性とLOAELを使うというところで、例えばこれが2とか3ぐらいになってしまうと、2だとすれば45という値にはなる

んだらうと思うんですけども、値としてはもしかするとオプションの方に近くなるかと思うんですけども、もし発がん性をとらないとすると、考え方の整理として、次はどちらがいいのか。あるいは非常に弱いものだと考えるとすれば、TDIは9でなくてももう少し大きくなるだらうと思うんだけども、そのときは不確実係数をどう考えるのか。あるいはBMDLの方を使って、そのLOAELに対する、あるいは弱い発がん性に対する不確実係数を入れないようにするのか。これはもう論理がどちらがよりすっきりするかという話のような気がするんですけども、その辺について、もうちょっと御意見を伺いたいと思います。

前川先生、どうぞ。

前川専門委員 私は統計とかコンピュータは得意ではありませんので、BMDLの話は必ずしも頭の中で十分理解しているわけではないんですけども、先ほど、広瀬明彦先生がおっしゃったように、少なくともNOAELが出ておれば問題はなかったわけです。だけれども、NOAELに近いLOAELだとは思いますが、少なくともデータからはそれをNOAELとは言えないような状態を考えたときに、ベンチマークドーズを利用するのは非常にいいことだらうと思います。

ただ、ベンチマークドーズは何もNOAELが出ていないから、そのデータを使ってNOAELに近い値を出せるものではないと聞いておまして、やはりそれなりの用量相関を持ったきちんとしたデータがなければ出せない話だと思いますので、この際この試験からそういうものが出せたということであれば、やはりベンチマークドーズの方がよろしいのではないかと思います。

ただ、もしベンチマークドーズを使わないでオプションをとるとしたら、今度はNOAELに近いLOAEL及び発がんの可能性として10をかけている不確実係数は、やはり高過ぎるだらう、せいぜい2か3だらうと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。オプションとする意見だったと思います。

広瀬明彦先生、どうぞ。

広瀬（明）専門委員 追加になりますけれども、私も何もかにもベンチマークドーズと言うつもりではなくて、やはり出てきた値が実験結果に比べてリーズナブルな値が出てきた。その後づけ的な感覚も勿論ありますけれども、より不確実係数というものを説明できる値に変換できる。そのときたまたまベンチマークドーズが適切な最終的な結果であったという判断ができれば、それを採用していいのではないかと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。オプションの方でいいという御意見が多いと思

ますけれども、そういう格好でよろしいですか。

では、特にこれ以上御意見がなければ、1, 1 - ジクロロエチレンについては資料3 - 2の「3. TDIの設定」のところでオプション ということ、ベンチマークドーズを使って不確実係数は100、これは個体差、種差それぞれ10ということになるかと思えますけれども、それでTDIが46 µg/kg 体重/日ということにさせていただきたいと思えます。

それから、さっき事務局から考えてくださいということで出た資料3 - 2の下の方の発がん性のところですが、ラットでは乳腺腫瘍が認められたが、用量相関が明らかではないということ。それから、マウスでは腎臓の腺がん、これは種にかなり特異なんだろうと思うんですけれども、ここの辺りは、そういうことを付け加えて記述するというところで、よろしいですかね。

前川専門委員 先ほどもちょっと申し上げましたように、特にラットの乳腺腫瘍の場合は、用量相関がないということと、あくまで自然発生で起こるような乳腺腫瘍のタイプが増えているわけですから、型別を書いていただいた方がよろしいんじゃないかと思えます。

佐藤座長 そうしたら、その辺は事務局が前川先生と御相談して、ちょっとそこを付け加えて、評価書を修正していただきたいと思えます。そのような格好で事務局は作業を進めていただきたいと思えます。

増田課長補佐 わかりました。それでは、これにつきましても、汚染物質・化学物質専門調査会に報告した上で、意見、情報の募集という手続をしたいと思えます。その前に、また皆様に訂正等を御相談すると思えますので、その際はまたよろしく願いいたします。

佐藤座長 それでは、次に進みたいと思えます。次は資料の4 - 1と4 - 2なんですけれども、シスとトランスの1, 2 - ジクロロエチレンということでございます。

これは一緒に御説明をいただきたいと思うんですけれども、評価書も1つになっているようなんですけれども、では事務局、よろしく願いいたします。

増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料の4 - 1、4 - 2を御覧ください。シス - 1, 2 - ジクロロエチレンとトランス - 1, 2 - ジクロロエチレンの案を一緒に書かせていただいております。

主に、資料4 - 2の概要版に基づいて説明いたしますが、ヒトへの影響については、ヒトへの影響に関してのシス - 1, 2 - ジクロロエチレンの経口摂取における有害影響研究の報告はないとされております。

実験動物の影響でございますが、これは評価書の5ページから6ページに記載させていただいております。

まず、急性毒性ですが、これは5ページの真ん中辺りから評価書の方では書かれておりますが、シス体においてはラット6匹中2匹死亡というのが、4,900mg/kg体重で起こっております。

それから、トランス体につきましては、ラットのLD₅₀が雄7,902、雌9,939mg/kg体重、それからマウスのLD₅₀は雄が2,122～2,221、雌で2,391mg/kg体重という形になっております。

短期毒性試験の結果が6～9ページに示されております。

まず、シス体ですが、これについては6～7ページ、それから23ページにまとめた表がございます。短期毒性試験、長期毒性試験等の簡単な概略になっております。

まず、シス体ですけれども、これは一番低いNOAELとしましては、ラットの90日の強制経口投与試験、これは表の4でいきますと、に当たります。これでNOAELとしまして、ヘマトクリット値の低下をエンドポイントとしまして、32mg/kg体重/日という値がございます。

それから、トランス体につきましては、マウスの90日間飲水投与試験、これが表4のに当たります。ここで見られました血清ALPの上昇、用量相関性は明確ではないんですけども、ここの部分が17mg/kg体重/日という数字が出ております。

それから長期試験、これは有用な報告がございませんでした。それから生殖発生毒性試験、これについても有用な報告がありませんでしたが、シス体のラット90日の強制経口投与試験と、それからトランス体においてはラットの90日間飲水投与試験で、最高用量であっても生殖機関に病理組織学的影響は認められなかったとされております。

遺伝毒性、発がん性でございますが、これは評価書で言えば、10ページから11ページに記載されておまして、20ページから21ページに表がございます。表1がin vitro試験、表2が21ページになりますが、in vivo試験ということでございます。

ここでシス体におきましては、マウスの宿主経路法でサルモネラ、酵母D7に対して変異原性を示したが、細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常の多くの試験で陰性。

トランス体についても、マウス宿主経路法で酵母D7に対して変異原性を示したが、その他の細菌を用いた遺伝子突然変異、培養細胞を用いた染色体異常試験では陰性ということでございます。

シス、トランスともにin vivoの試験の方を見ますと、マウス、骨髄細胞の染色体異常の試験が陰性であるということから、遺伝毒性であるとは考えられないという結論に

しております。

一方で、発がん性試験については報告はございません。こういったことから、現時点においては、遺伝毒性発がん物質と判断する根拠がないとしております。

食品健康影響評価ですが、これは評価書の15ページから19ページに書かれておりまして、まず、オプションは今回2つ用意させておりまして、シスとトランスの和で基準値を設定するというやり方が、まず、オプション であります。

NOAEL 17mg/kg 体重/日、この根拠としてはマウスを用いたトランス異性体の90日間飲水投与試験における血清中のALPの上昇ということで、これはトランス体で得られた23ページの表で行きますと、 の試験に当たります。それに不確実係数1,000ということで、種差、個体差、それから短期試験に対して10、TDIは17µg/kg/体重/日ということでございます。

シス、トランスの和で基準値を設定したことに関しましては、評価書の4-1の16ページに理由を簡単に御説明しております。

案の1、シスとトランスの和で、基準値を設定というところの用量反応評価の4行目からですが、トランス異性体は、シス異性体よりも低用量で毒性を示したこと、マウスはラットより感受性が高かったこと、また、シス異性体とトランス異性体の明確な代謝系がわかっていないことにより、2つの異性体のTDIの算出にトランス異性体をマウスに投与した試験を用いることとする。

それから、WHO第3版の水質基準見直しの際の評価と同様に、血清中ALPの上昇を最も鋭敏なエンドポイントとして、NOAELを17mg/kg 体重/日とする。

また、特にシス異性体において、有用なデータが限られているということから、評価値はWHO第3版と同様に、シス異性体とトランス異性体の和で算出することとするということでございます。

それから、概要の方の裏に行きまして、オプション ということ、シス、トランスとそれぞれ物質が違うということで、それぞれに基準値を設定するという案であります。

シス-1, 2-ジクロロエチレンにつきましては、一番低いNOAELは32mg/kg 体重/日というのが、ラットを用いた90日間の強制経口投与試験により求められておりまして、ヘマトクリット値の低下というのをエンドポイントとしております。この値に不確実係数として1,000、種差、個体差、短期試験、各10をとって、TDI 32µg/kg 体重/日としております。

トランス-1, 2-ジクロロエチレンにつきましては、NOAELを17mg/kg 体重/日、

先ほどの合算値と同じNOAELをとっております。それで種差、個体差、短期試験、それぞれ10で、以上を適用して、TDIは17µg/kg体重/日としております。

ちなみに、暴露のところで、差し替えをしております。1枚紙で差し替えのペーパーが行っていると思うんですが、暴露評価です。

佐藤座長 赤で派手に書いているものですね。

増田課長補佐 はい。1枚紙になっていると思います。

これは、17ページの合算値の方の暴露の表現を変えております。17ページの上の「4. 暴露状況」というのは、この内容に差し替えていただければと思います。暴露の方も合算値で暴露を評価しております。

その暴露評価の基となったデータにつきましては、24ページに表5としてシス-1,2-ジクロロエチレンとトランス-1,2-ジクロロエチレンの検出状況が記載されております。これを基に暴露の状況を記載しているわけなんですけど、大部分は10%以下ということで計算しますと、これもTDI、どっちをとろうともかなり幅のある状況になっております。

ちなみに案の2の暴露状況については18ページに書いてあるところでございます。

また概要に戻っていただいて、参考ですが、我が国の水道基準の見直しにおきましては、シスとトランスを別々に評価値をつくっております。どちらもトランス異性体の90日間の飲水投与試験におけます、血清ALPの上昇と胸腺相対重量の低下というのを取っておりまして、NOAELは17mg/kg体重/日、不確実係数1,000ということで、17µg/kg体重/日というTDIを設定しております。

それから、WHOにつきましては、我々の計算と同じです。

EPA IRISにつきましても、考え方は我々の考え方と同じなんですけれども、これもトランスだけ評価されておまして、20µg/kg体重/日ということで、これは17を切り上げて20µg/kg体重/日という形になっております。

ちなみに、EPA IRISにおけます発がん性に対する評価では、グループD、ヒトの発がん性に関して分類できないというような評価がされているところでございます。

以上です。

佐藤座長 ありがとうございます。比較的データが少ないところで、苦労して評価書をまとめていただいたと思うんですけれども、長期毒性試験とか、生殖発生毒性試験は報告がない。それから発がん性試験の報告もないようです。

ただ、遺伝毒性試験では、陰性の試験結果が出ていて、発がん物質とする根拠はないと

考えられます。

あと、シス体とトランス体があるわけなので、これをどう考えるかということで、オプションが2つ挙げられているかと思います。それぞれ別個に評価するのか、あるいは実際にはこれにおいても区別がないだろうと思いますので、区別しないで評価して、NOAELの低いトランス体の方で数値を決めていくという考え方になるかと思いますが、この辺について御意見をいただきたいと思います。

先ほどちょっと御説明もありましたけれども、17ページの暴露状況においては、シス体、トランス体を別々にしていたのを一緒にしてということだと思いますけれども、差し替えの文章がありますので、そちらの方で考えていただきたいと思います。

それでは、オプション、どちらを取るかも含めていろいろ御意見を伺いたいと思います。では、前川先生、お願いいたします。

前川専門委員 今、事務局から御説明がありましたように、一応、オプション と を出しているわけですが、私個人的にはオプション でいいのではないかと思います。

それを補足説明いたしますと、これらの物質は、用途情報を見ますと、シス体、トランス体ともに別々で使われるということではなくて、実際には混合物として使われるということが1つ。

それから、毒性データを見ますと、シス体はマウスで、指標になったのは、ヘマトクリット値の低下ということです。

トランス体の方は、マウスなんですけれども、血清ALPの上昇ということで、ちょっと動物の種類も違いますけれども、毒性の指標が少し違っているというように思われます。

ただ、ほかのいろいろなデータを見ますと、特にシス体の方ですけれども、これはラットでもALPが上昇するデータがございます。ですから、シス体、トランス体は、マウス、ラットともにALPを上昇させる作用があると思われまますので、そういうことも考慮いたしますと、より低いNOAELであるマウスでの血清ALPの上昇を指標としたデータを両方に適用しても構わないのではないかとということでもあります。

佐藤座長 ありがとうございます。ただいま、オプション の方でよろしいのではないかと御意見だったと思いますけれども、ほかに御意見があればどうぞ。いかがでしょうか。

どうぞ。

立松専門委員 今の前川先生の件で、現実には混じった形なので、細かく分けるよりは総括的にやった方がいいかと思います。

佐藤座長 オプション を支持する御意見をまたいただきましたけれども、よろしいですか。確かに分けて考えてみたところで、現実問題としてはしようがないんだし、測定は簡単に分けてできるんですかね。

増田課長補佐 今、実際に分けて管理しておりまして、それを分けてすることは可能です。

佐藤座長 現実の暴露を考えると、どっちが多いということもないんだろうと思いますし、そういう意味では、今、御意見の中でおっしゃっていただいたように、NOAELの低い方を取ってまとめてTDIにするという考え方でいように思うんですけれども、それでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、オプション を採用するということで、シス - 1 , 2 - ジクロロエチレン及びトランス - 1 , 2 - ジクロロエチレンではTDIの設定でオプション を採用するというふうにさせていただきたいと思います。

それでは、それに沿って事務局の方で作業を進めてください。

増田課長補佐 わかりました。これにつきましても、汚染物質・化学物質専門調査会に報告した上で、意見・情報の募集という形になると思います。その前に、皆様方にもう一度御確認していただくということになるかと思えますけれども、その際はよろしく願いいたします。

佐藤座長 では、よろしく願いいたします。

それでは、今日は盛りだくさんなんですけれども、ようやく終わりの方に来まして、テトラクロロエチレンについてということで、資料の5にあるかと思うんですけれども、事務局の御説明をお願いいたします。

それでは、御説明いたします。資料5 - 1 が評価書、資料5 - 2 が概要という形になっております。概要に沿って、評価書も示しながら御説明いたします。

まず、ヒトへの影響につきましては、評価書の方では5ページから10ページにかけて記載させていただいております。

まず、神経系への急性影響ということで、見られる所見としては、意識レベルの低下、麻酔効果、酩酊、知覚障害、高揚感などが報告されております。視覚への影響につきましては、視覚パターンの識別能が対照群と比較して劣っていたというような報告もございません。

テトラクロロエチレンについては、評価書の方では6ページから10ページまで、疫学調

査の結果がかなりあります。

そういった中で紹介いたしますと、テトラクロロエチレンで汚染された飲料水における幾つかの疫学調査が行われているわけですが、目、耳の奇形、それから中枢神経系、染色体、口蓋裂などの異常、それから出生時体重の低下、自然流産率の増加、幼児の白血病の増加、高度非ホジキンリンパ腫及び非バーキット高度非ホジキンリンパ腫の発生の増加、高暴露の女性で乳がんリスクの増加、肺がん、直腸がん等の調整オッズ比の高値などが見られております。

しかしながら、この辺につきましては、暴露の誤分類の可能性、それから調べた交絡因子が限られているということ。それから、飲料水が他の化学物質に汚染された可能性もあるということから、多数の研究者から問題点が指摘されておまして、これらが飲料水のテトラクロロエチレン汚染によるものかどうかというのは明らかではないという状況であります。

それから、幾つかの疫学調査結果の中で食道がん、子宮頸がんのリスク増加が認められたとされております。

しかしながら、子宮頸がんについては統計的にわずかに有意だったものの重要な交絡因子の調整が行われておらず、可能性は低いとされておまして、それから食道がんにつきましては、テトラクロロエチレン暴露との関係について、確固たる結論を導くことはできないとされております。

2番目としまして「3. 実験動物等への影響」ということで、これが11ページから21ページに示されております。

まず、急性毒性試験でございますが、経口のLD₅₀につきましては、ラットで雄3,835、雌3,005mg/kg体重でございます。死亡に先立って振戦、運動失調、中枢神経系の抑制といったものが認められております。

短期毒性試験、これが11ページから13ページに記載されておまして、それをまとめたものが表4ということで30ページに表でまとめさせていただいております。

まず「(2)短期毒性試験」。表の中では～までございますが、その中でラットで一番鋭敏な値としましては、13週間の飲水投与試験でNOAELとしまして、雌の体重増加抑制をエンドポイントとした14mg/kg体重/日というのが一番低いNOAELでございます。ラットの一番低いNOAELは、～になります。

ラットの6週間の強制経口投与試験のNOAELとしましては、肝毒性を指標としまして、14mg/kg体重/日ということでございまして、これは番号でいきますと、表4の～の試

験ということになります。

長期毒性試験については、表4では、
、
が長期毒性試験ということですが、ラットの78週間の経口投与試験で、中毒性腎症、死亡率の上昇などがありまして、これをLOAELとして採用しておりまして、471mg/kg 体重/日。

それから、マウスの78週間強制経口投与試験でこれも中毒性腎症、それから死亡率の上昇などが見られておりまして、これもLOAELとしかとれていません。それで386mg/kg 体重/日ということでございます。

神経毒性に対する試験が行われております。これは、表4ですと、
～
まで行われております。

これでいきますと、ラットの8週間強制経口投与試験で、これはLOAELしかとれておりませんで、痛覚耐性、発作感受性の低下などが見られておりまして、それらをLOAELとしまして、3.6mg/kg 体重/日ということでございます。

マウスにつきましては、7日間の強制経口投与試験で、自発運動量、全体の動きの低下ということで、これはLOAEL 5 mg/kg 体重/日、これは表で行きますと、
の試験でございます。こういったデータがとれております。

生殖発生毒性試験につきましては、この表でいきますと、
～
までありますけれども、その中で、ラットの妊娠6～19日に強制経口投与した試験で得られているLOAELが出ております。胎児吸収の有意な増加、生存出生児の有意な減少、出生後の死亡数の増加、こういったものをLOAELとしまして、900mg/kg 体重/日という数字が出ております。

遺伝毒性発がん性につきましては、評価書の方では16～17ページに記載させていただいております。28ページには表が示されております。

表1がin vitroの試験、表2がin vivoの試験ということですが、

まず、in vitroの試験ですけれども、細菌を用いた遺伝子突然変異試験では陰性、培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験、不定期DNA合成試験は陰性であったとされておりまして、染色体異常試験についてのデータはないとされております。

in vivoの試験におきましては、ラット、骨髄、ヒトリンパ球を用いた染色体異常を誘発しない。

マウス小核試験で陰性であった。ショウジョウバエ/伴性劣性致死突然変異試験は陰性ということございました。

発がん性につきましては、17ページから21ページまで書かれております。

まず、ラットにおきましては、評価として採用するのに適当な経口投与試験はないが、

吸入暴露において、腎臓におけるがん発生の誘導が示唆され、単核球性白血病の増加が見られたということで、17ページの1)にラットの発がん性試験、ラット78週間、強制経口投与試験とありますが、これは経口投与試験なんですけれども、中毒性腎症で、早期にかなり死亡してしまったということで、ラットの発がん性を評価するには妥当とは考えられないというような評価がされております。

それから、ラットの吸入暴露試験におきましては単核球性白血病、雄に腎尿細管腺腫あるいは腺がんを誘導したとされております。

また、マウスの発がん性の結果は、18ページに書いてありまして、経口投与試験では、これもラット同じように、早期高死亡率とか、介入性感染症による肺炎などが発生しておりまして、ちょっと評価するには信頼性が低いと考えられるんですが、マウスの78日間強制経口投与試験の5行目辺りなんですけど、肝細胞がんの発生率が多少増加しているということが示唆されております。

あと、ラットやマウスにおけるテトラクロロエチレン暴露による発がん性につきましては、18~19ページに肝臓のことが書いてあるんですけども、マウスに関する肝臓がんですけれども、ペルオキシゾーム増殖が関与しているということで、ペルオキシゾーム増殖というのはヒトに当てはまらない。ヒトでペルオキシゾームの増殖反応はごく微小であるため、マウスで観察されるような肝肥大と腫瘍発現はヒトの同じ機序では起こらないということが書かれております。

それから、腎臓に関して、これも種特異性があるということなんですけど、20ページ、21ページ辺りに腎臓に関する発がん性について書かれているんですけど、21ページの頭のところを見ていただきたいんですが、テトラクロロエチレンの腎臓に対する作用に種及び性特異性が認められたことから、結果をヒトへ外挿するには注意が必要であるということが言われている。

次の段落の下から3行目ですが、テトラクロロエチレンに誘導される雄ラットの腎腫瘍は慢性毒性、タンパク顆粒による腎毒性及び β -lyase 経路を介する遺伝毒性によるものと考えられ、これらの機序はヒトにはあまり当てはまらないとされております。

もう一つ、ラットにおける白血病の話がありましたが、これは25ページの下の方に書いています。IARCでは、ラットの白血病ということを懸念しているということなんですけれども、今回のラットの吸入試験におきましては、対照群で雄では50分の28、雌で50分の18認められているように、これはFischerラットにおいては自然発生率が高い。ヒトでは逆にまれであるということであるから、ヒトへの外挿は不相当と判断される

と書かれております。

このように、ラット、マウスにおけるテトラクロロエチレンの暴露による発がん性は種に特異的で、ヒトに外挿するのは適当ではないと考えられているところでございます。

こういったことから、現時点においては、遺伝毒性があるとは判断できず、ラット及びマウスにおける発がん性をヒトに外挿するのは適当でないとは判断しまして、遺伝毒性発がん物質と判断する根拠はないということとしております。それでT D I設定ということを考えております。

T D Iの設定ですが、食品健康影響評価については、評価書の23ページから27ページに記載されておまして、N O A E Lは実験動物の実験で一番低かった値としまして、雄のマウスの6週間の経口投与試験の肝毒性、それから雌雄ラットの13週間の飲水投与試験の雌の体重増加抑制、この2つが同じ数字でありまして、14mg/kg 体重/日となっております。

不確実係数は、1,000 ということで、種差、個体差、それから短期試験であること、それから経口の発がん性試験がどうなるかちょっとわからないようなところもあるという意味合いもあるかと思えます。それで1,000。T D Iとして14 μ g/kg 体重/日というのを取っております。

ほかの国際機関、または他国の状況を参考としてまとめておりますが、W H O第3版において採用しているN O A E Lは我々の評価と同じで、不確実係数は1,000 ということで、種差、個体差、発がんポテンシャルという形にW H Oはしております。14 μ g/kg 体重/日です。

E P Aにつきましては、マウスの6週間の経口投与試験、それからラットの13週間の飲水投与試験ということで、我々のN O A E Lと同じです。これにつきましては、不確実係数1,000 ということで、種差、個体差、慢性毒性試験からの慢性影響への外挿ということで、14 μ g/kg 体重/日としております。

それから、モデル外挿法による過剰発がんリスク定量評価ということで、発がん性物質として評価しているのが、現在の我が国の水道基準の見直しの中でされておまして、リスクレベルが10のマイナス5乗で、10 μ g/mLで管理という形にしております。

その他としまして、I A R Cにおきましては、グループ2 A、ヒトに対して恐らく発がん性のある物質というふうに評価されておるところでございます。

以上がテトラクロロエチレンについてでございます。

佐藤座長 ありがとうございます。テトラクロロエチレンというのは、恐らく最も使

われている有機溶剤の1つだろうと思いますけれども、ヒトへの影響、疫学的な研究を見ると、結構何かありそうかなと思いますけれども、ただ暴露があまりはっきり同定されていないというか、よくわかっていないみたいな感じだと思います。

動物実験もかなりたくさんあるかと思いますが、マウス、ラットにおいて発がん性がありそうだと思います。ただ、少しメカニズムが特異的ではなからうかということから、結局ヒトにおいてはどうか、はっきりした遺伝毒性のある発がん性物質とする根拠はないということからTDIを設定できるのではないかと。

TDIとしては、NOAELを14mg/kg体重/日として、種差、個体差及び短期試験であることと、発がんのポテンシャルという言葉で表現されていますが、それを合わせて、それぞれ10という不確実係数をかけて、TDIとしては14µg/kg体重/日、国際的にも大体そのような値で来ているのではないかと御説明だったと思います。

発がん性に関する評価と、もう一つ、今、御説明のような評価でよいということでTDIを決めるとしたら、こういう数値でいいのかという2点を御議論いただくことになるかと思っています。

どうぞ、御意見をよろしくお願いいたします。

いつも恐縮ですが、前川先生に口火を切っていただくのがいいかと思っています。

前川専門委員 多少補足をさせていただきますと、これはTDIが設定できると仮定した場合ですけれども、そこに書いてございますように、雄のマウスのデータ、あるいは雌雄のラットのデータが一応評価をする対象の試験であろうかと思っています。

マウスに関しては、そこにありますように、肝毒性を指標としてNOAEL 14 mg/kg体重/日、ラットの場合は13週の試験ですけれども、体重増加抑制というのが指標になっていますけれども、ラットの試験でもより高用量ですと、肝毒性が出てまいりますので、肝が毒性であるということはいいだろうと思います。

実際には、この試験以外に非常に長期の試験がまだあるんですけれども、腎毒性が非常に強く出ているということもございまして、少なくともNOAELを算定するためのデータとしてはできにくいのではないかと思います。

あと、一応発がんの可能性とかを踏まえての不確実係数は1,000としてTDI 14 µg/kg体重/日ということが算定できるのではないかと思います。

ただ、これは先ほど申し上げましたように、TDI設定ができるという前提の下でして、問題はTDIが設定できないのではないかと、特に遺伝毒性発がん物質ではないかという疑いを完全に消すことができないというのが一番の問題です。

人間で幾つかデータがございます。ただ、どれも確たる証拠はないようです。特に実験動物では、幾つかの試験でポジティブなデータも出ていますけれども、いずれもすっきりしていないところが現状かと思えます。

それから変異原性試験も実際にはかなりのところでマイナス。特に *in vivo* では出ていないということを考えますと、個人的には genotoxic ではないのではないかと思えます。ただ、動物での実験を見てみますと、例えばマウスでもラットでも、非常に頻度は低いんですけども、腎臓の腺がんの発生が見られている。それとともに、恐らく前がん病変と思われる尿細管の核の肥大という所見が見られています。

ただ、核の肥大というのは、それがあから特に genotoxic carcinogen ではないんですけども、実際に尿細管の障害が起こって、それが再生して云々というような障害に伴う発がんというものとはちょっとメカニズムが違うのではないかと。そうすると、多少 genotoxic な可能性もあるのではないかなというような感じも受けます。

そういうようなことも考えますと、私個人としては、ちょっとうなるというのが現状です。ただ、いろんなことを考えますと、一応 TDI は設定できるのではないかと思いますけれども、以上のようなところが多少問題点として残るのではないかと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。発がん性について、前川先生から御意見を伺ったんですけれども、ほかにいかがでしょうか。

廣瀬雅雄先生どうぞ。

廣瀬（雅）専門委員 この剤はマウスで肝臓に発がん性が示唆されています。示唆されているといいながら、発がんの頻度はかなり高いんです。コントロールで 20 匹中 2 匹程度ですが低用量では 49 匹中 32 匹、高用量になると、48 匹中 27 匹と、きれいな用量相関はないんですけども、明らかに発がん性があるのではないかとというデータです。

ただ、この試験では、肺炎が発生したり、あるいは何回も投与量を調整しており、評価が難しいとはなっていますけれども、やはりかなり高い発生頻度と考えられます。

それから、遺伝毒性のデータもネガティブなものもあるし、ポジティブのものもある。その中で一番気になりますのは、マウスの腎臓で DNA に付加体ができるというような結果が記載されています。16 ページの下から 8 行目ぐらいにマウスの肝臓のミクロソームを用い、グルタチオントランスフェラーゼを添加した実験において、マウスの肝臓とラットの腎臓で DNA の結合の証拠が認められたというようなデータです。

それから、ほかにも Ames 試験でポジティブというようなデータもないことはないということを考えますと、マウスの肝臓の発がん性に遺伝毒性が関与している可能性も否定

はできないと思います。

それから、腎臓につきましても、 -2μ グロブリンの影響だということが書いてありますけれども、腎臓の毒性を見ると、 -2μ グロブリンというよりも、ほかのメカニズムによって起こる毒性である可能性が高いと思います。前川先生がおっしゃっていたように、核の大小不同や、 -2μ グロブリンとは考えられない毒性も出ており、腺腫の増加傾向も見られるということですので、腎臓がんについてもヒトに外挿できないということは言えないのではないかと思うんです。

トータルとして考えると、私は肝臓あるいは腎臓の発がんに遺伝毒性が関与している可能性は高いのではないかと考えております。

その辺、太田先生の御意見もお聞きしたいと思います。

佐藤座長 今、発がん性を無視し得ないのではなからうかという御意見だったと思うんですけれども、少し太田先生の方から御意見があったらお願いします。

太田専門委員 変異原性を見ますと、通常の *in vitro* の変異原性試験のところ、大半が陰性なんです。さっきおっしゃいました DNA に結合した付加体、これはグルタチオントランスフェラーゼを添加したときに、*in vitro* で起こるということなんです。この酵素は通常の試験では添加していないから、その評価というのは非常に難しいと思います。

in vitro の試験を見る限り、総合的に判断して陰性と考えていいのではないかと思うんです。

in vivo の方は陽性の試験報告が2つあります。1つは DNA 鎖の切断の誘発ですけれども、切断が起こっても修復されれば別に問題ないので、染色体異常とかにつながるようなものでなければ問題ないわけです。

小核陽性が1つ報告があり、部分肝切除でやると増加するという事です。ただ、部分肝切除した小核試験というのは、変異原性試験の方ではほとんどデータがなくて、これをどう評価するかは非常に難しいというか、評価ができないのが状況です。

染色体異常とか小核とか複数の試験が行われていて、これだけ多くの試験でネガティブなので、遺伝毒性はないという評価が妥当かなと思います。

佐藤座長 ありがとうございます。遺伝毒性はないと読んでいいだろうというお話だったんですけれども、なおかつマウス、ラットではがんも出てくるんだということもあるわけなんですけれども、ほかにどなたかございますか。

では、広瀬明彦先生どうぞ。

広瀬（明）専門委員 これは、答えがないかもしれませんが。難しい問題かもしれないん

ですけれども、長期の試験は強制経口投与で行われていて、ひょっとしたら後で議論になるかもしれないんですけれども、神経毒性が5 mg から出ている。これも強制経口投与です。

強制経口投与の場合は、飲水投与に比べて、多分20倍ぐらい濃度が高い。大体1回投与量が1 mg ぐらいで、大体ラット飲水1日20mL ぐらい飲むことを考慮すると、要するに血中の濃度が高かった状態で、神経毒性も低いところに出たということもあるし、あと発がん性試験も更に高い濃度で長期間、しかも神経毒性が出るくらい、明らかに出ていた濃度で、勿論それが発がん性が出たということで、そのときは恐らく genotoxic なメカニズムが働いたかもしれないんですけれども、低用量の場合はどうだったかということが多分評価するところの一番の問題点になるのではないかと思います。そういう意味では、実験の結果というのはいいんですけれども、なかなか読み方というのが難しいというところだろうと思うんです。

佐藤座長 今、御指摘いただいた神経毒性のところ、評価書で言うと、30 ページの下の方から31 ページのところなんですけれども、NOAEL、LOAEL の値がかなり大きく変動しているというのは、先ほど気になっていたんですけれども、やり方によっていろいろ違ってくるのかなということもあろうかと思います。

ほかにいかがでしょうか。発がん性をどう評価するのかというところです。IARC は2A ということだったんですけれども、ほかの国際機関あるいは日本の産業衛生学会なんかの評価はどうなっていましたか。

あるいは事務局が少し見ている間に、ほかに御意見があったら伺いたいと思います。

増田課長補佐 評価書では、海外等の評価については、22 ページから紹介をしております。ただ、発がん性についてのEPA の評価なんですけれども、EPA においては、ヒトに対する発がん性について評価していないというような状況です。我々の得た情報というのは、申し訳ないんですけれども、その程度です。

廣瀬(雅)専門委員 IARC の1995年のデータを知りたいです。なぜ2A に判断されたか。2A に判断されるということは、動物試験では発がん性が確実ということです。

前川専門委員 疫学的にもあるということですからね。かなり疫学的なデータを注視したのだらうと思うんですけれども。

廣瀬(雅)専門委員 データが、遺伝毒性をある程度評価している可能性もあると思います。

前川専門委員 2A にした理由がよくわかりませんね。

佐藤座長 22 ページの上の方に書いてあることですね。

増田課長補佐 IARCの、資料の方でいきますと、32番の資料になりまして、その204ページに結論が書かれておりまして、その結論を日本語訳したのが、この記述になっております。

佐藤座長 IARCは、1995年以降はないんですかね。これがテトラクロロエチレンで一番新しいのかな。

増田課長補佐 テトラクロロエチレンについては、これが最新だという理解です。

佐藤座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。立松先生何か。

立松専門委員 先ほど廣瀬先生が言ったように、マウスのデータからすると無視できない。非常に難しいという気がしております。

佐藤座長 そうですね。千葉先生、いかがですか。

千葉専門委員 難しいですね。ちょっとわかりません。

佐藤座長 そうすると、先ほどのTDIの御提案というのは、発がん性がないというか、評価をしなくてもいいということで、TDIの設定という御提案があったわけですが、しかし、その前に発がん性を評価しなくていいのかどうかというところで、ちょっと疑問というか、ないというにはそういうところまでいっていないような気がするんです。

そろそろお約束の12時にもなりますし、IARCの発がん性2Aとしている、あるいはほかの国際機関とかでもあまり出していないというのがどうしてなのかという辺りをもう少し調べて、この発がん性について議論をした上で決めたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

千葉先生、どうぞ。

千葉専門委員 ちょっと思い出したんですけれども、日本の労働衛生学会の方は、発がん性にしていないと思います。

というのは、有機溶剤中毒の規則で、もし発がん性だったら特化物に入っていると思うんです。多分許容濃度は50ppmです。

佐藤座長 恐らくそういう取扱いだったかと思います。私も産業衛生学会でどこの分類にしているか、ちょっと頭の中に入れていないんです。

千葉専門委員 有機溶剤に入っています。

佐藤座長 そうというような周辺状況もあるということですが、この辺をどう評価するのか、動物実験のデータでありますので、若干周辺状況などを調べた上で、もう少し議論をしたいと思うんですけれども、今日はその辺にしておきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

佐藤座長 それでは、テトラクロロエチレンについては、発がん性についてもう少し周辺状況を調べた上で、また次回に議論をさせていただくということにしたいと思います。

以上4物質の審議で、最後のテトラクロロエチレンについては継続審議というか、審議未了ということでございますけれども、審議の終わったものについては事務局に必要な作業を進めていただきたいと思います。

増田課長補佐 審議が終了しました前半の3物質につきましては、御指摘のあった点を修正しまして、汚染物質専門調査会、それから化学物質専門調査会に報告した上で、国民からの意見、情報の募集の手続に進みたいと思います。

テトラクロロエチレンにつきましては、IARCの状況とか、他の国の状況とか、その辺を調べた上で、また皆様方に御相談して、このワーキンググループに上げたいと思います。

佐藤座長 わかりました。以上で予定しておりました議事はすべて終了というか、未了のものもありませんけれども、議事は終了したいと思います。

では、事務局から何か追加はございますでしょうか。

増田課長補佐 特にございませんが、次の開催ですが、また日程の調整を事務局の方で後日行いますので、その際はよろしくお願いします。

佐藤座長 これで、第4回合同ワーキンググループのすべての議事は終了いたしました。専門委員の先生方から、何か今回のことで御意見がございませうでしょうか。全般を通じて結構でございます。

特にございませうでしょうか。

それでは、これをもちまして、第4回「食品安全委員会汚染物質・化学物質専門調査会合同ワーキンググループ」を閉会したいと思います。専門委員の先生、それから親委員会の先生方、御参集いただきましてどうもありがとうございました。