

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5回会合議事録

1. 日時 平成21年8月17日(月) 10:00~12:00

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(クロム(6価)、水銀、シアン)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、安藤専門委員、太田専門委員、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

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料1 クロム(6価)、水銀、シアンの食品健康影響評価結果

資料2 クロム(6価)の評価書(案)

資料3 水銀の評価書(案)

資料4 シアンの評価書(案)

資料5 ベンチマークドーズ(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)

参考資料 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)

6. 議事内容

○千葉座長 ただいまから、第5回「化学物質・汚染物質専門調査会 清涼飲料水部会」を開催いたします。

本日は、清涼飲料水部会の専門委員7人が御出席いただいております。

食品安全委員会からは、小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員、それから野村委員、畑江委員も御出席くださるのですが、15分ほど遅れますという連絡が来ております。

本日の議事は、議事次第にありますように「(1)清涼飲料水中の化学物質(クロム(6価)、水銀、シアン)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」となっております。

議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○右京評価専門官 配付資料の確認の前に事務局から報告させていただきます。食品安全委員会の本間委員が任期満了に伴い退任され、後任として7月1日付けで村田容常委員が就任されましたので、お知らせします。一言お願いいたします。

○村田委員 村田でございます。よろしくお願いいたします。

○右京評価専門官 小泉委員が委員長に就任されましたので、お知らせいたします。

○小泉委員長 よろしく申し上げます。

○右京評価専門官 委員長代理には、見上委員が就任されました。

○見上委員 よろしく申し上げます。

○右京評価専門官 事務局の方にも人事異動がありまして、7月24日付けで評価調整官の猿田調整官が異動し、前田調整官が着任しております。

○前田評価調整官 前田でございます。よろしくお願いいたします。

○右京評価専門官 本専門調査会の担当でありました平原評価専門官が7月1日付けで異動し、後任として私、右京が着任しております。どうぞよろしくお願いいたします。

お手元に配付しております資料の確認を行いたいと思います。

議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1が、クロム(6価)、水銀、シアンの食品健康影響評価結果一覧。

資料2が、クロム(6価)の評価書(案)。

資料3が、水銀の評価書(案)。

資料4が、シアンの評価書(案)。

資料5が「ベンチマークドースアプローチを用いた評価について」。

参考資料として「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」となっております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございました。不足はございませんか。よろしいですか。

それでは、議事次第に従いまして、議事を進行させていただきます。

議事 1 は、清涼飲料水の化学物質の食品健康影響評価について、クロム（六価）、水銀、シアンとあるんですけれども、まず 1 つずつやっていきたいと思いますので、クロム（六価）について、事務局から評価の概要説明をお願いいたします。

○右京評価専門官 それでは、お手元に配付しております資料 1 「食品健康影響評価結果一覧」を御覧ください。上の方に「ヒトへの発がん性」「遺伝毒性」「TDI」「NOAEL 等」「NOAEL 等の設定根拠」「不確実係数」「他機関の評価状況」という項目で事務局の方で整理いたしました。

次に、資料 2 の六価クロムの評価書（案）を御覧ください。事前に先生方からいただいた意見を基に事務局の方で作成しております。

評価書（案）の 31 ページの 10 行目からの食品健康影響評価を御覧ください。「六価クロムのヒトへの影響として、死亡・中毒事例が報告されている。疫学研究においては、肺がんや胃がんの発生率の上昇が報告されている。しかし、追跡調査により、六価クロム曝露との関連は、認められなかった。IARC では、多くの国々の疫学研究にて発がん性の証拠が示されているとし、グループ 1 に分類している。六価クロム化合物は、広範な *in vivo* 及び *in vitro* 遺伝毒性試験において、陽性の結果が得られている。

以上、現時点において得られている知見からは、六価クロムは発がん性に対する遺伝毒性の関与は強く疑われる、または関与があると判断される物質である」とまとめております。

参考資料として付けさせていただいています「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」を御覧ください。その一番後ろに付けております別紙「ヒトに対する経口発がんリスク評価手順」でフローになっているものです。

こちらで六価クロムは、発がん物質、発がん影響については、真ん中くらいにあります「Ⅲ．発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または、関与がある」となりまして、「数理モデルによる発がんリスク評価」となります。また、非発がん影響については「一般毒性に関する NOAEL をもとに TDI 算出」となります。

この非発がん影響の TDI については、評価書（案）に戻っていただきまして、資料 2 の 31 ページの 21 行目からのところで「非発がんに関する TDI は、ラットを用いた 2 年間の飲水投与試験における雄の十二指腸の組織細胞浸透、肝の好酸性病巣、腸間膜リンパ節の組織細胞浸透及び出血への影響を基に、NOAEL 0.21 mg/kg 体重/日と判断できる。この NOAEL を種差 10、個体差 10 の不確実係数 100 で除し、TDI は 2.1 μg/kg 体重/日と設定した」と算出しております。

発がん影響の数理モデルによる発がんリスク評価については、同じく 31 ページの 19 行目に発がんリスク「参考にできる数理モデル値がないため、計算必要」としておりまして、この数理モデルについては先生方に御検討していただきたいと考えております。

以上が六価クロムについての評価書（案）の概要でございます。

○千葉座長 ありがとうございます。ただいまの説明につきまして、御意見、御質問がありましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 この評価書の最初のカラムの書きぶりですが、この書きぶりであると、発がん性を認めているのか、認めていないのかわからないような書きぶりになっていると思いますが、いかがでしょうか。

○千葉座長 資料2ですか。

○長谷川専門委員 評価書の31ページの食品健康影響評価の書き出しのところのカラムがあります。

○千葉座長 11行目ですか。

○長谷川専門委員 そうです。これの書きぶりが六価クロムで、ヒトに対して発がん性があるという評価をしているのか、ないという受け取り方をしているのかがよくわからない書きぶりになっていると思うのですが、いかがでしょうか。

○千葉座長 多分最初は3通りありましたね。それを1通りに絞ったときに、この辺が絞り切れていなかったのではないのでしょうか。

○関谷課長補佐 最初に先生方に送付させていただいたときには、案1、案2、案3ということで、遺伝毒性の関与が否定できないとか、不確実であるというようなものも一緒にお送りしたのですが、やはり先生方から、六価クロムに関しては発がん性への遺伝毒性の関与があるものとして扱った方がいいという御意見をいただきましたので、案を1本にしまして、長谷川先生がおっしゃるように、31ページの書き方がそのときのものを引っ張ってきているので、修正が必要かと考えております。修正ができていなくて済みません。

○長谷川専門委員 一般的理解といたしましては、IARCで確実にヒトへの発がん性ありという分類をされていますので、それはとりあえず認める形のものを書いて、かつそれから経口曝露したときのことについては次のステップという書き方をしないと、途中で例えば曝露との関連性が認められなかったという、確かに報告の中にそういう報告はあるとは思いますが、否定したものをここに書いてしまうと、発がん性がないということの証拠があったみたいな感じで受け取れてしまいますので、その辺の書きぶりを注意していただきたいという趣旨です。

○千葉座長 わかりました。では、事務局の方は修正をお願いいたします。

他にはいかがでしょうか。前川先生。

○前川専門委員 基本的には今の話の追加になりますけれども、結局IARCその他ではっきり認められておるのは、吸入による肺がんの話であって、経口でははっきりとしたデータはまだわかっていないということです。その辺のところを区別をして、採用する必要があるだろうということだろうと思うんです。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。事務局の方はよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 評価書（案）の28ページにIARCの評価とか、あるいはEPAの発がん性についての評価が29ページにありますので、そこからきちんとした形で、吸入曝露ではこうであるというような書き方で修文させていただければと思います。

○千葉座長 お願いいたします。他にはいかがでしょうか。広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 それで多分、経口は経口で別の発がんの評価の何かフレーズが入るようになると思うんですけども、そのときに経口で少なくともEPAとかWHOもそうですが、経口での発がん性を確実に証明する証拠はないと評価していると思うんです。実はNTPで経口の場合に発がんがあるんですが、それは局所だけです。その点を考慮して、ここで経口でも遺伝毒性発がん物質と言い切っていかどうかというのは、議論をしていただきたいと思います。

○千葉座長 肺がんの場合も経口ではなくて、吸入毒性ですね。ここは食品安全委員会なので経口を主体にしているんで、その辺が難しいといいますか、どういう判断をするかということになると思うんですけども、どうでしょうか。評価書の書き方の整理の仕方ということになるのでしょうか。それは吸入としては、発がん性ありはしっかりしていて、それは肺がんであると。経口の場合には、はっきりしていないと言うのか、ないと言うのか。

○前川専門委員 その辺のところ今日のディスカッションの一番の問題になろうかと思うんです。あくまでここは食品安全委員会ですから。

○千葉座長 広瀬先生がおっしゃったのは、経口では発がん性ありだけれども、局所であるということですね。

○広瀬専門委員 少なくとも事実からはそうだと思います。2点ほどあるんですけども、どちらも口腔粘膜とか胃の噴門部の発がん性だけなので、局所ではないかと思います。

○千葉座長 他にはいかがでしょうか。

○安藤専門委員 この問題は他の化合物でもそうですが、どうしても明確にしておかなければいけない問題があると思います。それは何かというと、いわゆる実験条件が経口か経気道かという問題。まさにこれは経気道で発がん性というのは周知の事実だということですから。そこはそうだけれども、ここは経口的なお話だから、それはこちらに置きますよというふうにして、経口ではどうだったかという展開にしないと、ぐちゃぐちゃになってしまうかなという気がいたします。

もう一つあるのですが、それは今の議論とはちょっと違うんですが、六価クロム、つまり六価とわざわざ言っています。その意味は実は非常に大きな話があって、それはこの体内の動態にも幾つか書いてあるんですけども、つまりここで言うのは六価クロムというのが大変であって、三価クロムは問題ないよということ。

もう一つは、体内に入って六価が三価になる、あるいは三価が六価にならないかということは、実は書いていないということもあります。つまりそういうところを明確にして、だから六価クロムはどうだという展開にしないと苦しいかなと思います。それらの方がむ

しろ誤解を招かないのではないかという気がいたしました。

○千葉座長 私も気になりまして、WHOとかEPAの基準を調べたのですが、六価と言っているのは、私が調べた限り日本の基準だけです。WHOは六価とか三価とかを区別して測定するのが難しいから一緒にすると。トータルのクロムとして評価すると書いてあります。ただ、EPAの方は何も書いていなくて、トータルでやっているわけです。日本が排水基準もすべて六価と言っているのは、分析技術が非常に発達していて、割に容易に分離、定量ができるからだと思うんです。その辺で日本は六価を基準にしているということも明確にしておいた方がいいかと思います

確かに胃酸などで、経口摂取の場合、六価は三価に変わるということは知られていますけれども、三価が六価になるというのは、あまり書かれていないんですけれども、それはどうなのでしょう。触れなくてもいいのか、どこか体内で三価から六価に変わるようなことがあるのでしょうか。御存じの方がいらしたら、教えていただきたいです。

○安藤専門委員 私が六価については大分やっておりますけれども、あまりなかったなと思っています。あくまで六価から三価というお話、つまり体内は還元状態という考え方で三価になるという見方だと思います。

先ほど、いわゆる環境での分析法のお話と基準のお話が座長から出ましたけれども、日本の場合も実はクロムの測定をどうするか大分考えました。そのときに結局、六価クロムだけ測るというのは、とてもやられていないということで、安全性を見越してトータルのクロムとしたという経緯がございます。つまり飲料水の場合は、実はトータルクロムを測っているんです。ですが、それを読み換えて六価クロムと言いますよというスタンスです。それはどこにも書いてありませんけれども、そういうスタンスだということです。そういうことからすると、六価とここで表現するならば、それだけのことを言わなければいけないということ。

もう一つ、環境省がなぜ六価クロムということに踏襲したかと言いますと、ちょうど私もそれをどうするかという検査法との関連で関与していましたけれども、そのときはトータルクロムという形になると、日本の環境水がオーバーする可能性も若干示唆されているということもございましたので、六価クロムだったら問題ないということもございました。しかもその六価クロムというものがあくまでターゲットということですので、そういうふうに変えた。ただし、測定法については別々ということ。あるいはトータルとして、それを読み替えるという考え方になったと思っております。

○千葉座長 確認したいのですが、現在、水質基準などは六価クロムで幾つとなくなっていますけれども、それは測定するときは、トータルで測ったものを六価と読み換えているのですか。

○安藤専門委員 水道水の場合は、トータルクロムを六価クロムとして読み換えております。環境汚染については、私は正確には覚えておりません。

○千葉座長 割に排水でクロムが問題になるんですね。いろいろな区の公害苦情受付窓口

などで、排水中のクロムが割に持ち込まれる案件の中に多いです。私が東京都の公害審査会で最近立ち会った板橋区の例も、印刷会社からの排水で六価クロムや鉛などがあったのですが、板橋区はトータルではなくて、六価クロムとして測っていました。

最近では分別定量が以前よりは容易にできるようになったんだと、そのときに思ったのですけれども、そうするとトータルクロムを測定して六価と読み替えるのか、別々に六価は六価としてはかるのか。これはここでは決められない問題だと思いますけれども。

○安藤専門委員 ちょっとだけ付け加えさせていただきます。人間が経口的に摂取するというものは、あくまで今まで議論していた中のお話でよろしいだろうと思います。つまり六価クロムというものが発がん性云々と関係があるかもしれないという話で行ってもいいと。

ただ、環境の話は別だろうと私は思っています、例えば今おっしゃられた東京都の埋立とか、いろいろなところに埋立に実は金属の鉍滓を捨てたということがございます。それは今もいっぱいあるわけです。それをどうやって無毒化させるかというのは、三価クロムにするんです。三価クロムにするということは、鉄の化合物を混ぜるんです。それを三価にするんです。ですが、10年、20年経つと、それが還元状態になって、場合によると六価クロムになる。それを検知するということになります。

ですから、いわゆる環境でいう六価クロムが大事だよという話。それから、飲料水では六価クロムであるけれども、トータルクロムを測っているという意味は違うだろうと私は思っておりまして、あくまで飲料水の場合は安全性を見越して、トータルクロムがあること自体がまずいものだから、測っているということと理解していただければ結構ではないかと思えます。

○千葉座長 それでは、環境中のことは置いておきまして、飲料水中のクロムはトータルを六価と読み替えることもあるし、六価として測ることもあるという理解でよろしいでしょうか。測定はやはりトータルで出しておけば、トータルの中に六価も含まれるわけだから、トータルのクロムを六価の基準としておいた方が安全性が担保できると。

○安藤専門委員 それはこちらサイドとして、こちらサイドという言い方もおかしいんですが、飲料水の立場としてはそういうことであって、ここで議論をするのは、あくまで六価クロムの毒性について、どう評価するということですから、それだけをやればいいのかと思います。

○関谷課長補佐 厚生労働省からも諮問は六価クロムで来ておりますので、ここは六価クロムとして評価をしていただいて、何を検出するべきかというところは、リスク管理機関として整理していただければということではないかと思えます。

○千葉座長 それでは、六価クロムの経口摂取の場合の発がん性ということで、話を進めていきたいと思えます。先ほどは広瀬先生から御意見が出ましたけれども、他にはいかがでしょうか。渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 NTPのレポートで、マウスで小腸に腫瘍性病変及び前がん病変と考えら

れる過形成病変が出ております。

○関谷課長補佐 評価書の10ページですね。

○渋谷専門委員 ですので、広瀬専門委員がおっしゃったように、局所的な腫瘍性病変という考え方ではなくて、明らかに発がん性はマウスの小腸で見られたということでありませう。

○千葉座長 どうぞ。

○長谷川専門委員 今の追加ですけれども、11ページのラットの2年間の発がん性試験の方も、少なくとも表13の記載は発がん性があるという記載になっておりますが、それはそういうことでよろしいですか。

○千葉座長 表13ですか。

○関谷課長補佐 11ページの表13の一番上の516 mg/Lのところですよ。

○千葉座長 そうすると、やはり発がん性ありということですよ。

○広瀬専門委員 発がん性ありということではあるんです。小腸も最初のコンタクトポイントなので、ある意味で局所ではないかと私は個人的には思っています。ただ、それが発がん性物質であるかどうかとは別に、その次にリスクとか計算をするといったときに、恐らくですけれども、こういう局所の影響は投与濃度に依存して出てくる影響ではないかという気がしています。

これは飲水の量なので、違う物質の例だと、例えば強制経口投与と飲水投与では、出方が違うといったものも他の物質ではあります。この物質は違うんですけれども、そういうことを考えると、用量反応評価はどちらかというと体重当たりの投与量ではなくて、飲水濃度とか、そういうことに比例する可能性があるんで、この後もベンチマークドーズを計算するときには、ちょっと難しいかなというところは感じています。そういう濃度で依存する影響ということも含めて、遺伝毒性による発がん性かどうかという判定を議論していただければと思います。

○千葉座長 高濃度であれば、発がん性を示すデータというのはあるんですが、濃度依存性があるかどうかということですよ。そうとも違いませんか。この評価書を読んでいますと、ドーズディペンデントがないというのも結構あるんです。いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 発言の仕方があいまいだったかもしれませんが、議論していただきたいのは、小腸とか口腔粘膜の局所の発がん所見が遺伝毒性によるものかどうかという判定がこの後の評価で大事なんで、そこを明らかにしていただければと思います。

○太田専門委員 それは難しくても何とも言えないです。ただ、この物質は遺伝毒性物質だと考えていただろうと思います。そういう物質が例えば経口投与でがんが出ないのであれば、遺伝毒性物質だけでも、がんが出ないでいただろうということの評価できると思います。がんができた場合には、その関与は否定できないということです。さっき広瀬先生がおっしゃった状況での遺伝毒性の関与ということは、そういった解析はほとんどできな

いと思いますので、お答えできない状態です。

○千葉座長 ありがとうございます。六価クロムの発がん性については、動物実験では高濃度ではあり、その遺伝毒性については、発がん性への遺伝毒性に関してはありなんです、それは明確にするのは難しい。

○太田専門委員 この物質は遺伝毒性があります。ですから、発がん性があつた場合には、関与は否定できない。できないというよりも、もう疑うしかないということで、ある条件で遺伝毒性が関与しているかどうかという議論にするのではなくて、遺伝毒性物質であつて、しかも濃度は高いところだけでも発がん性があるのであれば、その発がんには関与している可能性は高いというふうに評価するしかないのではないかと思います。

○千葉座長 それでよろしいですか。

○前川専門委員 それでいいと思います。ただ、起こっている場所を考えますと、その作用機序としては、ダイレクトに起こつたのではないだろうかという感じはいたします。直接作用的な感じで起こつたと。ですけれども、直接作用的な云々といつても、遺伝子障害性を否定はできないわけですから。

○千葉座長 そうしますと、資料1の一覧表の六価クロムのところは、これを前提に次のステップへ進んでよろしいでしょうか。

○広瀬専門委員 それに関して、私が先ほどから言いたかつたことは、発がんに関するリスク評価値計算が必要かどうかという論点です。私個人的には局所の細胞でしか反応していないものについて、体重当たりの用量でのリスク計算よりは、むしろ濃度の方に依存していると考えられるので、基本的に不適切だと実は考えています。

あとは低用量での発がん性はありそうもないかなという気がしているので、例えば別紙の経口発がんリスクに対する評価手順で見ていただくと、多分発がん影響は、今は遺伝毒性の関与が不確実というところに当たるのだと思いますが、そのときには勿論TDIの計算はNOAELを基にTDIの算出と数理モデルの発がんリスクという、多分このスキームに入ることになると思うんですけれども、その右側のモデルによる発がんリスクの評価は、この物質の場合は個人的には不適切ではないかというのが私の意見です。したがって、この場合はTDI法しかできないだろうというのが私の意見です。

○千葉座長 がんができたりしているのは、与えた六価クロム溶液の濃度に依存しているので、与えた六価クロムの体重当たりの濃度ではないということですね。そうすると例えばTDIが $2.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と書いてありますが、こういう表示の仕方はできないということになりますか。

○広瀬専門委員 基本的にはベンチマークドーズの低用量リスク評価は、この場合はあまり適切ではないだろうということです。TDI法の方はいいと思います。

○千葉座長 この六価クロムは参考資料の一番後ろの別紙の発がん影響のⅢで、発がん性に対する遺伝毒性の関与がある。それであることは、それでいいわけですね。

○関谷課長補佐 事務局から補足させていただければと思います。事務局でつくりました

案は、参考資料の別紙のフローの中の「Ⅲ．発がん性に対する遺伝毒性の関与が強く疑われる、または、関与がある」という方で書いておりますけれども、まずそれが今、広瀬先生のおっしゃったように、Ⅱに該当するのか、Ⅲに該当するのか。そこをまず決定していただければ、その後の議論ができるのではないかと思います。

○広瀬専門委員 私の意見は、Ⅱではないかという意見です。

○千葉座長 他の委員の先生方はいかがでしょう。

○渋谷専門委員 広瀬専門委員が濃度依存性に発がん性が起こるのであると言われておりますが、それはメカニズム的にどういうメカニズムですか。細胞に対する直接影響としてですか。

○広瀬専門委員 そうです。

○渋谷専門委員 その中に遺伝毒性の関与があるということですか。

○広瀬専門委員 勿論ある可能性もある。少なくとも吸収された後の血中濃度依存ではなくて、投与したときの液体、あるいは腸管内での投与液濃度であろうというのが推測です。

○渋谷専門委員 そうであるのであれば、例えばマウスに見られた小腸の増殖性病変は、例えば胃に表れてもいいのですが、小腸にすごく多いです。ですから、簡単に投与濃度依存性というような考え方が成立できるかどうかは私は疑問だと思います。

○広瀬専門委員 今は単純に濃度依存と言いましたけれども、例えば小腸と胃では酸性度が違うので、そのときはクロムの細胞に対する反応性は異なると思います。そういう意味では、勿論、渋谷先生の言うこともあるかもしれませんが、そうでない可能性も推測できます。少なくとも吸収されて、他の臓器で起きていることではないということだけは明らかだと思います。

○千葉座長 よろしいですか。

○太田専門委員 遺伝毒性に関しては、例えば発がん臓器に遺伝毒性があったかどうかを調べれば、それが一番理想ですけれども、現実問題それはできないです。このクロムの場合には六価から三価に還元される段階で、活性酸素あるいは反応性のある形として遺伝毒性が出ると言われておりますので、例えば小腸で直接的な反応といっても、細胞内でそういうことが起こり得ますので、小腸で遺伝毒性を調べていないからということだけで、遺伝毒性を否定することには行かないと思います。

やはり遺伝毒性物質、*in vivo*で経口で小核と出ておりますので、やはりそういう活性の物質。ということは小腸でもそういうことが起きているだろうということは、どうしても否定できなくなってくる。小腸とか発がん臓器で遺伝毒性が証明されていないからと言って、関与が不確実とは無理があるのではないかと感じております。

○千葉座長 太田先生の御意見としては、この別紙で行きますとⅢであると。ⅢとⅡと今、御意見が分かれていますけれども、いかがでしょう。

○渋谷専門委員 他の動物種でも胃に出ていたりしますので、現れ方が消化器なんですけれども、いろいろな臓器に出ていることから考えますと、遺伝毒性の関与はどうも否定で

きないのではないかという感じがいたします。私はⅢです。

○千葉座長 他にはいかがでしょうか。

○長谷川専門委員 いろいろな考え方と、実際にリスク評価をするときのデータの並びと
いうか、どういうデータがあるのかということも結構重要なことで、その場合に今のお
話の中で、マウスの実験の方での小腸の腫瘍性病変。このデータで要するにドーズレスポ
ンスが取れるようなデータになっているかどうかは気になるんです。そういうデータがな
いと、いずれにしてもリスクモデルを使った計算はできないはずなので。

○渋谷専門委員 用量依存性に関してですけれども、マウスの雄で 85.7 mg/L 以上で用量
依存性がある腫瘍性病変の増加を認めております。雌でも高い用量ですけれども、170 mg
/L 以上で用量依存性のある小腸上皮の腫瘍性病変を認めております。また、その前駆病変
と考えられる過形成病変も相当の数が出ております。

○千葉座長 Ⅲでも数理モデルによる発がんリスクの評価ができるということで、そうす
るとⅢとして進めてもよろしいかということですね。Ⅱでやる場合には、TDI を算出する
か数理モデルでリスク評価をするかということになりますけれども、Ⅲにすると数理モデ
ルでリスク評価をするということになります。いかがでしょうか。

では、長谷川先生もⅢでよろしいということですか。

○長谷川専門委員 あまりはっきりジャッジメントしていないですけれども、多分ホルモ
ナールな、いわゆるセルプロリファーレーションのようなもの以外のものは、発がんに関
連した遺伝子への影響は必ずあるはずなんです。だから発がんするわけで、そういう意味では、
言い方は別ですけれども、遺伝毒性的な要素を持って発がんが起きている。ホルモンの刺
激性のものについては、増殖刺激ということで少し違うかもしれないということであれば、
ほとんど遺伝毒性発がんという考え方になってしまうんですけれども、その辺の考え方は
実は必ずしもまとまっていない。

○広瀬専門委員 このクライテリアだけにこだわり過ぎたかもしれませんが、遺
伝毒性発がん物質の遺伝毒性の関与の遺伝毒性のこの意味は、少なくともヨーロッパとか
EFSA とかでベンチマークドーズを計算するときの前提として、DNA を直接修飾した場合の
みで、間接的にやった場合には、とりあえずは TDI 法が適応できるという考え方がありま
す。

この別紙の中が遺伝毒性の関与だけということにするよりも、直接 DNA を傷害したもの
によるという意味が実は入っていると思っておりますが、そういう意味でⅢにも TDI 法をや
る。この別紙を修正できるとしたら、Ⅲにも TDI 法が設定できる道があるのではと考えま
す。そういう意味で、遺伝毒性の関与は否定していません。ただ、リスク評価上このスキ
ームで行くと、今やれるのはⅡなのかなというのが根底にあります。

○千葉座長 Ⅲにして、Ⅱと同じように数理モデルによる発がん評価と、発がんに関する
NOAEL を基に TDI 算出と、Ⅲで両方に分けるということではできるんでしょうか。

○関谷課長補佐 この手引は、化学物質・汚染物質専門調査会の方で認めていただいたも

のなので、そこは必要があれば必要な改正をしつつ、そのような取扱いにするということ
は可能だとは思いますが。

○千葉座長 解釈として、DNAに直接関与する発がん性あるいは遺伝毒性かどうかという、
DNA直接というのがここでは見えてこないで、それでⅢだと数理モデルによる発がん評
価しかできないんだけど、それがDNA直接関与ということが根底にあるならば、TDI
の算出ができるということなんです。

○太田専門委員 DNAに直接関与というのは、遺伝毒性も染色体異常は分裂装置の方に異
常があって、DNAに直接作用しないのがあります。そういうものは確かにNOAELと取るの
に問題ないんですけども、22ページからずっと見てもらえばわかると思いますが、DNA
に直接作用しております。それはまず間違いないだろうと思います。そういった間接的な
もので遺伝毒性が陽性だけではなくて、DNAに作用して、いろいろな遺伝子突然変異ある
いは染色体異常等々を起こしているというものだと考えられます。

○千葉座長 今までの御意見をまとめますと、六価クロムとしてはこの別紙で言う発がん
影響のⅢになるんだけど、それを数理モデルではなくてTDIを算出するのがよろしい
という御意見に集約できるのではないかと思いますけれども、違いますか。

○廣瀬委員 太田先生に1つ確認したいんですけども、先ほど遺伝毒性について、DNA
にこの物質が作用するということですが、これは直接的に作用しているのか、間接的に活
性酸素を経由して関与しているのか。どちらかということは判断できますか。

○太田専門委員 この評価書を見ていると、活性酸素の関与はかなり大きいと書いてあり
ます。それ以外のクロムが直接あるいは、ここにくっつくかどうかはわかりません。活性
酸素だからすべて間接的だと考えることもできるのかもしれませんが。

○廣瀬委員 結局、活性酸素に由来するような遺伝毒性の場合には、最近では割と閾値が
あるというような解釈が可能になっていますので、TDIを取れる可能性もあると思うん
ですけども、この場合、活性酸素だけなのか、あるいは他の遺伝毒性のメカニズムが加
わっているのかどうか。その辺が確実にならないと、ⅡにするかⅢにするかという判断が
できないのではないかと思います。

○千葉座長 廣瀬先生。

○廣瀬専門委員 今の廣瀬委員の考え方の下に、例えばⅡかⅢではなくて、Ⅲでも閾値が
設定できる、できないという考え方を含めるのではないかと思います。

○前川専門委員 私個人としては、ⅡかⅢということですけども、このときに一番考え
なければいけないのは、マウスのデータとラットのデータで標的臓器が少し違う。マウス
の場合は小腸であって、ラットの場合は胃の方に出ている。

そのメカニズムを考えたときに、一番考えやすいのがダイレクト的な作用。言わば遺伝
毒性とは関係のない物理化学的な性質によることで説明できないかということです。それ
で両者を説明することはどうも難しそうであるということですね。その辺のところは、例
えば急性毒性のデータなどを見れば、かなりわかってくるだろうと思われま。

そういたしますと、どうもそのメカニズムはダイレクトな物理化学的な性質によるものではないかと。その違いを説明するのは遺伝子障害的な形で説明するのが一番しやすいのではないかと。そういたしますと、共通して説明ができるのは、Ⅱというよりは、むしろⅢの方が説明できるのではないだろうかというのが私の意見です。

○千葉座長 更に進めて、TDIにするか数理モデルにするかということは、どうでしょうか。

○前川専門委員 TDIというよりは、どちらかと言えば数理モデルの方がということですね。ただ、TDIの方も検討してみる価値はあるかとは思いますが。

○千葉座長 そうしますと、今日これは結論を出すのは難しいように思うんです。もう少し文献的にも検討して、インターネットのメールで話し合いが付くのか、あるいはもう一度この会議でお話し合いをするか。それは事務局の方で皆さんの御意見を聞きながら、進めていただければと思うんですけれども、それでよろしいですか。

○長谷川専門委員 今のラットとマウスのデータを比べてみますと、マウスの方が感受性が高いという状況で、今、渋谷専門委員の方から、特に雄の方で用量依存性があるということですので、そのデータについて計算を試みることをとりあえずやるということで、よろしいのではないのでしょうか。

○千葉座長 私が気になっているのは、この評価書を読みますと性差がかなりあるんです。一般的に雌の方が感受性が高い感じがしたんです。ここでは雄のデータを持ってきているので、それでいいのかなという感じがしました。

性差が非常にあるのは、発がんとかではなくて急性毒性ですね。失礼しました。

では、六価クロムに関しては、そういうことで事務局の方で進めていただきたいので、この資料2の評価書をこういうふうにしたらいいのではないかとということがあったら、事務局の方に御連絡いただければと思います。

○長谷川専門委員 今のは発がん性に関してですので、非発がん性の評価のやり方も議論をしておいた方がいいと思います。

○千葉座長 非発がん性に関しては、ヒトへの発がん性は否定できないとなっていますね。

○関谷課長補佐 少し補足をさせていただければと思います。先ほどの参考資料のフローチャートで行きますと、先ほどから議論をしていただいて、一応この別紙のⅢに該当するだろうということで、長谷川先生がおっしゃったように数理モデルが使えるかどうか計算してみるということで、この場合に一番右の非発がん影響の一般毒性に関するNOAELを基にTDIを算出というも並行して行うことになっております。

そこがこの資料1の横紙の六価クロムのカラムで、右の方を見ていきますとTDIのところは2つに分かれて、上に発がんに関するリスクとありまして、その下に2.1という案が書いてありますけれども、これが非発がんの方のTDIの案になっていますので、その根拠とする試験をラットを用いた2年間の試験にしていますが、その妥当性などについて議論をさせていただければと思います。

○長谷川専門委員 今の2年間のマウスの試験の方で10ページを見ますと、一番下の用量で十二指腸への影響というか、肝臓も含まれていますけれども、病理組織的な変化が見られていると。これはNOAELが求まっていないというのが1つあります。

11ページのラットの方を見ますと、ここでは一番下の用量が体重当たり0.21 mg/kg体重/日をNOELとしておりますけれども、雌の方では肝臓の慢性的炎症が一番下の用量でも出ているというような記載になっております。

こういう病理組織学的な変化を考慮した上で、この0.21 mg/kg体重/日をNOAELとして採用するのが適切かどうか。ここの記載だけだと不十分であると思いますので、その辺を病理の専門の先生方に御意見を伺いたいと思います。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○廣瀬委員 1つ確認させてほしいんですけれども、10ページの慢性毒性及び発がん性試験で、ラット、マウスがありますけれども、これは発がん性試験だけではなくて、慢性毒性も実際に併合している試験でしょうか。この記載だけ見ていると、腫瘍性病変のこじか書いてありませんので、慢性毒性をやっているのかよくわからないんです。

○千葉座長 オリジナルはすぐに出ますか。

○渋谷専門委員 今、NTPの原著を当たっているんですけれども、2年間の発がん性データしかなくて、慢性毒性とか、あるいはもっと前の90日試験とか、そういうデータは今、見つからない状況です。

○千葉座長 では、発がん性の試験ということで、廣瀬先生、よろしいですか。

○廣瀬委員 はい。

○千葉座長 ありがとうございます。他にはいかがでしょうか。

○廣瀬委員 済みません。そうすると慢性毒性試験は9ページの「k.」の試験だけになるわけですね。これは1年間亜急性と書いてありますけれども、慢性とは違うんですか。

○千葉座長 1年間ですと亜急性とは言わないです。慢性ですね。

○関谷課長補佐 済みません。訂正します。

○千葉座長 慢性にするわけですね。

○廣瀬委員 この試験は血液あるいは血液生化学的な検査もやっているということでよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 一応22行目に、血液所見または病理組織学的所見には、というような記載はございます。

○廣瀬委員 わかりました。

○千葉座長 それでは、六価クロムに関しては、もう一度事務局の方で訂正なり、文献を調べていただくなりして、再度検討するというにしたいと思っておりますけれども、それで次に移ってよろしいでしょうか。

○関谷課長補佐 確認させていただければと思います。先ほど基本的には発がんはⅢでいいということで、数理モデルが使えるかどうか等を検討する。非発がんの方は、先ほど長

谷川先生がおっしゃった点について御意見をいただきながら、どういう言葉を付けていくといいか。あるいは本当にこのラットの2年間の試験を根拠にしているのかを含めて、御相談をさせていただくということでもよろしいでしょうか。

○千葉座長 それでもよろしいですね。では、事務局の方、よろしく願いいたします。

次に、水銀に進みたいと思います。事務局から評価の概要について、説明をお願いいたします。

○右京評価専門官 それでは、資料3の水銀の評価書（案）を御覧ください。

評価書（案）の2ページの15行目に「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」について書いております。

その中で「水銀は、一般に無機水銀化合物と有機水銀化合物（アルキル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を経由して摂取する主なメチル水銀）については、食品安全委員会において、『魚介類等に含まれるメチル水銀について』（平成17年8月4日付け府食第762号をもって評価結果を通知）の食品健康影響評価が取りまとめられている。このことから、有機水銀については当該結果の概要のみを記載することとし、本評価書における毒性に関する科学的知見については、無機水銀を中心に整理した」。

そこで資料1の「食品健康影響評価結果一覧」を御覧ください。水銀のところでは有機水銀についてはメチル水銀。これは評価が終わっている「魚介類等に含まれるメチル水銀について」を参考にして記述しております。

無機水銀については、今回、評価書（案）としてまとめたもので、評価書の16ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」を御覧ください。16ページの3行目からでございます。

「水銀は、一般に無機水銀化合物と有機水銀化合物（アルキル水銀等）に分けられ、有機水銀（食品を経由して摂取する主なメチル水銀）については、食品安全委員会において、『魚介類等に含まれるメチル水銀について』に係る食品健康影響評価が審議され、平成17年8月3日付け府食第752号をもってハイリスクグループを胎児とし、メチル水銀の耐容週間摂取量を $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hgとして）とする評価結果を通知しています。

食品安全委員会におけるメチル水銀の食品健康影響評価結果の概要は下記の通りである。

フェロー諸島前向き研究とセイシェル小児発達研究の二つの疫学研究から、前者のBMDLと後者のNOAELを考慮し、両者の毛髪水銀濃度10 ppmと12 ppmの平均値である11 ppmから、ワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量 $1.17 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を根拠とした。この際、不確実性（毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差）を考慮して、不確実係数4を適用した。

汚染のない飲用水中の水銀はほぼ全て Hg^{2+} の形と考えられる。これゆえ、飲用水摂取の結果として、有機水銀化合物、特にアルキル水銀化合物摂取の直接リスクは無いと思われる。しかしながら、メチル水銀が無機水銀に変わる可能性もある。

一方、無機水銀においては、IPCSのワーキンググループで（CICAD2003）、無機水銀のTDIを、NTPのラット26週間試験における腎への影響に基づくNOAEL $0.23 \text{mg}/\text{kg}$ 体重/日に

不確実係数 100（種差：10、個体差：10）を適用し、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。NTP のラット 2 年間試験における腎への影響に基づく LOAEL $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日に不確実係数 1,000（種差：10、個体差：10、LOAEL から NOAEL の修正：10）を適用した場合も、同じような TDI が求められている。

以上のことから、より安全側に立った観点から、ハイリスクグループを胎児としたメチル水銀の TWI を清涼飲料水の水銀の TWI に用いることとした。

上記の評価を踏まえ、清涼飲料水を含む食品からの水銀の耐容週間摂取量（TWI）を $2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hg として）と設定した」とまとめております。

ここでもう一度、資料 1 の「食品健康影響評価結果一覧」に戻っていただきまして、水銀として、メチル水銀については、既に評価を終えているものを参考にして、TWI $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週としております。無機水銀については、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とまとめております。

以上が概要になります。

○千葉座長 ありがとうございます。それでは、ただいまの御説明について、御意見、御質問がありましたら、お願いいたします。長谷川先生、どうぞ。

○長谷川専門委員 最終結論は私も同意しているところですが、無機水銀についての数値を出す段階で少しおかしいのではないかと思う点があります。それはこの評価のときに、7 ページの表 8 のラットのデータで一番下の投与量の NOAEL として計算をしているということが 1 点あります。これは 26～27 週ですので半年の試験です。慢性毒性から考えると十分とは言えない。この 2 点がこの計算をする際の要素に入っていないと判断できるのではないかと思います。

今、一番下の用量が NOAEL にしているんですが、記載にありますように、腎臓の絶対及び比重量の増加は、雄で一番下の用量まで実は出ております。ただ、今までのいろいろな対応から考えまして、臓器重量の変化だけでアドバースとは採用しないということを考えますと、腎臓での病理組織学的な変化は、実は水銀としては 0.93、表 8 の上から 2 番目の用量ですけれども、そこで出て、初めて腎臓への組織学的な影響が出てきております。そうしますと、私はむしろ、その一つ下の水銀としての投与量としては、 $0.46 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重を NOAEL としていいのではないかと思います。

ただし、26 週の試験ですので、通常 3 か月の試験で、習慣的に投与期間が短いということと 10 を使ってきておりますが、これは 26 週の試験で 10 は要らないのではないかとということで、3 くらいを使ってもいいのではないかと考えます。

もう一つ、今の評価書の方ですが、先ほどの 16 ページの下に書いてあることについてコメントを申し上げたところですが、それに続いて 17 ページのところ、NTP のラットの 2 年間試験における腎臓への影響に基づく LOAEL $1.9 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/日ということで、ここでは種差 10、個体差 10、LOAEL だからということで 10 として、同じような TDI ということになっています。

今、私の計算方法から行きますと、多分数値は変わるということになりまして、この 1.

9 mg/kg 体重/日の値とは合わなくなるわけですが、実際にこのデータを見てみますと、これは発がん性試験ですので、最大耐量とその半分の用量での2ドーズの試験をしております。したがって、どちらのドーズでも、その影響が表れるような用量で長く試験をしている。したがって、下の方のドーズがLOAELになるのは、言ってみれば当たり前のことで、そのところで腎臓への影響がどの程度出ているのかというところで、そのLOAELを例えばファクター10を使って計算できるであろうと。しかしながら、ここのデータを見ますと、腎臓への影響は実は高用量群とほとんど同じような影響が出ているので、こういう形でここに記載をするのは不自然ではないかと思えます。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。事務局の方から何かありますか。

○関谷課長補佐 今の点については御議論いただければとは思うのですが、今、御指摘のあったのは8ページの発がん性試験のところ、表11にあります水銀として1.9 mg/kg 体重/日を投与しているものの毒性影響がかなり大きいものが出ているので、17ページの一番上のところに事務局案として書いてある言葉が不適切だという御指摘だと思います。

そこについても、まず先ほどの0.23 mg/kg 体重/日というNOAELを採用して、ラットの26週間の試験を採用することについて、7ページの表8のところ、案では0.23 mg/kg 体重/日としておりますが、もし0.46 mg/kg 体重/日ということでありますと、更に少し高くなりますけれども、一方で先ほどの発がん性試験の1.9 mg/kg 体重/日というLOAELがありますので、もしそちらを根拠にすべきというようなこともあるのかなと思えますので、そこを御審議いただければと思います。

○千葉座長 この資料1の「食品健康影響評価結果一覧」の無機水銀は、NOAELが0.23 mg/kg 体重/日であるのか、評価書の7ページの表8からもう一つ上のドーズにしてもいいのではないかと。ただし、不確実係数が資料1では100になっておりますけれども、長谷川先生はこれを300くらいという御意見ですね。その辺はいかがでしょう。

1.9 mg/kg 体重/日ということはまずないと思いますが、0.23 mg/kg 体重/日にしておくべきか、その1つ上の水銀として0.46 mg/kg 体重/日を取ってもいいのではないかと、その辺の御意見をお願いいたします。

○渋谷専門委員 私も長谷川専門委員と同じように、ラットの1年間慢毒ではないんですけれども、一応26～27週の亜急性毒性試験の結果で、形態学的な腎症が明らかに表れている用量を影響ととって、水銀として0.46 mg/kg 体重/日をNOAELという形でよいと思います。

○千葉座長 不確実係数の方はどうでしょうか。

○渋谷専門委員 10を使う必要はないかなと。

○千葉座長 するとルート10くらいということで3。他にはいかがでしょうか。

○前川専門委員 私も形態的にはっきり出る量を使うべきだろうと。

○千葉座長 では、NOAEL を 0.46 mg/kg 体重/日として、不確実係数を 300 というこ
よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 では、水銀に関してはそれで進めていただくということで、評価書の書きぶ
りは少し変わりますけれども、水銀に関しては今度の幹事会にかけられるというところ
でしょうか。

○関谷課長補佐 先ほどの発がん性試験の LOAEL 1.9 mg/kg 体重/日の方は、もう削除して
しまえば、それで大丈夫ということですね。わかりました。

○千葉座長 ありがとうございます。

それでは、その次にもう一つ残っております、シアンについて進みたいと思います。事
務局からシアンの概要の説明をお願いいたします。

○右京評価専門官 それでは、資料 4 のシアンの評価書(案)を御覧ください。19 ページ
の 4 行目から「Ⅲ. 食品健康影響評価」として、まとめてございます。

「シアンの急性毒性は高く、ヒトにおけるシアンの経口による急性症状としては、呼吸
困難、消化器障害、脈薄弱、神経障害等が認められる。慢性曝露としては、シアン配糖体
を含むキャッサバの摂取が知られており、神経障害が報告されている。

シアンの発がん性については報告されておらず、遺伝毒性も調べられた範囲では陰性で
あった。

以上のことから、シアンは耐容一日摂取量(TDI)を設定することが適当であると判断し
た。

各種の毒性試験において、最も低い用量で影響が認められた指標は、ブタの 24 週間の強
制経口投与試験で得られた LOAEL 0.4 mg/kg 体重/日であった。しかし、この試験では、一
群あたりの動物数も 3 匹(雌雄を含めて)しか使用していないうえに、用量毎に不均等な
雌雄の動物数を使用している他、使用した統計手法が不明ないし不適切であるなど、TDI
設定の根拠とするのは不適當であると考えられた。

そこで、ラットを用いた 13 週間の飲水投与試験における雄の精巣上体及び精巣の絶対重
量の低下、精子細胞頭数の減少を基に、NOAEL を 4.5 mg/kg 体重/日と判断した。この NOA
EL を、種差 10、個体差 10、亜急性試験及び生殖への影響を考慮 10 の不確実係数 1,000 で
除し、TDI は 4.5 μg/kg 体重/日と設定した。

上記の TDI 設定の根拠とした NOAEL 4.5mg/kg 体重/日より低い用量で影響が認められた報
告(ラット 90 日間経口投与試験、ラット 3 ヶ月間経口投与試験、ラット妊娠期間投与試験、
ハムスター発生毒性試験、イヌ 14 週間亜急性及び生殖毒性試験)もあるが、投与したシ
アン化合物が、シアン化銅、シアン化カリウム銀、シアン化カリウム、キャッサバ飼料等
であり、シアン以外の影響が考えられるため、TDI 設定の根拠とするのは不適當と判断した。

上記の論点を踏まえ、シアンの TDI をシアンイオンとして 4.5 μg/kg 体重/日と設定した
とまとめております。

以上が、評価書（案）の概要になります。

○千葉座長 ありがとうございます。ただいま概要を説明していただきましたが、御意見なり御質問なり、いかがでしょうか。

○長谷川専門委員 意見があります。今の評価書の書きぶりのところで、19ページの最初の3行目の部分ですが、ここで特に最後の方の慢性曝露として、神経障害が報告されているというような記載があります。そういう報告もあるということに基づいてされていると思われま。それを考えますと、それに関係したパブリケーションというか研究報告については、やはり注目して評価しなければならないと私は思います。

そうしますと、7ページに3か月間の亜急性毒性試験がございます。この2つ目の「血糖グルコース」から始まっているところのカラムの下から3～4行目に、神経系への影響を示唆するような記載があり、かつすべての群で認められ、用量依存的であったというような記載があります。

こういうことを考えますと、この試験での一番下の用量は、シアンイオンとしては0.06 mg/kg 体重/日になりますので、ここの記載がこのままぼんと置かれている状態で、神経系への影響は無視するというには問題が起きるのではないかと。その辺を病理の先生から御意見をいただきたいと思えます。

○千葉座長 渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 修正案を送るのを忘れておりました、7ページの文献ですけれども、文献を見ますと具体的なデータが全然載っていないんです。実際に神経病理学的な変化が表れたとしか書いていなくて、実際のデータが伴っておりません。ですから、どういうデータなのかという内容が全然つかめないんです。

○千葉座長 この後ろの方に付いているレファレンスナンバー33ですか。ありがとうございます。

○渋谷専門委員 ですから、この文献から何かを評価するのは、ちょっと厳しいのかなと思います。

○長谷川専門委員 では、記載の部分にそういう趣旨の中身を記載していただければいいかと思えます。

○千葉座長 そうでなかったら、具体的でない文献は引用しなくて、削除してしまってもいいのではないですか。やはり入れておきますか。

○渋谷専門委員 その神経病理学的な変化の記載が全くないんです。他のデータはあるわけですから、この神経病理学的な変化に関しては、すべて削除でいいと思います。

○千葉座長 どうぞ。

○広瀬専門委員 この神経症状が出たのは、強制経口投与が多いんです。飲水投与の場合はブタの試験もそうですけれども、強制経口の場合は結構、致死量に近いぐらいのシアンを一気に加えて、飲水の場合はかなり濃度が薄くなっているんで、濃度にこだわるようですけれども、そういうファクターもあります。

急性影響でも多分こういうときには神経症状は出てくるので、特に削除する必要はなく、それはそれとして採用して、文献の信頼性と投与方法等で採用しなかったということではないのでしょうか。

○千葉座長 ありがとうございます。飲水投与だと動物の方が飲まなくなるけれども、強制経口投与だとそうはいかないので、作用が劇的に表れるんだと思いますが、そういうことがわかるように書いていただくということでもよろしいですか。

他にはいかがでしょうか。

○長谷川専門委員 もう一点ですが、12～13 ページにかけての記載で、精子形成への影響ということで、シアンイオンとして LOAEL が 1.04 mg/kg 体重/日という記載がございます。ここの部分も今回採用しようとしている NOAEL 4.5 mg/kg 体重/日より低い値で、しかも LOAEL ということですので、これもこのままの状態を残しておくのは不自然だと思います。

キャッサバは全部採用しないということですか。

○千葉座長 そのものだけではなくて、一緒に含まれているものの影響があるからということでした。

○長谷川専門委員 済みません。そういうふうに読めるような書きぶりに。

○広瀬専門委員 最後の方に書いてあります。

○千葉座長 では、最後ではなくて、キャッサバ摂取の影響というのが 15 ページにありまして、確かに共存物質の影響がかなり問題になるんですね。

○長谷川専門委員 一応わかりましたけれども、中にキャッサバのことがすごくたくさん書いてあります。それをまともに読みにいくと、どうしてもそれが頭に残ってしまいますので、その辺は配慮をしていただいた方がいいかと思います。

○千葉座長 御指摘をありがとうございます。他にはいかがでしょうか。よろしいですか。

そうすると NOAEL の値は 4.5 mg/kg 体重/日ということでもよろしいでしょうか。ヒトへの発がんもなしで、遺伝毒性もないと考えられるということですか。

○廣瀬委員 先ほどの 7 ページの「d. 3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）」で、私は文献を全然読んでいないのでわからないんですけども、少なくとも年号で言うと 2002 年ですから割と新しいし、NOAEL が一番低いということですので、先ほど具体的なデータがないので不採用の方向だというような話だったので、本当にそれで無視していいのかどうか、少し心配なんです。

ここの記載の中には、海馬の神経細胞の消失とか具体的な記載が多少ともありますので、本当に無視していいのか、もう一回検討してほしいんですけども、大丈夫ですか。

○渋谷専門委員 そのデータがまるっきりなくて、結果記載にこの記載があるんです。

○廣瀬委員 その結果として、海馬の神経細胞が高用量で著しく認められたということで、実際にそれがどの程度だというのはわからないわけですか。

○渋谷専門委員 発生頻度データもございませんし、実際に写真の提示もない状況です。

○廣瀬委員 これはどういう論文ですか。ページ数としては一応4ページくらいあるんですね。

○千葉座長 この『Journal ecotoxicology and environmental safety』は、割に出回っている本ですか。あまり聞いたことがないですね。

○廣瀬委員 実際に具体的なデータが本当はないのなら、仕方がないと言えないと思います。

○関谷課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。先ほどのお話と関連するんですが、評価書の19ページの24行目以降に、TDIを設定する今回の4.5 mg/kg体重/日より低い用量での影響の報告がありますということで書かせていただいています、20ページに移りまされども、それが投与したシアン化合物がシアン化銅、シアン化カリウム銀、シアン化カリウム、キャッサバ飼料等である場合には不相当と判断したと書かせていただいているんですが、これもあるのというような感じでよろしいでしょうか。先ほどの3か月のラットはシアン化カリウムの投与ですけれども。

○千葉座長 シアン化カリウムは何ページですか。

○関谷課長補佐 今、御議論をいただいていた7ページの「d. 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）」はシアン化カリウムの投与で、19ページから20ページにかけての文言自体の妥当性はどうかかなと思ひまして、ここにシアン化カリウムだと不相当と書いてあれば、もうそこで否定してしまっているのかなとも思っています。

○廣瀬委員 カリウムを否定する理由は何もないのではないですか。ナトリウムは評価すべきデータの中に入っているわけですね。

○関谷課長補佐 根拠としている4.5 mg/kg体重/日もナトリウム試験です。

○廣瀬委員 ナトリウム、カリウムも結局、水の中に入るとシアンになるんですね。

○安藤専門委員 今の問題は、さっきから私も何かおかしいなと思ひまして、シアン化ナトリウムとシアン化カリウムは同じと考えていいです。つまり塩基性度云々からすると、すぐにシアンイオンとなる。つまり毒性としては全くシアンイオンの働きを考えると考えていい。

シアン化カリウム銀というのは多分錯体をつくっているんだろうと思います。それは先ほどクロムのときに鉄で還元するとありましたね。実はシアンもそういうものがある場合はどうやって環境中で解毒させるかというのと、鉄をまくんです。そうすると、鉄錯体になる。同じようにFeのCNの化合物になるのですが、これは毒性はさほど大きくないということになります。

したがって、シアン化カリウム銀、シアン化銅がどのくらいになるかは、私にもわかりません。それはここでの毒性の評価からは外していいかもしれない。だけれども、シアン化カリウムはまさにシアン化ナトリウムと同じことですから、これは入れなければいけない。こういうふうに思ひます。

○千葉座長 廣瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 私もシアン化カリウムを外すのは不適當で、多分結果としてシアン化カリウムの経口投与の実験が多かったので、強制経口投与は別に評価したという方がいいのではないかと思います。飲水投与を中心にやると。

○千葉座長 ありがとうございます。他にはいかがでしょうか。

○小泉委員長 今、言われたことを根拠にしますと、シアン化ナトリウムをシアンイオンとして見るのであれば、9ページの先ほどから問題になっている14週間のイヌの亜急性試験では、キャッサバ群及びシアン化ナトリウム投与群においてLOAELが1.04 mg/kg 体重/日で異常所見が見られて、LOAELは1.04 mg/kg 体重/日ということは、いわゆるシアン化ナトリウム投与では1.04 mg/kg 体重/日がLOAELだと言っています。ADIの設定根拠の文献をもう少し検討し直した方がいいかもしれないと思います。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 これはATSDRではLOAELと取っていますけれども、WHOとかでは多分取っていないと思います。この論文の数値データは文章で出てきただけだったと思いますので、信頼性的にもキャッサバ群ではなくて、シアン化ナトリウム群の影響というものは、少なくとも判定に使用はできないと私は思っています。

○小泉委員長 9ページの9行目に「シアン化ナトリウム群において、血清アルブミンの低下、タンパク尿の増加が認められた」という所見が出ていると書いてありますが。

○千葉座長 さっきの広瀬先生の説明は、この参考文献の3がATSDRのものです。文章で書いてあって、WHOなどが採用していないのではないかという。でも、ちゃんと1.04 mg/kg 体重/日というのは出ていますね。

○小泉委員長 いわゆる農薬関係、農薬専門調査会では評価書評価の場合、本来ならば、ちゃんとしたデータを見てADIとかTDIを決めるのが普通だと思うんですけども、要するにデータのない評価で行っている場合も結構あるんです。丁寧に所見が書かれているものについては、無視するよりは参考データとしてでも書いておいた方がいいかなと。

○千葉座長 いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 13ページのイヌの試験の方にも同じ参照20の試験で、表13の方で1.04 mg/kg 体重/日がLOAELで、こちらは生殖の方で見えてまして、ここに記載されている精子形成サイクルの減衰とかが見られてはいます。

○千葉座長 同じ論文ですね。そうすると今、事務局案ではNOAELが4.5 mg/kg 体重/日になっていますが、あるいはLOAELとして1.04 mg/kg 体重/日を取ってもいいのではないかと思います。その辺はいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 今、文献を再度確認しましたら、データがちゃんとあります。精子の形成サイクルの異常のデータがありますので、これがLOAELであると思います。

○千葉座長 それでは、LOAEL 1.04 mg/kg 体重/日を採用して、NOAEL 4.5 mg/kg 体重/日と入れ替えますか。どうしますか。

○渋谷専門委員 それでよろしいと思います。

○千葉座長 では、入れ替えるということで、事務局の方はよろしいですか。

○関谷課長補佐 そうしましたら根拠をこの LOAEL にして、あとは不確実係数をどうするかということにもなると思うんですが、そこはいかがでしょうか。

○千葉座長 もう既に 1,000 になっているんですね。その辺はもう一度オリジナルを当たっていただいて、不確実係数はどうするか。10,000 は行き過ぎだと思いますので、妥当な理由を付けていただいて、1,000 でいいのではないかと思いますけれども、事務局の方にその辺はお願いいたします。

○関谷課長補佐 そうしましたら、御相談をさせていただいて、LOAEL を取ってどういう形に不確実係数等を整理するかを御相談させていただいて、評価書を修正したいと思いません。

○千葉座長 どうもありがとうございました。六価クロムはまだ宿題が残っていますが、水銀、シアンと検討させていただきました。事務局の方で修正をよろしくお願いいたします。今日の議題の（１）はそれでいいでしょうか。

「（２）その他」とありますけれども、ベンチマークドーズの説明が 1 つありましたね。それを事務局の方からお願いいたします。

○右京評価専門官 それでは、資料 5 を御覧ください。前回の部会で御審議いただいたベンチマークドーズアプローチを用いた評価について、去る 6 月 11 日に開催された幹事会で御審議いただいたところ、内容に関しては問題ないが、表現等をもう少しわかりやすく工夫するよという御指摘をいただきました。そこで事務局の方で若干修正いたしましたので、先生方に御確認をいただきたいと思えます。資料 5 を読ませさせていただきます。

「従来、清涼飲料水に係る化学物質の安全性評価においては、動物実験データによる NOAEL または LOAEL が得られる場合には、これらの毒性指標値を用いて TDI の設定を行ってきた。一方、LOAEL のみが得られる場合には、LOAEL を用いるか、あるいは海外で既に計算されている BMD が存在する場合には、それを用いて TDI の設定を行ってきた」としております。

そこで BMD アプローチまたはベンチマーク法の解説を真ん中辺りにしております。

31 行目「これらのことから、清涼飲料水に係る化学物質の評価においては、用量依存性からみて、従来の NOAEL や LOAEL から得られた TDI が明らかに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、適切と判断することが難しい場合には、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」とまとめております。

また、別紙として、次のページにベンチマークドーズ法の概略図を付けております。

以上です。

○千葉座長 ありがとうございます。何か御質問、コメントはありますか。よろしいですか。

では、ベンチマークドーズの説明はこれでいいとしまして、1つ確認しておきますが、今日検討した3物質のうち、シアンと無機水銀は事務局修正で個人的に御意見などをいただいて、幹事会にかけるという方向で、六価クロムはもう一度こういう会を持つか、あるいはもう少し検討した後に幹事会にかけるという方向でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○千葉座長 それでしたら、今日の予定は終わりました、事務局の方から何かございますでしょうか。

○右京評価専門官 特にございませんが、次回の会合については、改めて日程調整をさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○千葉座長 御協力をどうもありがとうございました。今日はこれでおしまいにいたします。