

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

清涼飲料水部会

第4回会合議事録

1. 日時 平成21年4月13日(月) 14:00～15:45

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(クロロホルム、ブロモジクロロメタン、ジブロモクロロメタン、
ブromoホルム、総トリハロメタン)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)

千葉座長、圓藤専門委員、渋谷専門委員、長谷川専門委員、広瀬専門委員、
前川専門委員

(食品安全委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、関谷課長補佐、
平原評価専門官、小林技術参与

5. 配布資料

資料1 トリハロメタン4物質の食品健康影響評価結果

資料2 クロロホルムの評価書(案)

資料3 ブロモジクロロメタンの評価書(案)

資料4 ジブロモクロロメタンの評価書(案)

となっております。

以上です。

○千葉座長 配付資料の不足はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、議事次第に従いまして、進行させていただきます。

議事（１）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、前回に続きまして、トリハロメタン関係の審議を行います。前回からの審議の経緯と今日の審議概要について、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 前回までの審議の経緯について、まずお話させていただきます。

前回の部会では、審議した内容を確認、修正した上、幹事会に報告することになっておりましたが、先生方が修正していく上において、特にジブロモクロロメタンとプロモホルムの発がんの取扱いにつきまして、幾つかの考え方が改めて示されましたので、座長の判断によりまして、幹事会に報告する前にもう一度この部会で丁寧に審議を行うことになりました。

資料１、横紙ですけれども、御覧ください。ここに「トリハロメタン４物質の食品健康影響評価結果」を示しております。

上のクロロホルムとプロモジクロロメタンにつきましては、ヒトへの発がん性はそれぞれ可能性あり、可能性が否定できないで、遺伝毒性はいずれもなし、ないと考えられるということで、発がん物質として評価することが前回は承されております。

下の２つ、ジブロモクロロメタンとプロモホルムにつきましては、今回、案１、案２を示しております。それぞれ実験動物による発がんが認められているけれども、弱い発生です。

IARC の評価を右端に書いておりますが、グループ３に分類されているということで、前回ではヒトに対する発がん性はあるとは言い難いということで、非発がん物質としての評価と考えておりましたが、その後、もう一度データ等を精査したところ、ラットで大腸発がんが認められており、動物実験で認められているものがヒトに対しても外挿できるのではないかという御意見もございました。

IARC での評価はグループ３ですが、ヒトに対しては発がん性の可能性は無視できないのではないかという意見が出まして、今回案１、案２ということで示しております。案１の方が可能性が否定できないということで、発がん物質として扱った場合です。案２があるとは言い難いということで、発がん物質とは扱わないということで今回示しております。

今日は、特にこの２物質についての発がん性がヒトに対しても言えることなのか。すなわち、ヒトに対して発がん物質としての扱いになるかということ IARC の評価の取扱いも踏まえて、議論をお願いしたいと考えております。

もう一点、議論のポイントとしましては、一番後ろの参考資料2を御覧ください。これも前回に引き続くものです。「ベンチマークドース（BMD）アプローチを用いた評価について（清涼飲料水の評価に係る化学物質を対象）」です。これにつきましては、前回の議論でございましたように、現在これを使うに当たって、適正なモデルを選択するガイダンスが国際的には定められていないということを踏まえて、文言について少し書き方を変更しましたので、それについて後ほど御確認いただきたいと思いますと考えております。

今日の議論のポイントとしては、以上の大きく2つを考えております。よろしく申し上げます。
○千葉座長 ありがとうございます。

今日の論点は2点ということで、最初にジブロモクロロメタンとプロモホルムの実験動物の発がんが、ヒトに対しても言えるのかというところです。IARCでは、グループ3に分類されているんですけども、この部会としては案1、案2を事務局から出していただきましたが、どちらを採用すべきかということで、少し御意見をいただきたいと思っております。

どなたか御意見を願います。圓藤先生、どうぞ。

○圓藤専門委員 教えていただきたいんですけども、ジブロモクロロメタンとプロモホルムのNOAELの設定根拠の実験はよく似た実験だと思うんですが、ジブロモクロロメタンでは肝臓の病理組織学的影響が見られており、プロモホルムでは肝細胞空胞形成の増加ということになるんですけども、これらは病理学的にいうと、かなり所見の違うものかどうか教えていただきたいと思っております。渋谷先生、考え方は全然違いますか。

○渋谷専門委員 質問の趣旨は、どういうことですか。

○圓藤専門委員 要するに、もしこれが見られたとして、それが発がんに関係するとしても、証拠としてもものすごい強いものなのか、弱いものなのか。

○渋谷専門委員 この点に関しては、発がんとは全然別個に考えて、強い、弱いというのはどういうことでしょうか。影響としてある、ないということですか。

○圓藤専門委員 そうですね。発がんの可能性が否定できないというデータなのか、どう考えたらいいのかと思ったときにということです。

○渋谷専門委員 それとは直接関係ないものだと思います。

○千葉座長 今の点について、前川先生いかがでしょうか。

○前川専門委員 渋谷さんと同じです。

○千葉座長 事務局にお聞きしたいんですが、ジブロモクロロメタンとプロモホルムについて、前回は案1で出したんですね。

○平原評価専門官 前回は案2です。

○千葉座長 ない方ですね。

○平原評価専門官 はい。

○千葉座長 案2で出したわけですね。案2を出したところの経緯をお願いできますか。

○平原評価専門官 案1と案2も含めて、評価書のところを書いているものを説明させていただきます。

先ほどの資料1を1ページめくっていただきますと、フローチャートを書いております。その「ジブロモクロロメタン」について、資料4の評価書(案)の13ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」に、今回の案1と案2について、詳細に書いております。

まずフローチャートと先ほどの健康評価を御覧いただきまして、案1の方です。案1につきましては、ここに書いております発がん性についてですが、ヒトに対しての発がん性の可能性は否定できない。発がん性として、もしこの物質を見た場合には、例の発がんの手引、これは申し訳ないんですけども、参考資料の一番最後のところに今まで決めた発がんのリスク評価手引きというものを書いております。発がん物質とヒトに対して発がん性があると考えた場合には、それに従って評価をすることとしております。

その評価ですけれども、まず「Ⅲ. 食品健康影響評価」のところを順に読ませさせていただきます。「ジブロモクロロメタン単独暴露によるヒトへの影響に関する報告はない。動物実験における非発がん影響は、肝臓や腎臓で認められている。

発がん性については、ラットの104週間の強制経口投与試験では示されなかった。また、マウスの105週間の強制経口投与試験においては、雌では、肝細胞腺腫の発生頻度及び肝細胞腺腫と肝細胞がんを合わせた発生頻度の上昇が認められたが、雄では明らかな発がん性は認められなかった。IARCでは、ジブロモクロロメタンをグループ3(ヒトに対する発がんについて分類できない)に分類している。」ということが、発がんについてです。

遺伝毒性につきましては「遺伝毒性試験においては *in vitro* 試験で弱い陽性が疑われる。*in vivo* 試験ではラット骨髄の染色体異常試験において陽性の結果が一つ報告されているが、マウスおよびラットを用いた複数の小核試験および UDS 試験で陰性である。現時点においてはジブロモクロロメタンについて遺伝毒性はないと考えられる。

以上、ジブロモクロロメタンは、IARCではグループ3の評価であるがその根拠が必ずしも明確に示されていないことを踏まえて、ヒトに対して発がん性の可能性は無視できないと考えた。一方、ジブロモクロロメタンは非遺伝毒性発がん性物質と考えられ、TDIを設定することが適当であると判断した」。

ということで、14ページで「発がん性に関するTDIの算出を試みたところ、マウスを用いた105

週間の経口投与試験において雌でみられた肝細胞腺腫と肝細胞がんに基づく LOAEL50mg/kg 体重/日が得られた。また、雌の肝細胞腺腫と肝細胞がんに基づく発現率から BMD 法を用いてベンチマークドースを求めると、34.5mg/kg 体重/日となった。これを種差 10、個体差 10、安全側に立った発がん性 10 の不確実係数 1,000 で除した場合、TDI は 34.5 μ g/kg 体重/日となった」ということで、発がんの評価を入れております。

「一方、非発がんの TDI についてみたところ、最も低い用量で影響が認められた指標は、マウスの 2 世代繁殖飲水投与による肝臓病変の増加及び一腹の胎児数の減少から得られた 17mg/kg 体重/日であった。この NOAEL を用いて TDI を算定すると、種差 10、個体差 10 の不確実係数を適用して、170 μ g/kg 体重/日が得られる。しかし、この研究報告書は第三者による査読が行われていないことから、TDI 設定のための出発点とするには信頼性の観点から疑問があり、TDI の設定根拠とするのは不適當であると判断した。そこで、ラットを用いた 90 日間の強制経口投与試験における肝臓の病理組織学的損傷を最も鋭敏なエンドポイントとし、NOAEL を 21.4mg/kg 体重/日と判断した。この NOAEL を、種差 10、個体差 10、亜急性試験 10 の不確実係数 1,000 で除し、TDI は 21.4 μ g/kg 体重/日と設定した。

上記の論点を踏まえ、ジプロモクロロメタンの耐容一日摂取量 (TDI) を 21.4 μ g/kg 体重/日と設定した」ということで、発がんとは非発がんの両方を見た上で、非発がんのエンドポイントを用いて結論としたというのが案 1 でございます。

発がんの評価については、参考資料 3 の一番最後のフローチャートのところを見ていただきまして、ジプロモクロロメタンをヒトに対しての発がんがありと考えた場合ですけれども、一番左ですが「I. 発がん性に対する遺伝毒性の関与がない」ということになります。発がんに関する NOAEL を算出するということですのでけれども、今回 NOAEL が得られなくて、LOAEL しか得られなかったということで、※2 にありますように、ベンチマークドース法を考慮するというので、今回ベンチマークドースを算出して TDI を求めております。

これが案 1 です。

案 2、前回出していたのは、先ほどの非発がんのところの評価の部分です。

これがジプロモクロロメタンです。

続きまして、プロモホルムですけれども、同じように先ほどの資料 1 の最後のページです。

これにつきましても、案 1 の場合は、発がん物質としてヒトに対して発がん性があると考えた場合、遺伝毒性の関与がないので、先ほどと同じで発がん性に対する TDI を算出した。大腸の腺腫瘍ポリープ及び腺がんに基づいて、LOAEL が 100、ベンチマークドースについて行ったところ、同じ値の 100 が得られまして、そこから TDI を 100 としている。

一方、非発がんの方では、ラット 90 日間の強制経口投与試験、肝細胞空胞形成の増加から NOAEL17.9 を出して、TDI を 17.9 としている。

案 2 の方は、非発がんのところの値を使っております。

この 2 つの物質について、案 1、案 2 で、発がんある、なしと考えた場合、こういうふうの評価しております。

○千葉座長 ありがとうございます。

今、ジブロモクロロメタンとプロモホルムに関して、案 1 と案 2 の説明をいただきましたけれども、ポイントとしては、動物実験でのがんがヒトについても言えるのかどうかということです。その際に、IARC の評価はグループ 3 になっているんだけど、これをどう考えるのかということになるかと思えます。

ここで IARC の発がんの評価が大切になってくるわけですが、事務局から IARC の発がんの分類について説明を聞いた方がいいのではないかと思いますので、お願いいたします。

○平原評価専門官 横紙になっておりますけれども、参考資料 1 を御覧ください。「国際がん研究機構 (IARC) による発がん物質分類」と書いておまして、恐らく先生も御存じかと思いますが、ここにグループ 1、2 A、2 B、3、4 とございます。

グループ 1 というのは、ヒトに対して発がん性がある。

グループ 2 A というのは、ヒトに対しておそらく発がん性がある。

グループ 2 B については、ヒトに対して発がん性の可能性がある。

3 については、ヒトに対する発がん性について分類できない。

4 については、ヒトに対しておそらく発がん性はないと分類されており、詳細は右に書いております。

今回、言われておりますグループ 3 につきましては、動物については限定されたデータで、ヒトに対しても十分なデータはないということが中に書かれておりますが、このように分類されており、詳細につきましては後ろに資料として付けております。IARC ではこのように分類されております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。

それでは、この分類を踏まえて、ジブロモクロロメタンとプロモホルムのヒトへの発がん性について、どのように考えたらいいのでしょうかということになるんですけれども、いかがでしょうか。

前川先生、どうぞ。

○前川専門委員 クロロホルムとプロモジクロロメタンはいいんです。

まず今回のジブロモクロロメタンなんですけれども、この評価書 (案) を見ていますと、発がん

性が見られているのはマウスです。しかも、雌である。一般的に発がん性、特に標的臓器が肝臓とすることを考えたときに、一番重要なデータはラットでのデータです。ただ、ラットでの発がん性の試験ではネガティブである。

マウスにおきましては、もともと肝腫瘍が自然発生するわけです。特にそれは雄に強く出る。そういう系統の動物を使って試験をした結果、マウスの雄の方ではネガティブだったけれども、雌だけで高くなった。

そういう意味で、どうもこのデータの中身は、ヒトへの外挿を考えたときにも、ちょっと疑問があるというのが、私の偽らざる個人的な意見です。

○千葉座長 資料1を見ますと、下から2番目のジブロモクロロメタンのNOAELの設定根拠にラットを用いた実験が使われています。

それから、その下のプロモホルムの方もラットを用いた90日間の実験が用いられていまして、先ほど肝臓の病理的な内容について圓藤先生から御質問があったわけです。

○前川専門委員 TDIの設定に用いたデータと発がん性を評価したデータは違いますね。

○千葉座長 はい。

どうぞ。

○長谷川専門委員 資料1の表の書き方が必ずしも適切ではないと思います。今、何回か質問があるように、ここのNOAELやTDIの計算は、全部非発がん性に関するもので計算しておりますので、それがわかるような記載にしていないと、かなり誤解を招いているのではないかと思います。

○千葉座長 そうしますと、先ほどの前川先生の御意見は、下の2物質の発がん性に関しては非発がん性で、事務局が用意した案1、案2では、案2でよろしいということになりますか。

○前川専門委員 結局この2つのものに関しては、発がん性というものを否定することができないという考え方に立って出したのが案1だと思います。

○千葉座長 そうです。

○前川専門委員 案2というのは、今までどおり発がん性については考えなくていいということなので、案1と案2は全く違うと思います。

ただ、案2に関して、発がん性を考えなくてもいいので、たまたま引ったデータがラットのデータであるということですね。

○千葉座長 そうすると、やはり案1が望ましいという御意見になりますか。

○前川専門委員 ですから、先ほど言いましたように、ジブロモクロロメタンに関して、私の意見としては案1はあやしいのではないかと思います。というのは、データの取り方に問題がある。

一番気にかかりますのは、プロモホルムの方なんです。こちらの方に関しましては、標的臓器が

大腸であるということです。消化管の腫瘍が問題になっている。特に雌では、かなり高い値を示している。もともとこの系統のラットでは、自然発生はほとんど見られない腫瘍です。そういう腫瘍が雌でも雄でも有意差を持った形で出てきているというのは、気にかかるデータです。

ですから、私個人の意見とすれば、先ほど言った理由から、プロモホルムに関しましては、案1でもいいかもわかりませんが、前の物質のジブロモクロロメタンに関しましては、個人的には案2に賛成いたします。

○千葉座長 ちょっと待ってください。プロモホルムの方は発がん性なしと考えて、案2でいいということですね。

○前川専門委員 プロモホルムに関しては、発がん性を完全に否定できないんです。

○千葉座長 否定できないので、案1ですね。

○前川専門委員 案1もあり得るということです。

○千葉座長 ジブロモクロロメタンは、案2でよろしいのではないかとということですね。

○前川専門委員 発がん性のデータに信頼性が置けないからということです。

○千葉座長 プロモホルムは発がん性が否定できないということで、案1ですね。

○前川専門委員 このデータを見る限りにおいては、そうなると思います。

○千葉座長 済みません。混乱しました。

ほかの先生方は御意見いかがでしょうか。

○廣瀬委員 そもそもこここのところで、なぜヒトへの発がん性を論じないといけないのかという気がします。IARCでヒトへの発がん性を判断するには、動物と人間との代謝や遺伝毒性、疫学などのいろんな面から判断していますので、動物実験の結果だけを見て、ここでヒトへの発がん性を判断することは非常に難しいと思います。

ですから、私自身は、発がん性については、ほかの部会で検討しているように、動物実験の結果をもってきて、最後に不確実係数でヒトへの外挿をする方がすんなりといくし、理解しやすいのではないかと思いますけれども、その辺はこの部会ではどうなっているんですか。

○千葉座長 結局、IARCの分類をどう見るかということにもなってくると思うんですけども、今日、再びこの会議を開くようになったいきさつとしては、1つにはEPAでの分類がプロモホルムの方が2Bになっているということが1つ理由としてあったと思います。だから、IARCだけのものを使うのであれば、一番最初に事務局で提案されたような、どちらも案2でよかったわけです。

ジブロモクロロメタンの方は、EPAでは分類がCになっているわけです。その分類のどちらを使うとか、あるいはそういう分類をした後で出てきた動物実験結果やヒトへの影響などをどう考えるかということにもなってくると思うんですけども、この部会としては、発がん性物質の取扱

いをどうするかということや、IARC のグループに準拠しようとか、そういう取り決めは全くなされていないと私は判断しています。

○廣瀬委員 そうすると、TDI を設定するのにヒトへの発がんの可能性を評価するのが、どれだけ必要性があるのかが、私は理解できないところです。

○平原評価専門官 こちらから経緯について話します。今の先生の御質問に対しては、参考資料3「ヒトに対する経口発がんリスク評価手引き（清涼飲料水を対象）」を見ていただければと思います。

去年9月2日、調査会決定で、汚染物質の特に清涼飲料水の発がん評価については、ここに書いていますように、手引に基づいて評価をしていきたいと思います。というのは、もともと汚染物質の場合、データが十分にそろっていないものもあるし、リスクをどこかで受け入れていかなければいけないという考え方もございまして、ある一定のガイドライン、手引、ルールに従って評価したいと思いますということで、こういう手引をつくっております。

ここの「はじめに」のところですが「これまで、清涼飲料水の安全性評価において、発がん性を示す物質については、遺伝毒性発がん物質と判断することが適切でない場合は一般毒性のNOAELからTDIを求め、遺伝毒性発がん物質の可能性が高い場合は毒性学的閾値が設定できないことから定量的な評価を行わないこととしていた。その最大の理由は、遺伝毒性発がん物質の評価法については国内外で合意が得られていないとの見解によるものであった。

遺伝毒性発がん性物質は、他の物質（非発がん性物質や非遺伝毒性発がん性物質）に比べてヒトが暴露されたときのリスクが一般的に高く、その暴露量は他の物質より低く管理するか、理想的には限りなくゼロにすることが求められる。しかしながら、一元的なリスク管理では制御が困難な環境汚染物質においては、現実的に暴露を完全に避けることが困難な事態や、更にこれまで未検出であった物質でも分析技術の進歩により検出可能になってきているという現実直面している。このため、遺伝毒性発がん性物質についても食品安全委員会としての定量的な評価結果をリスク管理機関に答申することがより求められている」ということで「以上のことから、現時点において遺伝毒性発がん物質の発がんリスクを求めることが適切であると考え、発がん性を有する物質の評価方法全体の枠組みや考え方について整理した。（評価手引きについて別紙参照）」ということで、ここに○を4つ書いています。

「○発がんに対する遺伝毒性の関与を考慮し、TDI または発がんリスクの設定について検討する。」

「○非発がん毒性と発がん性の評価は独立して実施する。」ということで、今回2つ併せて評価しています。

「○原則として、経口摂取に基づくリスク評価を行うこととするが、経口摂取の定量的評価に必要な場合は、経口摂取以外の暴露による有害性評価結果も十分に考慮する。」

「○発がん性のリスク計算に関しては、新しいデータが得られた場合、または明確に考え方を变えるべき根拠が生じた場合を除き、算出方法が公開／公認されている場合は原則として既存のリスク評価値を継承する。」ということで、先ほどの一番後ろの別紙で決めております。

まず御質問にございました、どうしてヒトに対する経口発がんリスクを評価するのかといったら、入り口として、ヒトに対しての経口の発がんがあるのかどうかの判断をした上で、もしあるのであれば、発がん物質として「※1 基本的に経口摂取による発がん物質を対象とする」ということで、その中で今度は遺伝毒性の関与をⅠ、Ⅱ、Ⅲと分けて、こういうふうに NOAEL や TDI、発がんリスクを評価をしていきましょう。

清涼飲料水の場合ですけれども、こういう枠組みを決めて評価をしていくところで、今回これらの物質が相当するのであれば、これにということで、まず経口での発がんリスクについて見ていっている。

そういう経緯で、今回この評価を行っております。

○千葉座長 それでよろしいでしょうか。

ほかの先生方からございますか。どうぞ。

○渋谷専門委員 ちょっと整理させていただきたいんですけれども、発がん物質につきまして、遺伝毒性と非遺伝毒性物質にまず分けましょうということです。遺伝毒性の可能性のあるものについて、幾つかに分けてみて評価をしようという考え方でよろしいんですね。ヒトへの外挿性を最初にもってくると、混乱してしまうと思います。

○千葉座長 広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 難しいかもしれません。多分、発がん性を判断する、しないを載せておくと、清涼飲料水で設定できる、あるいは計算できる。それが妥当かどうかは別として、3つつくることになっています。一般毒性で TDI をつくる、発がん性試験でリスク、発がん性で TDI をつくる。この3つは、どれが適切かどうかは別として、全部やろうと思えばできることになっている。それら全部を意味がないところで計算してもしょうがないので、そのときにヒトの発がん性はないから、この計算はしなくてもいいでしょうなどの選択を、今、どこまで選択しようかというところなんだと思います。

そのときの根拠として、ヒトへの外挿性を根拠にやはり発がん性でもリスク計算なり TDI を設定しましょうとか、もしそれがなかったら、ひょっとしたら、計算したら低い値が出るかもしれませんが、ヒトへの外挿性がないんだから、それはやめておいて、一般毒性で TDI を決めましょ

うという判断が成り立つので、ヒトへの外挿性だけを単純に判断するより、そこで定量評価をやることを少し念頭に置いておいて、3つのうちどれをやるかを念頭に置いておいて、3つの計算のどれをやりましょうかと判断をする。そのときの判断基準です。そういう意味ですが、難しいですか。

○千葉座長 それでいいと思います。

○広瀬専門委員 だから、単純にヒトへの外挿性の基準ではなくて、リスク評価、定量評価をするときのために使える根拠として、理由を使えるかどうかは今審議のポイントだと思います。

○千葉座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○圓藤専門委員 今の広瀬先生の御発言ですが、私も発がん性だったら発がん性がどのぐらい信頼性があるのかという意味で、きれいなドーズレスポンスが出ているとか、数種の動物で同じような発がん性が見られているとか、そういうことがあれば、やはり発がん性の根拠として強いと考えていいのではないかと思います。

○廣瀬委員 参考資料3の一番裏の別紙の一番上に書いてある「発がん物質」の意味は、ヒトに対する発がん物質ということになるんですか。ヒトに対して、発がん性のある物質でもないんですか。

○千葉座長 ヒトに対するデータがない場合もあるわけで、そういう場合、動物実験からヒトへの発がん性が推定できるというものを含んだ発がん物質ではないかと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○圓藤専門委員 そうではなくて、逆に動物実験結果から、これらの動物で見られた発がん性がヒトにおいても推定され得るかという意味ではないかと思えます。

○廣瀬委員 それはわかるんですけれども、それを判断するのは、先ほど言いましたように、動物での発がん性の試験データを見て、簡単にはヒトへの外挿はできないのではないかということです。

○圓藤専門委員 結局、確率の問題だと思います。2種の動物で100%きれいに出たから、ヒトで起こるかといったら、それは違うかもしれませんが、今までそういうデータのあるものは、ヒトでも起こり得るみたいな確率がどのくらいかということではないでしょうか。

○廣瀬委員 結局このところで、ヒトと動物の判断が一緒くたになってくるから、頭が混乱してしまうんです。ですから、先ほども言ったように、一番わかりやすいのは、ここで動物に対して発がん性があるかどうかを見る。こういうことを言うと、また元に戻ってしまうんですけれども、それで最後に、その結果をヒトにどういうふう外挿するかということを考えるのが一番わかりやすい。

○広瀬専門委員 ヒトにあるというのは、最初にできています。今は最後の部分をどうしようかというところにきているんです。

○廣瀬委員 私が言っているのは、動物の結果をここでヒトに外挿しなくてもいいのではないかと

ということなんです。結局ここではそうしているわけですね。

○広瀬専門委員 そうです。最後にはヒトへの外挿性があります。それをしないと、リスクにしても TDI が決められないんです。

○廣瀬委員 動物への発がん性がある、なしでも TDI がちゃんと決められるわけですね。

○広瀬専門委員 勿論発がん性があったときの話です。勿論、動物であることが大前提で、今は動物にあるものをヒトへの外挿の TDI に計算するとき、動物の実験データの数字を採用するかどうかを決めているところです。動物実験の用量関係の数字を使うかどうかを、今は審議するんだと思います。

ヒトへの外挿で、添加物や農薬の場合は、そこで外挿をある程度しなくてもいい場合が多いんですけれども、ここはある意味それを無理やり外挿しないとイケないんです。

○廣瀬委員 添加物などでも外挿をするために、安全係数をかけているわけです。

○広瀬専門委員 発がん性に関してです。

○廣瀬委員 発がん性についても同じことなんです。

○広瀬専門委員 発がん性について、アディショナルに外挿性をつけようとしています。

○廣瀬委員 ここではね。

○広瀬専門委員 そうです。

○廣瀬委員 だから、その意味が、また先ほどの問題に戻るんです。その必要性がいまいまいわからないんです。

○広瀬専門委員 今それが必要なので、そこで数字を使いたいんです。使いたいのか、使わなければいけないのか、外していいのかを議論したいんです。

○廣瀬委員 ヒトで発がん性がある場合には、どの数字を使って、例えば動物だけに発がん性があるって、それがヒトに外挿できないという事態もあるわけです。先ほど肝発がんが起こったりしていましたね。

○広瀬専門委員 そうです。

○廣瀬委員 それは安全係数をかけないということになるんですか。それだけのことになるんですか。

○広瀬専門委員 今はそれをどうするかという議論です。この2つの物質については、IARC ではグループ3なんですけれども、この数字を数字として考慮するべきか、あるいはしないべきかというところだと思います。

○千葉座長 どうぞ。

○長谷川専門委員 基本的に IARC を使うか使わないかというときに、結局、実験結果、特に動物

実験の発がん性に関する結果、あるいは実験動物やある特定の動物にスペシフィックな発がん性で、ヒトへの外挿性がないという場合には外挿しないということで、例えば DHP などの場合は、最初は 2B だったか覚えていないんですが、それが C になったというのは、実際のメカニスティックな根拠があって、そういうふうに移動しています。

全体として、実際に IARC の会議のときにも同じメンバーが必ずしもやっているわけではないので、基準が同じわけではないし、いろいろな政治的ファクターも入るとは思いますが、一応その場ではヒトへの外挿性はないと判断しますというところで、IARC ではグループ 3 になっている。

多分 EPA の場合は、メンバーが当然違いますから、少し違う見解が出て、例えば EPA と WHO が同じ判断をしているんだったら、それを受け入れましょう。もし判断が違うのだったら、この部会として評価のし直しをしましょうという、そういうところの基準ではないかと思います。

○廣瀬委員 IARC のグループ 3 は、発がん性がないと判断しているわけではないですね。

例えば動物実験が複数回やられていなくて、1 つしかない。ポジティブに出ている。そういう場合には、恐らく動物で発がん性があっても、グループ 3 になるのではないかと思います。だから、今日のプロモホルムですね。

○長谷川専門委員 確かにそういうベースもあるんですが、実際はヒトへのことを考えての判断がかなり大きいと私は思っています。

○千葉座長 よろしいでしょうか。渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 IARC の評価手順というのは、まずヒトに対する発がんのエビデンスがあるかどうかということと、廣瀬先生がおっしゃったように、実験動物に対する発がん性のデータがあるかどうかということで、今回のプロモホルムやジブロモクロロメタンは、まずヒトに対するデータがないので、グループは当然下がってきます。

大体こういう物質に関しては、実験動物を用いたデータは、今回あるように 1 つか 2 つしかデータがない場合には、ほぼ自動的にグループ 3 になるんですが、発がん性があるかどうかということを実験動物の方でもう少しきちっととらえて、それが遺伝毒性基準によるのか、非遺伝毒性基準によるのかということを経験的に押さえた上で、廣瀬先生がおっしゃるような形で、今度ヒトに対する外挿性について議論するのが手順ではないかと思います。

○千葉座長 よろしいですか。

結局、参考資料 3 で、平成 20 年 9 月 2 日に手引をつくっています。だから、この部会としては、これを基準にして進めることになると思います。だから、もしこの手引の記述を変えた方がいいという御意見があれば、また別の機会にでも聞くことにして、今日はこの手引に従って、参考資料 3 の一番後ろの別紙の分け方で進めてよろしいのではないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○広瀬専門委員 今日の問題は、この問題と実はこれに書かれていない一般毒性が横にもう一つ並ぶんです。これを使うかどうかの問題で、この中身ではないんです。今日の2つは遺伝毒性ではないということが明らかになっているので、発がん物質としての TDI を求めて、更に一般毒性の TDI と比べる必要があるかどうか今日の議題なので、これそのものは今日の問題ではないと思います。

○千葉座長 そうすると、この表の中には発がん物質しか入っていないから、非発がん物質の方でやはり何かあるわけですね。非発がん物質だと、一般毒性ですね。

○広瀬専門委員 非発がん物質も一般毒性と同じです。

○廣瀬委員 それを言うと、頭の中が混乱してしまいます。

○広瀬専門委員 どうしたらいいんですかね。

○長谷川専門委員 発がん性に関する評価方法と、非発がん性エンドポイントに対するとかね。

○広瀬専門委員 わかりました。発がん性に対する評価法と非発がん性の評価方法、それ以外の TDI です。

もう少しいうと、最後の2つのジブロモクロロメタンとブromoホルムをこのスキームに載せるか、載せないかが今日の問題なんです。

○廣瀬委員 ということは、先ほどの上の方のジブロモクロロメタンでは、前川先生が言われたように、もしマウスで発がん性があったとしても、ヒトに対して発がんの可能性があるかどうかというこの議論になるということですか。

○前川専門委員 少なくとも発がん性がヒトに云々というのは、全く別の話です。結局、IARC の方でもグループ1に分類しているのは、ヒトに対して明らかに発がん性がある。そのような物質というのは、先生もおっしゃっていたように非常に少ないわけです。ですから、ヒトに対する発がん性はわからない。そうしたときに、動物実験の結果からグループ2あるいはそれ以下ということだろうと思います。

今回の問題の場合は、まず2つの動物試験の結果をどう評価するのか。すなわち、発がん性のグループ2あるいはグループ3に相当するのかどうかということが、まず1つ判断が求められていることだと思います。それとともに、どのデータを用いて TDI を出すのかということになるだろうと思います。

○千葉座長 そうすると、ジブロモクロロメタンの方は別紙の表に載せるか、載せないかということで、先ほどの前川先生の御意見では載せなくていい。そういうことですね。それでよろしいでしょうかということ、皆さんの御意見をお尋ねします。どうぞ。

○渋谷専門委員 これは確かにマウスで起きている発がん性ですけれども、雄の方で普通は自然発生が多いんですが、これは雌で多いんです。片方の性に強く出るということは、非遺伝毒性メカニ

ズムをまず考えなければいけないんですけども、メカニズムがよくわからないという点が1つ気がかりであると思います。

○千葉座長 ほかにいかがでしょうか。

○廣瀬委員 マウスの肝臓だけに確かに発がん性があるということですけども、以前、農薬でも雄では発がん性がほとんどなくて、雌だけで見られるという場合もありました。ですから、この場合で、もし発がん性があると判断した場合には、発がん性は動物ではあるけれども、ヒトではないという判断にするのか。あるいはマウスの雌で発がん性が見られたということ、ヒトでも同じように判断していくか。結局そのところですね。

○千葉座長 まさにそのところだと思います。

○前川専門委員 先ほど申し上げたように、動物実験だけでポジティブになったときに、結局その中身でもって、IARC のグループ 2 A、2 B に相当するような内容であるとすれば、ヒトへの発がん性の可能性を否定できない。ですけども、少なくともデータとしてあやふやであるということ、IARC の評価の 3 に相当するようなものであるとすれば、ヒトへの発がん性の関与は非常に少ないという形で、評価していくのが一番いいのではないかと思います。

○廣瀬委員 そうなると、結局、IARC の判断をかなり参考にしなくてはならないわけですね。

○前川専門委員 IARC のあれはあくまで参考ですけども、非常に参考にしているつもりです。それとともに、IARC といえども絶対に正しいというわけではありませんので、やはり問題が挙げられた以上、この部会でもそれとは別に議論をすべきであろう。

そうした議論をした上で、先ほども申し上げましたように、前のジプロモクロロメタンの方は、マウスだけのデータなので、どうもあやしい。同じ 3 というクライテリアになっていながら 1 の方はあやしいけれども、もう一つの方はラットでのデータであり、腸管の腫瘍という極めて珍しい、自然発生しにくいような指標が出ていることを考えると、IARC は 3 としていますけれども、私個人としては 2 B に近いような結果ではないかと思って、先ほど申し上げたわけです。

○千葉座長 どうぞ。

○長谷川専門委員 渋谷先生の御意見もお伺いしたいです。

○渋谷専門委員 両方ですか。

○千葉座長 まずジプロモクロロメタンの方です。

○長谷川専門委員 そうではなくて、IARC の評価をあくまでも参考として置いておいて、我々のここで評価をするというスタンスで、今、前川先生がおっしゃられたように受け取りましたけれども、そういう評価の方法についてです。

○渋谷専門委員 参考にするのは全然構わないと思うんですけども、ただ、メカニズムがわから

ない発がん性について、どういうふうにして担保できるかどうかということがクリアでない限りにおいては、発がん性は否定できないものとしてとらえるべきだと思います。

○長谷川専門委員 今のことを総合しますと、この部会で、発がん性に関しては再評価するというところでよろしいんですね。そこのところが一番大事なところだと思います。

○渋谷専門委員 IARC にのっとってやるのであれば、評価する必要は全くないと思いますから、それを参考に置いて評価するという形でよろしいのではないのでしょうか。

○千葉座長 今までもこの部会としては、IARC の評価は参考にしてきたと思うので、これからもそれを参考にして進めるという再確認になるかと思うんですけども、それでよろしいですか。

そういうことで、ジブロモクロロメタンの方は、IARC のグループ3ということで、我々としてもそう思いますということにしてもよろしいかどうかという議論をしていただきたいと思います。

○長谷川専門委員 グループ3にアグリーしますということをここで決める必要は、全くないと思います。要するに、実験結果は発がん性を示しているけれども、それを評価のときに評価の対象とする必要はないということを、この部会で決めるということでもいいのではないですか。

○廣瀬委員 ないということを決めるのではなくて、あるか、ないかを決めるんですね。

○長谷川専門委員 この場合は、評価の必要がないんです。

○廣瀬委員 もう決まったんですか。

○長谷川専門委員 それを決めるということです。

○廣瀬委員 そうですよ。

○千葉座長 そういう御意見でよろしいかどうかということです。

○渋谷専門委員 ジブロモクロロメタンの方に関しては、メカニズムがわからないので、ヒトに対する発がん性を否定できないという形の意見をとりたいと思います。

○千葉座長 ということは、別紙のこれに載せるという御意見ですね。

御意見が分かれています、どうでしょうか。

○前川専門委員 評価書（案）では、案1ということですね。

○千葉座長 そうです。渋谷先生は案1です。

前川先生は、案2ですね。

○前川専門委員 私は案2でいいのではないかと思います。

○千葉座長 それから、長谷川先生も案2ですね。違いますか。

○長谷川専門委員 私は発がんの専門ではないので、ジャッジメントまではし兼ねます。

○千葉座長 どうでしょうか。

○圓藤専門委員 今、読ませていただいているんですけども、マウスの実験というのは動物がい

っぱい死んでしまっていて、低用量群の途中で 35 匹が偶発的に死亡した。この実験自体では難しいのではないかと思います。それでも、なおかつ雌で肝細胞腺腫の発生がある。

ただ、ラットではそれが無いのに、全然肝臓の腫瘍が認められていないというのは、逆に肝毒性の方が強いという気がします。

○千葉座長 ということは、やはりここで評価すべきということですね。渋谷案に賛成ということですね。

○圓藤専門委員 私は2種で発がん性が見られたときには、ヒトでも可能性ありと推定してもいいだろうと思いますが、1種しか見られなかった場合は違うという気がします。

○千葉座長 そうすると、一般毒性が高いという解釈ですか。

○圓藤専門委員 この投与量では、一般毒性が効いている気がします。マウスの場合、かなり高い濃度を使っているのです、逆にいったら、もっと低い濃度でやって、きれいに出るかどうかはわかりません。

○千葉座長 どうでしょうか。御意見ございますか。このところが決まらなないと、総トリハロメタンの方へも影響してきますので、この部会としては、どのようにしたらよろしいのでしょうか。御意見をお願いします。

結局のところ、ここに書いてある案1がいいか、案2がいいかということになります。いかがでしょうか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 多分、否定するというのはなかなか難しいと思いますので、基本的には疑いがあるところであれば、これを載せてあるという、どちらも案1がいいのではないかと思います。否定できないということが入っていますので、多分前川先生もよろしいのではないかと思いますし、そういうふうにした方がいいのではないかと思います。

○千葉座長 より安全性を確保するのであれば、否定できないという案1になります。

○前川専門委員 そういうことになります。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○前川専門委員 今も資料を読んでいるんですけども、先ほどおっしゃっていたように、死亡率も非常に高いし、マウスの試験に関しては、とにかくデータそのものがお粗末です。そういうことを考えれば、確かに判断するのに難しいという意見も出てくると思います。

○圓藤専門委員 判断が難しいというものでもいいと思います。あると言いはり難いとか、可能性が否定できない。もうちょっと弱い言い方はないですか。

○前川専門委員 マウスを用いての試験経験もございますけれども、確かにこの試験のデータでは、

死亡率が高過ぎます。それから、誤投与みたいなこともあると書いてありますので、少しデータがお粗末だったということははっきりしているかと思います。

○千葉座長 という認識の下に、この部会としては、案1と考えて進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○前川専門委員 そちらの方へ下がります。

○千葉座長 よろしいですか。

○長谷川専門委員 それはいいんですけども、追加でよろしいですか。

○千葉座長 どうぞ。

○長谷川専門委員 ジブロモクロロメタン的一般毒性の方の記載なんですけど、今、読んでいて不自然ではないかと思いました。非発がんのTDIをマウスの2世代の繁殖飲水投与試験でもってきて計算をした上で、この研究報告書は第三者による査読が行われていないので、疑問があるから、これは採用しないと書いてあります。原本はEPAか何かの試験のような感じなんですけど、第三者の査読というのは、多分この評価文書ではここで初めて出てきたのではないかと思うんですけど、いかがですか。ここで出してくるんだとしたら、初めからここに書くべきではない。むしろ、前の方の試験結果を書いたところに、ただし、この試験については、こうこうこういう理由で、評価の対象にはできないということを書くべきで、一番最後のここに既にこれを入れる必要はないのではないかと思います。

○廣瀬委員 済みません。何ページですか。

○長谷川専門委員 両方あるんですけど、案1は14ページの7行目から書き始めて、13行目までの間です。

○圓藤専門委員 ただ、もともとのデータ、文献が出ていないんです。しかも、このデータはWHOがNOAELとして使っていると前の方に書いてあるんです。ということは、この文章を書いた意味が何なのかと私も思っていました。

○平原評価専門官 ここの文献ですけれども、データとしては書かれていますけれども、それが報告書でデータの信頼性という観点からこのような記載になっています。

○長谷川専門委員 もしそうだとすると、最後の評価のところに記載すべきではないと思います。

○圓藤専門委員 表8のデータは、もともと載っていたデータなんですけど。

○平原評価専門官 表8というのは、原著の中に書かれているものです。報告書では書いているが、論文としてジャッジを受けているものではなくてという意味で、データとしての信頼性が通常の論文と同じに扱っていいのかというところがあったので、こういう書き方にしました。確かにここに同じレベルで書くのは、長谷川先生がおっしゃるように、ちょっと違和感があるというのは感じま

す。

○圓藤専門委員 ただ、NTPの実験などは皆ピアレビューで、論文にならなくても内部での一応のチェックはして、それが通らないと報告書にはならないと聞いたことがあります。ですから、なっているということは、一応ピアレビューが終わっているということではないでしょうか。どうなんですか。

○渋谷専門委員 これはEPAの報告書みたいなんですが、1982年、GLPにのっとってやっているかどうかは、私はぱっと思いつかないんですけども、GLPに準拠した形でやられてある試験であれば、インターナルレビューはちゃんと入っておりますので、それは信頼してもいいデータになるのではないかと思います。この年代でどういうふうに試験をやられているのか、私はわかりません。一応、ボルゼレッカという人は、フード・アンド・ケミカルトキシコロジーのチーフエディターです。

○千葉座長 それでは、事務局の方で、この辺の書き方はもう少し工夫していただきたいと思えます。

○平原評価専門官 今回のEPAの報告書について、GLPでやっているか確認しなければいけないんですけども、それでも信頼性があるというのであれば、ここに出しているTDIが170から17が出てくると思えますので、それを非発がんの方にします。

○長谷川専門委員 それは違います。それは間違えです。NOAELが低いというだけで、TDIは170です。

もう一つのここに出しているラットの90日間試験のTDIは21.4ですから、当然、採用は21.4になります。

NOELの一番低いものを採用するのではなくて、TDIの一番低いものを採用する。これが評価の当然の方法です。

○平原評価専門官 済みません。先ほどの値の問題はTDIでしたね。わかりました。

○千葉座長 それでは、この評価書の内容は、事務局の方でもう一度検討していただくことにして、ジブロモクロロメタンの方は、この部会としては案1を採用するということによろしいでしょうか。

○平原評価専門官 1点確認ですけれども、これを案1にするということで、13ページの22行目のところからIARCではグループ3の評価であるが、その根拠が必ずしも明確に示されていないことを踏まえて、ヒトに対して発がん性の可能性は無視できないと考えたという理由で書いていますけれども、ここのところがIARCではこうだけれども、ここの部会でこういうふうに判断したという理由として、これでいいのか、更に何か追加しておく必要があるのかというところです。そこををお願いします。

○千葉座長 どうぞ。

○渋谷専門委員 IARC のグループ 3 というのは、根拠が見出せないからグループ 3 にしている面がありますので、書きぶりは変えないといけないかもしれないです。

○千葉座長 事務局の方は、これでよろしいですか。

どうぞ。

○前川専門委員 今の訂正に絡むことなんですけれども、資料 1 のチャートのあれがあります。どちらでも非発がん性に関しましては、その下にどういう文献を基にして TDI を計算したかというのが一目でわかりますから、それはいいんですけれども、いわゆる発がん性の可能性が否定できないというもののときには、これをたどっていても、一番最後の TDI を計算したデータがどのようなデータなのか。すなわち、ラットなのかマウスなのか。あるいはどのぐらいの期間与えたのか。その辺が少なくともこのチャートでは読み切れません。ですから、ここにそちらの方を加えてください。

以上です。

○広瀬専門委員 これは表に出ないんですね。

○前川専門委員 これは外には出ないんですね。これは部会だけの話ですね。

○平原評価専門官 基本的に 1 枚目の紙は上に上げていきます。次のフローチャートについても、幹事会で説明する際に公開されますので、わかりやすい記載にしておく必要があると思います。

○前川専門委員 その方がいいと思います。これだけからは読めないということです。

○平原評価専門官 誤解のないようにします。

○千葉座長 それでは、ジプロモクロロメタンの方は、それでよろしいでしょうか。

プロモホルムの方へいってもよろしいでしょうか。プロモホルムの方は、前川案は案 1 で、ほかの先生はいかがでしょう。

○渋谷専門委員 私も前川先生の案でいいと思います。

○千葉座長 ほかの先生方から御意見ございませんか。

フローチャートでいきますと、プロモホルムは資料 1 の一番後ろのページになります。案 1 ということで、御意見ございませんか。よろしいですか。

そうしましたら、総トリハロメタンの方へやっとな進めるわけなんですけれども、総トリハロメタンについて、事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 その前に、先ほどのジプロモクロロメタンとプロモホルムですが、これにつきましては、案 1 ということで、書きぶりについては、また先生方や座長と相談しながらまとめて、幹事会に上げるということにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○千葉座長 よろしいですか。

の NOAEL や LOAEL から得られた TDI が妥当であると判断できる場合は、この TDI を採用することとする。一方、NOAEL が得られず LOAEL のみ得られた場合や毒性試験の用量設定上明らかに低い NOAEL が得られた場合など、従来の NOAEL や LOAEL から得られた TDI が用量依存性の観点等から適切でないと考えられる場合には、BMD アプローチを用いて（U.S.EPA のガイダンスに基づき）最もフィッティングのよいモデルを示し、BMDL₁₀ の採用を検討することとする」ということです。

現在のところ、EPA のガイダンスに基づきと書いていますけれども、37 行目は「将来的には、国際的な整合性を考慮し、我が国としてのガイダンスを作成することとする」としております。

今回はこれについてかなり積極的に導入するという案で出しておりましたけれども、前回の審議を踏まえまして、ここに書いていますように、従来のもので妥当と判断される場合はそれを用いて、それ以外にこういう問題がある場合については BMD を用いるという書きぶりに変更しております。

○千葉座長 ありがとうございます。

この内容に関しまして、御意見がありましたら、お願いいたします。

○前川専門委員 大分わかりやすくなっているのではないかと思います。

○千葉座長 どうぞ。

○圓藤専門委員 13 行目に「一定の毒性発生率」と書いてあるんですが、毒性発生率という言葉でいいんですか。

○千葉座長 毒性が変ということですか。

○圓藤専門委員 はい。

○千葉座長 いかがでしょうか。毒性を取ってしまうと何の発生率がわからないから、全体を変えないとね。

どうぞ。

○広瀬専門委員 ベンチマークドースを適用するとき、連続データとそうでないデータの場合は、後の方を意識してつくっているんで、連続データ、例えば血清の生化学値だったとか、尿中の何かの値といったところをあまり考えていない文章なんです。本当にがんの発生率あるいは病変の発生率でベンチマークドースを計算しようというアプローチで文章ができていますので、そういう意味で、使うデータの定義をした方がいいかもしれないです。おっしゃるとおり、発生率だけではなくて、例えば増加率の場合もあります。

○圓藤専門委員 ただ、もともとベンチマークの場合は、上がり方がコントロール部分における 95% 値を切れた異常値と、いわゆる 5% なり 1% なりの外れ値をどれだけ上げるかというのがベンチマークドースですね。ということは、もともと毒性が見られたというドースではなくて、コント

ルールですよ。

○長谷川専門委員 違います。毒性が見られたというドースです。

○圓藤専門委員 そうしたら、先生 LOAEL になりません。

○長谷川専門委員 95%信頼限界を下にふったときのバリューが NOAEL に相当するという事なんです。だから、ベンチマークドースの使い方は誤解があるんですが、ベンチマークドースそのものは、わかりやすくいうと 10%の毒性が発現している投与量です。L と書いてあるのはローバウンド、要するに低い方へふって、その投与量が NOAEL に相当するという考え方なんです。

○圓藤専門委員 10%というのは、どういうことですか。

○長谷川専門委員 これは経験的なことからきているんです。

○圓藤専門委員 95%がこっちへね。

○長谷川専門委員 そういうあれではないんです。

○圓藤専門委員 でも、もともとはそうですよね。

○長谷川専門委員 この場合は、そうではないんです。もともとの考え方が催奇形性試験で何匹中何匹に異常が出たということプロットしていたときに、どうしてもうまく NOAEL がとれないというときの推定の計算方法で使ったんです。それをだんだん一般毒性にエクスパウンドして、今はその考え方の方が、いわゆる 1 群の動物数とか、そういうものも全部統計的な要素を踏まえた上で値が得られるということで、汎用されるようになってきています。だから、1 点の 95%信頼限界ということではなくて、5%か 10%かという話は、議論もないことはないんです。

○圓藤専門委員 催奇性だとコントロール群において一定の異常の発生がありますね。それをどれだけ上げるかというのが、もともとの BMD ではないんですか。

○長谷川専門委員 催奇形性の場合、実は 5%なんです。

○圓藤専門委員 だから、それを 1%にするか 5%にするかというのは、それぞれの考え方だと思います。

○長谷川専門委員 1%にしたら、これは成り立たないんです。

○圓藤専門委員 これで正しければ結構です。

○広瀬専門委員 連続データの場合は、この前の鉛だったりカドミだったり、スレッシュホールドを引いて、そこから変わったかどうかというのが一番ドースが取れる値になっていますけれども、これは最初から 50 匹あるいは 10 匹の動物実験でやったときのベンチマークドース、しかも、生化学値ではなくて発生率についてのベンチマークドースなので、その点をはっきりさせればいいのではないかと思いました。多分、疫学で使っているときのベンチマークドースと計算の考え方が全然違いますので、それがわかるようなものを前置きかどこかに入れておいた方がいいのかもしれない。

○圓藤専門委員 やり方によっては、正規分布でないと使えないということが書いてありました。

○広瀬専門委員 疫学の場合ですね。動物実験の場合は、正規かどうかまで取れる十分なデータが取れないことが多いので、10%で切ったり、5%で切るというのが経験的に妥当かどうかだけでベンチマークレスポンスをどこに設定するかを決めますので、そういう意味です。

○千葉座長 それでは、参考資料2の記述はこのままでよろしいですか。結局、幹事会へ上げることになると思います。よろしいですか。

それでは、トリハロメタン関係は数値が出そろったこととなります。幹事会へ上げる資料はこれから多少の修文はあるかもしれませんが、事務局で、資料1の方のトリハロメタン4物質の最終的な値というんでしょうか、この部会としての値の整理をしていただけますか。

○平原評価専門官 それでは、幹事会に上げます。

先ほどの資料1のフローシートを御覧ください。2ページ目からです。

クロロホルムについては、ヒトへの発がん性の可能性があり、遺伝毒性はなしということです。左側は発がん物質として扱うということで、手引に従ったところ、ヒトに対して発がん性を有する可能性があって、遺伝毒性の関与がないということで、発がんに対するTDIを算出する。算出するんだけど、発がんに関する適切なNOAELを得ることが困難であったということで、ベンチマークドースアプローチを用いて計算をしたところ、105が出て、ここに書いている係数をかけてTDIの105とした。

一方、非発がんの方については、イヌの7.5年間の経口投与試験からALP増加ということです。ここはLOAELが出てきました。ここから出したTDIが12.9でしたけれども、LOAELでしたので、ベンチマークドースを適用したところ、肝臓の脂肪性嚢胞の増加というところから、TDIが10となりました。

最終的には、TDI12.9という非発がんの肝臓の脂肪性嚢胞をもって、結果とする、ということがクロロホルムの流れです。

ブロモジクロロメタンについては、同じく発がん性ということで、発がんに対するTDIはNOAELが25です。腎の腫瘍と腺がんを合わせた発生頻度上昇で、TDIが25です。

非発がんは、肝毒性としてLOAELが6.1から、TDIが6.1です。ベンチマークドースは、雄の肝の脂肪変性でTDIは7.8ということです。

これについては、最終的には、非発がん性の6.1をTDIとしてとるとということです。

ジブロモクロロメタンについては、案1ということで、先ほどからありました発がんでのTDIを算出したところ、LOAEL50、ベンチマークドースで34.5が出されて、TDIが34.5となります。

非発がんについては、肝臓の病理学的損傷ということで、TDIは21.4が出てきています。

最終的な結果は、21.4 と判断しました。

ブロモホルムについては、先ほどの案1を用いて、大腸の腺腫瘍ポリープ及び腺がんというところで、LOAEL、BMDとも100ということで、TDIが100。

非発がんの方は、NOAEL17.9、TDI17.9ということです。

最終的な結論は、17.9をTDIとするという評価です。

書きぶりについては、今の食品健康影響評価に書いている内容を先生方と相談しながら訂正したいと思っております。

以上です。

○千葉座長 以上でよろしいでしょうか。御意見ございませんでしょうか。

総トリハロメタンは、TDIは設定できないということです。

IARCのグループは、あくまでもこの部会としては参考としてとらえていくということで、よろしいですね。

それでは、今日の審議事項は以上です。議事次第は「(2) その他」になっていますけれども、事務局から何かございますか。

○平原評価専門官 特にございません。

○千葉座長 専門委員の先生方から御発言はありませんでしょうか。よろしいですか。

大分早いですけれども、この際、時間があるから話し合ったおいた方がいいということがありましたら、20分ぐらいありますから、どうでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○圓藤専門委員 先ほどの動物実験の結果の考え方でいくと、より安全性の方にシフトした判定をするという言葉があってもいいと思いました。

○千葉座長 評価書に入れる言葉としてですか。

○圓藤専門委員 評価書に入れると言われると困るけれどもね。

○千葉座長 この部会としては、より安全な方を採用するというスタンスでありますということですね。

○圓藤専門委員 疑わしきは発がん性の方に入れる。例えばメカニスティックなものが明白でないので、とりあえず発がん性として評価をしてみるというのがジブロモクロロメタンです。だから、そういう書き方を一言入れてもいいと思いました。

○千葉座長 事務局の方、よろしく願いいたします。

御意見、御発言はいかがですか。どうぞ。

○見上委員長 考え方として頭の中に持つのは結構な話だけれども、文章に入れてしまうと、それが歩き出しますね。

○圓藤専門委員 そんな気もしますね。

○見上委員長 そういうことで、こうやって入れないとなっているんです。

○千葉座長 廣瀬先生、いかがですか。

○廣瀬委員 資料1に表があって、物質名の次にいきなりヒトへの発がん性というものが出てくるんですけども、これはいきなり出ると何かわかりにくいんです。ですから、例えばここに動物での発がん性の簡単なサマリーがあって、その後にヒトでの発がん性という欄があって、それで遺伝毒性という欄があると、よりわかりやすくなるのではないかということです。

それから、参考資料3の「ヒトに対する経口発がんリスク評価手引き（清涼飲料水を対象）」の一番最後の別紙の上の発がん物質というのは、やはり動物での発がん物質なのか、ヒトに対する発がんが懸念されるようなものなのか。その辺を少し明確にしておかないと、混乱するのではないかという気がします。

○千葉座長 御意見ありがとうございます。

○廣瀬委員 混乱しないですか。わかっている方は混乱しないかもしれないですけども、一般人が見て発がん物質と書いてあると、やはり動物での発がん物質ということが念頭にくると思います。清涼飲料水の場合は、ヒトでの発がん性が重点になっていますので、この辺の書き方を少し工夫した方がいいのではないかということです。

○千葉座長 今の御意見は、参考資料3ですね。

○廣瀬委員 そうです。

○千葉座長 これは恐らくこの部会のものであって、公表するものではないと思います。

○廣瀬委員 公表しなくても、私が理解できないんです。ということは、多分、理解できない方がほかにも出てくるのではないかと思います。

○千葉座長 いつまでという期限はないと思いますけれども、もう少しわかりやすくなるようにつくり変えることを心がける。期限なしですが、お願いいたします。

○平原評価専門官 参考資料3の頭に書いていますように、平成20年9月2日の化学物質・汚染物質専門調査会決定となっていますので、ここに限らず、今回そのところはわかりやすく少し文言を見直したいと思います。これをつくるときには実際の物質を適用してみて、随時見直していきましようということです。わかりにくいところなどがあれば修正し、バージョンを上げていきたいと思っています。先生方の了解を得た上で、次の幹事会にこの部会の決定ということで上げていきたいと思っていますので、何か御意見があればお願いいたします。

○千葉座長 よろしくお願いいたします。

ところで、次の幹事会はいつごろなんですか。

○平原評価専門官 修正状況を見て、また連絡させていただきます。そんなに遅くはないと思います。

○千葉座長 今のところは、まだ決まっていらないですね。

○平原評価専門官 今のところは、まだ決まっておりません。

○千葉座長 わかりました。

ほかに御意見、御発言がなければ、よろしいですか。

それでは、これもちまして、今回の「清涼飲料水部会」を終わりにさせていただきます。御協力どうもありがとうございました。