

# 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9回） 議事録

1. 日時 平成22年12月16日（木） 16:03～18:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 清涼飲料水中の化学物質（ホウ素、ニッケル、ウラン、硝酸性窒素・亜硝酸性窒素）の規格基準改正に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

長谷川座長、太田専門委員、熊谷専門委員、圓藤専門委員

安藤専門委員、青木専門委員、熊谷専門委員、広瀬専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、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、坂本評価課長、前田評価調整官、林課長補佐

右京専門官、今治係長、熊田係員、石神技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料1-1 清涼飲料水評価書（案） ホウ素

資料1-2 ホウ素の食品健康影響評価における不確実係数

資料2 清涼飲料水評価書（案） ニッケル

資料3 清涼飲料水評価書（案） 硝酸性窒素・亜硝酸性窒素

資料4 清涼飲料水評価書（案） ウラン

参考 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き  
(清涼飲料水を対象)

## 6. 議事内容

○長谷川座長 それでは、本日は少々遅くなりましたけれども、ただいまより第9回の「化学物質・汚染物質専門調査会 清涼飲料水部会」を開催したいと思います。

本日は、部会メンバーの専門委員9名のうち、8名に御出席いただいております。

また、中室専門委員は、都合により御欠席でございます。

食品安全委員会からは小泉委員長を始めといたしまして、見上委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員に御出席をいただいております。

お忙しい中、御出席を賜わりまして、どうもありがとうございます。

本日の議事は、議事次第にございますように、1番といたしまして、清涼飲料水中の化学物質（ホウ素、ニッケル、ウラン、硝酸性窒素・亜硝酸性窒素）の規格基準改正に係る食品健康影響評価についてでございます。

2は、その他となっております。

それでは、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。

○林課長補佐 資料の確認の前に、本日は、前の親委員会が延びた関係で開始時刻が遅くなりまして、大変申し訳ございませんでした。

それでは、お手元に配付してございます資料の確認をお願いいたします。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料1-1といたしまして「清涼飲料水評価書（案）ホウ素」。

資料1-2といたしまして「ホウ素の食品健康影響評価における不確実係数：UFの分割適用の試算と解説」。

資料2といたしまして「清涼飲料水評価書（案）ニッケル」。

資料3といたしまして「清涼飲料水評価書（案）硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素 亜硝酸性窒素」。

資料4といたしまして「清涼飲料水評価書（案）ウラン」。

参考資料といたしまして「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）」を配付してございます。

なお、机上配付資料といたしまして、A4のホチキスどめの少し厚いものでございますけ

れども、平成 19 年度から 21 年度に、当部会の長谷川座長を主任研究者として実施されております食品健康影響評価技術研究毒性データの確実性とヒトへの外挿法に関する研究の研究成果報告書をお配りしております。

本報告書は、大部にわたるため、傍聴者の方には配付しておりませんが、本報告書につきましては、既に食品安全委員会のホームページに掲載されているものでございます。

また、各物質の参考文献につきましても、物質ごとに机上の青いファイルにとじて置かせていただいております。

資料は以上でございます。資料の不足等があればお知らせください。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。配付資料の不足はございませんでしょうか。

それでは、審議に入ります。議題の（１）清涼飲料水中の化学物質の規格基準改正につきましては、全部で４物質ございますが、効率的な審議を行うために、最初にホウ素、次にニッケル、それから硝酸性窒素・亜硝酸性窒素、最後にウランの順に進めてまいりたいと思います。

では、まず、最初にホウ素につきまして、事務局から説明をお願いいたします。

○林課長補佐 ホウ素につきましては、前回 10 月 25 日の清涼飲料水部会におきまして、評価書（案）を提示し、事務局から評価書（案）の概要説明をさせていただいたところでございます。

そこで、不確実係数の分割の適用につきまして、次回ディスカッションをし、どういう方向で行うのか検討するとされたものでございます。

本日の資料 1-1 の 34 ページを御覧いただければと思いますけれども、食品健康影響評価のところに、30 行目以降に不確実係数についての記載がございます。

前回は、案の 1 と案の 2 をお示しただけでございましたけれども、本日は、案の 3 という形で 35 ページの方に追加させていただいております。

簡単に評価書（案）の概要の説明をさせていただきますけれども、34 ページを御覧いただければと思いますが、ホウ素による影響につきましては、生殖発生に係るものが報告されております。

発がん性につきましては、発がん性を支持する証拠はございませんで、また、遺伝毒性につきましても、遺伝毒性はないものと考えられているところでございます。

以上のことからホウ素のリスク評価においては TDI を設定することが適切であるとして、21 行目に記載がございます、ラットの妊娠 0～20 日の混餌投与試験におけます胎児

の体重減少及び胎児の骨格奇形を基に、NOAEL 9.6 ということで、こちらの NOAEL を TDI 算出の根拠ということで挙げさせていただいております。

その下の不確実係数につきましては、まず、案の 1 でございますけれども、これは通常食品安全委員会で用いている方法でございまして、種差 10、個体差 10、合わせて不確実係数 100 を適用するというものが案の 1 でございます。

案の 2 と案の 3 につきましては、不確実係数を分割した場合ということで案を示させていただいております。

ホウ素につきましては、ホウ素は体内で代謝されない物質であること、また、尿から速やかに排泄される物質であることから、不確実係数分割の適用を検討するためのデータがそろっており、トキシコキネティクスデータを適用できるのではないかとということで、現在、国際機関におきましては、WHO や EPA などにおきまして、ホウ素につきましては、不確実係数の分割を行って不確実係数を算出しているというところもございまして。そのため、本日の資料におきましても、案の 2 と案の 3 という形でお示しさせていただいているところでございます。

案の 2 につきましては、36 行目からでございますけれども、これは個体差のみを不確実係数を分割した場合でございまして、こちらは WHO で算出しております方法を参考にしたものでございます。

こちらにつきましては、個体差のトキシコキネティクスに関するデータを適用いたしまして、どのようなデータを用いたかと申しますと、妊婦の糸球体濾過速度に関するデータを採用しているところでございます。こういった値を用いて算出いたしましたところ、35 ページの 2 行目でございますように、個体差のトキシコキネティクスについては 1.8 となった。トキシコダイナミクスに関する個体差のデフォルト値が 3.2 とされておりますので、これに合わせると、不確実係数は  $1.8 \times 3.2$  で 5.76 なんですけれども、丸めると 6 となる。

したがって、種差に関する不確実係数 10 と、個体差に関する不確実係数 6 を適用して、不確実係数 60 とする案でございます。

また、案の 3 につきましては、種差、個体差それぞれにつきましてトキシコキネティクスのデータを用いて不確実係数を算出しているものでございます。

この案の 3 につきましては、ベースとしては WHO のものを参考にしておりますけれども、種差の分割につきましては、EPA を参照しております。

この 14 行目の 3.3 という数字がトキシコキネティクスの不確実係数の値になるんですけれども、この 3.3 と申しますのが、資料 1 - 2 にございます、1 ページ目の四角に囲っ

てございます値、3.3 から引っ張っているところでございます。

なお、資料1-2につきましては、説明が前後して申し訳ないんですけども、座長の長谷川先生の方から、本日の審議の際の参考にということで作成していただいたものでございますので、後ほど、この資料1-2につきましては、長谷川座長の方から御説明いただけるものとなっております。

元の資料1-1に戻りますけれども、このトキシコキネティクスの不確実係数3.3とトキシコダイナミクスのデフォルト値2.5を用いて種差の不確実係数が8.25となる。

個体差の方の不確実係数につきましては、案の2と同様に算出して、不確実係数が5.76となる。そこで、この種差に関する不確実係数8.25と個体差に関する不確実係数5.76を適用して、不確実係数は50と算出されるというものでございます。

以上、本日の不確実係数についての御審議をいただきたいと思っておりますけれども、それに当たりまして、長谷川座長の方から資料1-2の説明の方をしていただけると幸いに存じます。よろしくお願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。今回のホウ素の評価につきまして、当初から事務局の方で不確実係数を分割する方法を案という形で評価書の中に記載しておりました。

この記載をしていた理由としては、WHOのガイドライン、これは1998年に出たものと思いますが、そのときのガイドラインとして不確実係数を分割するという方法を実際に適用してやっているという事実がございます。ということで、適用案として掲載をされていたわけです。

ただ、いきなりそれをぱっと見ても、中身がなかなか一般的にはわからないというふうに思いまして、前回、一応紹介だけと、今回、それについてもう少し私の方で情報を調べて、もう少しわかりやすくなったかどうかちょっとわからないんですが、紹介をするという形を取らせていただきました。

その方法といたしまして、目の前にありますホウ素の文献集の中の3つ目くらいか、4つ目くらいなんですけれども、EPAのトキシコロジカルレビューというものが中に入っております。

そこで、この分割の中身について相当細かく説明をしておりますので、その中に、実際のどのデータを使って、どうなったかということが計算方法も含めて記載をしております。そこで、それを取り出して整理したものが1-2でございます。

1-2を説明いたします前に、1-2の最後のページ、6ページを見ていただきたいと

思います。

最後のページに2つスキームのようなものがございしますが、上の方を見てください。上の方は、通常用いています種差と個体差の不確実係数 100 についての説明でございしますが、この不確実係数 100 は御存じのように、左側が種差、動物からヒトへということで種差、右側が一般的に言うと、個体差に相当する 10、このように  $10 \times 10$  というふうに分けていますけれども、これを更にそれぞれの 10 をトキシコキネティクス、ここでは PK と書いてありますから、ファーマコの P になっているんですけれども、キネティクスの左側のものと、右側の D、ダイナミクスという毒性で言えば、毒性強度に相当するかなと思いますけれども、この2つに分割することができる。

どのように分割するかということで、種差に関しては 60 対 40、それから個体差については 50 対 50 というふうに分割をしましょうと。

それで、かけ合わせたときに 10 にするためには、左側の方が  $4 \times 2.5$ 、右側が  $3.2 \times 3.2$  と、こんなように分割することができるという案を 1991 年にイギリスの Andrew Renwick という人が提唱いたしまして、1994 年の IPCS、WHO の会議で実際に本になっておりますけれども、合意を得たということで、こういう形で分割すると。

これは何のためにこういうことをするかというと、キネティクスあるいはダイナミクス、体内動態と毒性の強度に関する情報が、もし、得られている場合には、それをなるべくこのような評価の中で活用していこうと、よりサイエンティフィックにやりましょうという合意の下にこういうことが行われたということでございます。

実は、それが具体的に使われたのが、先ほどちょっとお話ししました 1998 年の WHO のホウ素での適用でございします。

ここで、最初に 1 - 2 で説明をさせていただきますのは、細かく書いてありました EPA のトキシコロジカルレビューについての御説明をさせていただきたいと思います。

1 ページの 1. WHO の分割法に最大限の TK データを取り入れた試算ということでございますが、まず、実験動物からヒトへの外挿 10、これがただいま申し上げましたように、TK と TD を 60 対 40 に分割するということにしますと、デフォルト値というふうに呼びますけれども、 $4 \times 2.5$  というふうになります。

ここでは、ダイナミクスの方のデータというのは、実はないということで、TK のデータだけ、4 に対してホウ素のクリアランスの違いを実データで置き換えるということを試みた結果、結果として、最初の四角に囲ってあります最後の 3.3 という数字が出て 4 を 3.3 に置き換えるというのが 1 つのやり方でございます。

その計算式は、そこに書いてあるもので、何を使っているかというところ、クリアランスの値と、それから体重を主に使っています。

それで、実験動物の方はといいますと、その1ページの真ん中に書いてありますテーブルの5でございますが、これは妊娠ラットの、実際にはドーズを0.3から30まで振った場合のホウ素のクリアランスの値を使うということで、上の一番左側の **Pregnant** のところを見ていただきますと、一応、ここから引っ張り出してきているのは、1 mL/min という数字でございます。

次の2ページに移っていただきまして、今度は、一方のヒトの方のデータでございますが、これはテーブルの6というところに書いてあるものでございます。

サブジェクトの1番から15番までで、平均体重67.6ということですが、一番右側のクリアランスの数値はここで出しています平均値66.1という数字が出てまいります。

この66.1と、それから平均体重の67.6、それから前の方の、今のヒトのデータは、妊婦さんのデータでございます。それから、実験動物の方も妊娠ラットということで、この2つのデータから、これは情報ということになるんでしょうけれども、計算を、1ページ戻りまして3.3という数字が出てくるということでございます。これが、1つの種差のケースでございます。

ヒトのばらつきにつきましては、先ほど御説明いたしましたように、TK、TDが50対50に分割されるということで、実際には3.2と3.2、片方のやはりダイナミクスの方はデータがないということで、キネティクスのデータだけを使うということでございます。

ところが、実際には、どういうものを使っているかというところ、妊婦さんの糸球体濾過速度のデータを用いております。

ホウ素の特徴といたしまして、ホウ素化合物は、体内では代謝を受けない。ホウ素はヒトも動物も経口摂取で容易に吸収され、その90%以上が短時間で排泄される。

そういうようなホウ素の特徴的なものを考えたときに、この腎糸球体の濾過速度を指標にすることによって、そのばらつきを見ることができると判断をされているところでございます。

一方、前のページのところで、妊婦さんのホウ素の直接的なデータがあるわけですが、けれども、このデータに関しましては、これはヒトのばらつきを評価するために計画した試験ではなく、かつ検体数が少ないということで、やはりこのデータを使うわけにはいかないというような判断をされているところでございます。

そこで、このEPAでは、3ページの下から数行目のところにあります平均的な糸球体濾

過値を 3 SD で割るという計算をしております。

その基のデータは、次の 4 ページにございます。4 ページには、実は、3 つの %パブリケーションのデータをとりまとめて計算を EPA ではやっております。そこでは平均値の濾過率が 161.5、それから 3 SD を引いたものが 85.8、最終的な計算値の平均値が 1.93 ということをごさいますて、4 ページの真ん中の赤枠で囲いました最終的な計算を、1.93 は 2 ということで計算をしましょうということになっています。

前の方の種差 8.25 と、ここの  $2 \times 3.2$  の 6.4 を乗した 52.8 というばらつき等をかけ合わせた数値、これを丸めまして 53 というように EPA のやり方によりますと、こういう計算になります。

これが実際の試算というか、計算をしたものでございますが、ここで言う 2 番目というのは、WHO が水道水のガイドラインとして用いたときの評価方法を同じように記載したものです。

WHO の水道水の評価の場合には、実は、種差に関するデータは十分ではないという判断で推してございますて、種差に関する UF は 10 をそのまま使っております。それで、ばらつきに関するデータの方のみ、今、申し上げましたようなホウ素のクリアランスを妊婦の糸球体濾過のデータを用いまして計算をしています。

ところが、ちょっと違うところは、WHO では、先ほど 3 SD を引いておりますが、ここでは 2 SD を引いて、しかも濾過率のデータそのものが別のドーソンさんの方の 1998 年のデータを用いて計算して、結果として 1.8 という数値を導いております。

そういうことから、前半の方の種差は 10、それから個体差の方が 3.2 の代わりに 1.8 を用いまして、全部をかけ合わせて 57.6 ということになって、それを丸めて 60 というような計算の仕方をしている。これが 1 つ、私が行いました試算でございます。

それとともに、次の 5 ページでございますが、一応参考資料として 2 つほど載せておきました。

1 つの方は、実は、先ほど少し紹介がありました食品安全委員会の研究班で新規の UF あるいは分割法の提案をさせていただきましたので、ここでは詳しくは述べませんが、そこで同様の形で代入をして計算をすると、計算値としては 48 になりましたということでございます。

参考資料の 2 の方、これはアメリカの IRIS の評価という形で、しっかり記載されているものでございます。ここでの違いは、IRIS では実際に TK : TD の分割を種差も個体差もどちらも 50 対 50 というふうに使っておりますので、しかも 3.2 ではなくて、 $3.16 \times 3.16$

のかけ合わせにしています。

そういうことから最後のところでございますが、数値としては、65.9 で最終的には 66 という数値になっているところがございます。いずれにしても、このような計算法で大体 50 から 66 くらいの数値になっているような状況でございます。これが一応計算法でございまして、使ったデータも一部示させていただきました。

こういうやり方でやっているわけでございますが、これが実際に EPA と WHO では一部使われているというところがございます。これを日本のここで評価をするときに、使うのに適切かどうかということを含めて、この評価書について各委員の先生には御意見を賜りたいと思います。

では、よろしく申し上げます。御意見はございますか。

どうぞ。

○小泉委員長 よくわからないので教えていただきたいんですけども、1 点は、突然こういう考え方が出てきて、食品安全委員会でこれを使うかどうかについては、かなりいろんな検討をして、ほかの専門調査会でも、やはり検討して、普遍的に納得のいく状態で使った方がいいのではないかと、1 つ思いました。

中身のことにちょっとお聞きしたいんですが、TK と TD を 60 対 40 にした理由というのは、何なのかということ。

もう一点、妊婦さんの GFR で出しておりますが、これは恐らく外国の人ですね。実はメチル水銀のときの評価で、外国の人の体重は、妊婦の体重 65kg で、日本では 60kg にしているんです。恐らく平均値はそうだと思います。そうすると、GFR 量もかなり違ってくるので、日本人を評価するのであれば、日本人のデータを基に評価する必要があるのではないかなと思います。

いろいろと考え方が EPA とか WHO で違うのであれば、それはどこでどういうふうにして、なぜ違うのかということをしつかりと検討する必要があるのではないかと思います。

○長谷川座長 今の 60 対 40 の理由を、どうしてかということでございますが、これは非常に難しい問題でございまして、実は私も Renwick のレビューを読んでも必ずしもはっきりわかりません。ただ、結果としては、IPCS の委員会で合意を得ているというところまでしかわからないと。

もし、広瀬委員、御存じだったら、御発言をしていただきたいと思います。

○広瀬専門委員 今の 60 対 40 については、今は記憶にないんですけども、Renwick が体内動態についてのファクターをいろいろ集めて、その分布を取ったときに 6 と 4 で分け

るのがいいという論文が、たしか1つか2つなんですけれどもあるんです。多分それが根拠で、それに沿って IPCS の委員会がそれを合意されて、多分この割合は 2005 年に Chemical-Specific Adjustment Factors という文書も出していますが、これも基本的にこの分割案をもう少し詳しくしたという文書で、それがずっと踏襲されてきているところです。ですから、WHO、IPCS の中では、この分割は一応スタンダードなものとして受け入れられてはいます。

○長谷川座長 USEPA がなぜフィフティフィフティかというのは、実は私は全く中身は聞いていません。実は、今回、EPA の資料は、私じっくり読んだのは初めてでして、今まで大体 WHO だけでほとんど来ていましたので。ただ、TK のデータがある場合は、なるべく活用しようというのは、今も相当世界的な方向性でございます。先生がおっしゃられた日本人の妊婦さんのデータでないと使えませんということに近いかなと思われるんですが。

○小泉委員長 それを参考にした方が、日本人の評価としては妥当ではないかなと思うわけですね。

○長谷川座長 もちろん、私が最初に申し上げましたように、これは EPA のトキシコロジカルプロファイルをまとめたものでございます。日本人のデータを集めることができるかどうかというのは、実は、ちょっと今、答えられるだけのものは持っておりません。もちろん、先生がおっしゃられたように、もし、それが適切にそれなりの量が集まれば、それはその方がベターだと思います。

○小泉委員長 ただ、案3のところには、もうすべて144として計算されているものから、ちょっとお聞きしたんです。

○長谷川座長 今の144というのは、文献からの数値として使っていますので、数値がないと計算はできませんので、当然そういうふうにはここでは記載をしているところがございます。

私としましては、計算方法とか、基のデータがどこからどんなふうに来ているかということをお示ししないと、まず、これがどんなものなのかということ、皆さんに理解していただけないと。それをある程度は理解しないと、この適正とか、そういうものについても考えることすらできないでしょうということで、少し細かいのをお示しさせていただいたということでございます。

今の段階で、多分国際的にも使われている部分はほんの一部で、これからもっと広がっていくことは想定していると思いますけれども、まだ、ほんの一部しか具体的に使われて

いないと。

私の感じでは、例えばダイオキシンとか、PFOS というように、半減期がヒトの場合は非常に長いものがございます。だから、そういうものを評価するときに、やはりこういう TK のところでうまく入れていくということを、実態としては、一部やられているんですけども、そういう面ではある程度進行していると考えています。

ただ、食品添加物であるとか、農薬とか、そういう部分ではちょっと想定はしていないんだらうなと思います。

○広瀬専門委員 多分ほかの分野との違い、農薬も、添加物の古いのは違いますけれども、農薬の場合は、たくさんデータはあるんですけども、逆に種差を示すデータというのはなく、汚染物質とかの方は、慢性のデータはないんですけども、こういう解析のデータは、ヒトのデータがそろっていたりするので、対象とする物質のデータの使えるものが違うので、こういうことが起きていると思います。多分、農薬、添加物ではあまり種差を意識した研究というものはあまりないというのが、多分結果として使われていないことになっているんだと思います。もし、あるとすれば、多分それは使われることになると思います。

個人的には、なるべくこういう知見で、UF なので、UF が減るというのは、小さくするという意味ではなくて、正確な値に置き換えるという意味で、それが **Chemical-Specific Adjustment Factors** という概念になっていますので、置き換えるというのは、進めていった方がいいのではと思います。

○長谷川座長 どうぞ。

○青木専門委員 私も広瀬委員の考え方に近いんですけども、実際に不確実性というものを、より確実にしていくかという観点に立ったときに、より実証的なデータがあったときには、それを採用していく実証性を高めていくという立場に立って決めていくのが、1つの姿ではないかと思っています。

ですから、こういうふうにホウ素の場合には、具体的なデータがそこにあるわけですので、それを使って考えていくというのは、リスク評価の在り方として、今後、取るべき姿ではないかと思っております。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。では、ほかの先生、いかがですか。

どうぞ。

○安藤専門委員 私も大体皆様方と同じ考え方なんですけど、TK あるいは TD というのは、結局、置き換えれば、PK、PD のことで、ホウ素というものは分解しないわけですから、

体内でずっとそれは追いかけることができるということなんです。ですから、そういうものというのは、データが結構あるだろうなと思います。

たまたまホウ素の場合は、それで比較する幾つかのデータがあるということで、こうなっただと思うんですが、いずれにしても、かなり以前からこのリスクについて研究する方々は、TK、TD というものを入れたいという願望はものすごくあって、つまり科学的にそれを証明したいという願望があって、それを 10 という評価でいいのかというのは、ずっとあったということだと思っただけです。

そういう観点からすると、あるものは入れていった方がいいだろうなと、そういう感じがいたしております。

あとは、PK、PD になると、医薬品で多分幾つか出てくるんでしょうけれども、この汚染物質という観点では、ものが壊れてしまうと、それを追いかけることができないということからすると、こういう壊れない金属類あるいは自然界のものというものは当然それに見合うものですから、入れていった方がよろしいのではないかと、そんな気がいたしております。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ほかに御意見がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○圓藤専門委員 私たち労働衛生はどうしてもヒトのデータでみんなやってきましたので、そういうのでやると、動物実験の結果しかないものをやっていると、ものすごく過剰評価をしているのではないかと、いつも思っていたので、できる限りデータのあるものについては、やはり不確実係数のこういう分け方というのは、やはり入れてほしいと思います。

○長谷川座長 ちょっと一言追加いたしますと、平成 10 年のときにホウ素の評価をする際に、WHO は、そのとき既に、この分割の案を実行しておりまして、日本の方で水道水の水質基準を決めたので、安藤先生、覚えておられるかわかりませんが、一応検討を少しだけしたんですが、ちょっと時期が早いのではないかとということで、そのときは入れないことにしましょうというような状況でしたので、今回は、それからもう 10 年くらい経っているということで、もう少し検討してもいいのではないかと、私は個人的には考えているところです。

では、まだ御意見をいただいている専門委員の先生もおられますので、今日、今までに出た意見を踏まえて、あるいは資料を踏まえてもう少し考えていただくということで、次回もう一度ホウ素についてはというか、不確実係数の取扱いについては、もう一度議論

をしたいと。

もし、不確実係数以外のところで、要するにどの試験を TDI の根拠にするか云々のところは、実は全然まだ議論をしておりませんが、もし、それについて、今、御意見があれば、一応伺っておきたいと思いますが、いかがですか。

それでは、本日は、ここで一応止めまして、それも含めて次回までに御検討をいただきたいと思います。

それでは、続きまして、清涼飲料水の評価書（案）のニッケルの審議に移りたいと思います。

では、事務局から御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、資料の 2 のニッケルの評価書（案）を用いまして御説明申し上げます。

まず、6 ページを御覧いただければと思いますけれども、評価対象物質の概要でございますが、まず、ニッケルの用途といたしましては、ステンレス鋼、特殊鋼、メッキ、蓄電池、非鉄合金、触媒等でございます。

また、鉱山排水、工場排水あるいはニッケルメッキ製品からの溶出により水道水に混入することがあるとされているところでございます。

以下、評価書（案）の方には、一般名、化学名、元素名、原子量、物理化学的性状、現行規制等記載がございますが、評価書（案）を御確認いただければと思います。

また、続きまして「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」でございますけれども、本知見の概要につきましては、WHO の飲料水水質ガイドライン、EPA／統合リスク情報システム (IRIS) のリスト、米国有害物質・疾病登録局 (ATSDR) の毒物学的プロファイル、国際がん研究機関 (IARC) のモノグラフ、IPCS、EU のリスク評価書及び独立行政法人製品評価技術基盤機構及び財団法人化学物質評価研究機構の化学物質の初期リスク評価書等を基に、主としてニッケル化合物の経口投与による毒性に関する主な科学的知見を整理したものでございます。

まず、体内動態でございますけれども、まず、吸収でございますが、経口摂取されたニッケルはほとんど吸収されず、主として糞便に排泄されるというところでございます。

また、23 行目でございますが、水溶性ニッケル化合物の飲料水からの吸収率は食物に比べると高い。

また、34 行目でございますけれども、空腹の被験者にニッケルを添加した食事を摂取させた場合に、ニッケルの血漿濃度は、空腹時の濃度以上には上昇しながったが、ニッケル

を水に添加した場合は、血漿中のニッケル濃度が4から7倍に上昇した。

また、同じような知見といたしまして、41行目でございますが、スクランブルエッグとのニッケルの同時摂取よりも、水を飲水投与した方が迅速に吸収されるということと、また、血液中の最高濃度も飲水の方が13倍高かったという報告がございます。

次のページにまいりますと、5行目から6行目でございますが、空腹時の胃における飲料水由来のニッケルの吸収率は、食物からの吸収率の10～40倍といったデータもございました。

続きまして、分布及び代謝でございます。11行目から12行目でございますが、飲水投与したラットの臓器でニッケルの蓄積が認められたという知見がございました。

投与された動物の肝臓及び腎臓のニッケル濃度が非投与動物に比べて10倍、2倍であったということでございます。

また、15行目におきましては、動物ではニッケルは胎盤を通過するという知見が報告されている。

また、28行目でございますが、ニッケルは授乳中の女性の母乳にも排泄されるということでございます。

続きまして、③排泄でございますが、先ほど吸収のところでお話し申し上げましたが、経口摂取されたニッケルはほとんど吸収されない状態で、主として糞便に排泄される。

一方、吸収されたニッケルは、血清から速やかに消失し、尿に排泄されるとされているところがございます。

以上が体内動態でございます。

続きまして、実験動物等への影響でございます。まず「① 急性毒性試験」でございますが、ラットの経口LD<sub>50</sub>につきましては、雄で72 mg/kg体重、雌で61 mg/kg体重という報告がございます。

また、主な急性毒性の症状といたしましては、下痢、手足の腫れ、運動失調等が見られているということでございます。

続きまして「② 亜急性毒性試験」でございますが、12ページまでにわたりまして、aからe、5つの知見を掲載してございます。

認められた影響といたしましては、主として腎臓、肝臓の重量変化でございました。

以上、簡単でございますが、亜急性毒性試験の概要でございます。

続きまして、12ページ「③ 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

25行目でございますけれども、実験動物でニッケル化合物の発がん性を調べた試験自体

は多数存在しているところをごさいますて、一般に腫瘍はニッケル化合物の投与部位に誘発され、例えば注射で投与する場合は、注射部位に肉腫を誘発するといった報告がございました。

しかし、29行目でございますが、ニッケル化合物の経口投与に係る発がん性試験は非常に限られているという状況でございます。

今回の評価書（案）におきましては、14ページまでにわたりまして、aからdのラット3、イヌ1の慢性毒性試験の知見を掲載しているところでございますが、この慢性毒性試験の認められた主な影響といたしましては、例えば12ページのaの2年間慢性毒性試験にございますように、13ページの表の6を御覧いただくと一番わかりやすいかと思えますけれども、体重増加抑制ですとか、肝臓や心臓の臓器重量の変化といったものが認められているところがございます。

ちなみに、aの2年間慢性毒性試験の知見でございますけれども、こちらの知見につきましては、EPAや水道水質基準のTDIの算出根拠とされたものでございまして、5mgNi/kg体重/日をNOAELとしているところがございます。

また、慢性毒性試験の発がん性に係る知見でございますけれども、評価書（案）のaからd、いずれの試験におきましても、腫瘍の増加等は見られていないという状況でございます。

続きまして、15ページの発がん機序を参考までに掲載させていただいておりますけれども、ただいま申し上げましたとおりに、9行目でございますが、水溶性ニッケル化合物が動物に対して経口投与により発がん作用を示すという証拠はない。しかし、ラットに対して飲水投与による腎発がんプロモーション作用が見出されているという報告がございました。

以上が慢性毒性試験／発がん性試験の概要でございます。

続きまして、免疫毒性試験の報告がございましたが、評価書（案）に書いてございますように、ニッケル塩は、T細胞系に影響を及ぼし、ラット及びマウスのナチュラルキラー細胞の活性を抑制するといった報告がございましたし、180日間免疫毒性試験もマウスで行われているという状況でございます。

続きまして、16ページの「⑤ 生殖・発生毒性試験」でございます。

生殖・発生毒性試験につきましては、ラットのみaからfまで知見を掲載してございます。

このうち、主なものといたしましては、17ページの「b. 二世世代生殖・発生毒性試験（ラ

ット)」を御覧いただければと思いますが、こちらの試験におきましては、2.2 mgNi/kg 体重/日を投与いたしましても、親動物、児動物いずれも影響は認められていないという状況でございますが、その隣の 18 ページの「d. 二世世代生殖・発生毒性試験（ラット）」の試験でございますが、19 ページの表 13 を御覧いただければと思いますが、こちらの方、先ほどの a の試験の 2.2 mg よりも低い用量の 1.3 mgNi/kg 体重/日で児動物への影響が認められているところでございます。

また、低い用量で影響が出ているという試験につきましては、その隣の 20 ページの f の試験でもより低い 0.2 mgNi/kg 体重/日という値、投与量で影響が出ているところでございますが、この試験につきましては、ラットは微量金属、セレンやヒ素や鉛を含む餌や水を与えられたということもございまして、EU のリスク評価書におきましては、こういった他の金属類との相互作用がニッケルの属性に寄与した可能性があるとしており、信頼性に乏しいと記載がございました。

以上、生殖・発生毒性の知見の概要でございます。

続きまして、20 ページ以降の遺伝毒性試験でございます。遺伝毒性につきましては、22 ページの表の 16、表題が 21 ページの最後の行になっておりまして、非常に見にくくなっていて申し訳ないんですけども、表 16 を御覧いただければと思います。

表 16 につきましては、*in vitro* の遺伝毒性試験の結果を示したものでございます。最近の突然変異試験におきましては、遺伝毒性は陰性でございますが、哺乳類細胞を用いた試験におきましては、突然変異試験におきましても、DNA 損傷試験におきましても、染色体異常試験におきましても、いずれも陽性の結果が出ているところでございます。

また、*in vivo* でございますけれども、*in vivo* の遺伝毒性試験の結果につきましては、23 ページの表 17 を御覧いただければと思います。

*in vivo* 試験につきましては、小核試験におきましては、硫酸ニッケル投与におきましては陰性として出ておりますが、塩化ニッケル投与におきましては、陽性、陰性両方見られているところでございます。

しかし、そのうち上から 2 つ目のカラムの Morita らの報告の方が詳細に検討されているということもございますので、ニッケル化合物の小核試験における遺伝毒性につきましては、総合的に判断して陰性であると考えられるところでございます。

また、下の方でございます DNA 損傷試験におきましては、いずれも陽性という結果が出ております。

以上が遺伝毒性の試験結果の概要でございます。

続きまして、その下のヒトへの影響でございます。ヒトへの影響につきましては、急性影響と、大きなものとしては、24 ページでございます皮膚刺激性と過敏症という報告がございました。

14 行目でございますけれども、ニッケルの影響として最も多く認められているのは、アレルギー性皮膚炎でございます。以降、ニッケルによるアレルギー性皮膚疾患についてのさまざまな知見を掲載してございます。25 ページの 12 行目以降を御覧いただければと思いますけれども、硫酸ニッケルの経口投与により、手の湿疹の悪化をもたらす可能性について、さまざまな結果が報告されているというところでございます。

中でも、22 行目以降に記載がございませぬ知見におきましては、こちらの知見は WHO がニッケルの TDI の算出の設定根拠としている試験でございますけれども、ニッケルに高感受性の空腹状態のニッケル皮膚炎女性の患者にニッケルを  $12 \mu\text{gNi/kg}$  体重/日を単回飲水投与したところ、手の湿疹の悪化等が認められたというところでございます。

WHO はこの  $12 \mu\text{gNi/kg}$  体重/日を LOAEL として TDI の設定根拠としているというところでございます。

以上が簡単でございますが、ヒトへの影響の概要でございます。

続きまして、国際機関等の評価でございます。IARC につきましては、26 ページを御覧いただければと思いますが、ニッケル化合物についてはグループ 1、ヒトに対して発がん性がある。金属ニッケルにつきましては、グループ 2 B、ヒトに対して発がんの可能性があると評価をしているところでございますが、こちらの評価につきましては、吸入曝露によるデータにより評価をしているというところでございます。

IARC 以外の国際機関の評価結果につきましては、28 ページの表の 18、WHO 等によるニッケルの TDI 法によるリスク評価を御覧いただければと思いますが、WHO につきましては、先ほどヒトへの影響のところでも申し上げましたニッケル皮膚炎女性の患者へのニッケル化合物の単回飲水投与による皮膚への影響を根拠といたしまして、LOAEL を 0.012 としているところでございます。

不確実係数でございますが、こちら LOAEL ということでございますが、不確実係数は適用してございませぬで、WHO によると、その理由といたしましては、この LOAEL はニッケルに高感受性のヒトへの曝露に基づく値であるため、不確実係数を考慮する必要はないとしているところでございます。

したがって、WHO の飲料水ガイドラインの TDI は  $12 \mu\text{g/kg}$  体重/日というところでございます。

続きまして、EPA/IRIS でございますが、これはラット2年間混餌投与試験における体重増加抑制及び臓器重量の減少という指標でございますが、本評価書（案）の慢性毒性試験の a の試験でございます。

この試験の NOAEL を5といたしまして、不確実係数を300とし、TDIを20と設定しているところでございます。

厚生労働省におけます水質基準の見直しの際のTDIといたしましては、EPA/IRISと同じ根拠を用いているんですけども、不確実係数は種差10、個体差10、更に追加の不確実係数として1年以内の高死亡率に対して10ということで、合わせて1,000の不確実係数を適用いたしまして、TDIは暫定として5としているところでございます。

以上が国際機関等の評価の概要でございます。

続きまして「3. 曝露状況」でございますが、29ページの表19にございますように、浄水におきましては、現行の基準下で、1地点で超過をしているところでございますが、ほとんどの箇所が10%以下であったという状況でございます。

これらの知見をまとめましたのが、29ページ以降の食品健康影響評価でございます。

まとめですので、簡単に概要を申し上げますと、一般にヒトで最もよく認められるニッケルの影響はアレルギー性皮膚炎である。

発がん性については、水溶性ニッケル化合物を経口投与した慢性毒性試験において、投与に関連した腫瘍の増加は認められていない。

IARCにおいては、ニッケル化合物はグループ1、金属ニッケルはグループ2としているところでございますが、これらは吸入曝露によるものであり、ニッケル経口曝露による発がんリスクについては証拠がないとしております。

また、遺伝毒性におきましては、*in vitro*におきましては、陽性でございますが、*in vivo*試験におきましては、DNA損傷性が認められておりますが、小核試験では総合的に陰性ということもございますので、生体において染色体異常を誘発する可能性は低いと考えられているところでございます。

一方、遺伝子突然変異に関する*in vitro*試験の報告はないという状況でございます。

以上のことから、経口曝露での発がん性については、現時点では判断できないということもございますので、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判断しております。

数々知見がございますが、まず、TDIの算出を実験動物を用いて行った場合ということで、2つ掲載してございます。

まず、30 ページの 5 行目でございますが、この試験は 13 ページの慢性毒性の b の試験で、影響といたしましては、有意な用量依存的な体重増加抑制及び生存率の減少が認められて NOAEL はニッケルとして 2.2 mg/kg 体重と判断された。

この NOAEL に不確実係数、種差 10、個体差 10、合わせて 100 を適用して TDI はニッケルとして 22  $\mu$  g/kg 体重/日と算出される。

その次の試験は、17 ページの生殖・発生毒性試験の b の知見でございますが、こちらの知見におきましても、2.2 mg/kg 体重/日を NOAEL とし、不確実係数 100 を適用といたしまして、TDI を 22  $\mu$  g/kg 体重/日と算出しております。

以下、29 行目までにおきましては、NOAEL 2.2 よりも低いものについての知見が記載してございますが、説明は割愛させていただきます。

一方、動物の試験だけでなく、ヒトでの試験もございましたので、ヒトのデータにおきましても、TDI の算出ができるのではないかとということで、30 行目以降に算出してございます。

これは、先ほど 25 ページに記載のございました、ニッケル皮膚炎の女性患者におきまして、ニッケル化合物を単回飲水投与した試験で、手の湿疹等の悪化が認められたことに基づき、LOAEL をニッケルとして 12  $\mu$  g/kg 体重/日と判断しているところでございます。

このヒトの知見における不確実係数でございますが、空腹時に投与したものであることと、アレルギー性皮膚炎を持った患者さんというのは、非常に高感受性であるということもございまして、個人差に関する不確実係数を考慮する必要はないと判断し、ニッケルの TDI を 12  $\mu$  g/kg 体重/日と設定しているところでございます。

以上が、現在の評価書（案）の概要でございますが、動物実験の動物のデータを TDI の根拠とするのか、それともヒトのデータを TDI の算出の根拠とするのか、また、ヒトのデータを用いて TDI を算出する場合、不確実係数をどのように適用するのかを含めて、それらを中心に御審議いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。ただいま詳しく御説明がございましたが、遺伝毒性は必ずしもはっきりしないものの、経口投与による発がんの証拠がないということから、ここでは非発がん毒性、ノンキャンサー・エンドポイントについて TDI を決めるということでございます。

事務局案としては、動物実験に関しましては、2 つの種類動物実験でいずれも NOAEL が 2.2 ということで、TDI が 22  $\mu$  g/kg 体重/日というような計算ができるということでございますが、それとは別にヒトでの実験といたしますか、アレルギー性の皮膚疾患の患者さ

んについての単回の飲水投与による皮膚の反応性というものについてのデータがありまして、それに基づいて計算するといえますか、投与量、単回なんですけれども、 $12 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということで、一応、事務局案としては、このヒトのデータに基づいて設定してはいかかということでございます。

以上でございますが、御意見を賜りたいと思います。いかがでしょうか。

圓藤先生、これはヒトのデータといっても、通常の疫学データとは違って、アレルギーの反応ですので、どこまで使えるかということと、それから単回投与ということもあるんですが、空腹状態での投与で、空腹のときの吸収が数十倍高くなるというような先ほどの御説明もございましたが、このヒトのデータについては、どんなふうにお考えでしょうか。

○圓藤専門委員 ただ、普通ニッケルというと、接触皮膚炎みたいな考え方をするので、飲んで仮にアレルギーのある人で出るのかなと、ふと思ったので、それはそれとして、アトピーの子どもとかというのであれば、こういう考え方はしておかないといけないのかなとは思いました。この数値を使っておくのが必要かなと思いました。

○長谷川座長 今の数値というのは、 $12 \mu\text{g}$  という数値を、ただここで得られているのは LOAEL なんですね。

○圓藤専門委員 ただ、LOAEL は、結局、いろんなドーズがあるわけではないですね。ですから、これ1つしかないの、それはしょうがないですね。これも10分の1にするかということですね。

○長谷川座長 いや、LOAEL の場合に追加の UF を使うかどうかということと、あとは動物実験で2つの試験が一応データとしてあるんですが、やはりそれより数値としては、2分の1という数値になっているわけですね。

○圓藤専門委員 でも毒性が違いますね。

○長谷川座長 ほかの先生、いかがでしょうか。

どうぞ。

○青木専門委員 私は、基準を決めるというのは、やはりヒトを対象にしたものであるという立場から、ヒトのデータを採用することが望ましいと思いますし、更にそのエンドポイントというのがニッケルの1つの有害性のエンドポイントであるアレルギーを見ているというところから、これを採用していくのは妥当なものだと思います。

今の LOAEL を見ているという御指摘がありまして、ただ、それが空腹時であるということが確かに1つ問題ではあるんですが、例えば9ページにいわゆる体内動態のことがございますが、空腹時における飲料水由来のニッケルの吸収率は食物からの吸収率の10倍

から 40 倍であるという具体的なデータもあるわけでございまして、ある意味、これがそのまま不確実係数とはもちろん言えないわけですが、ある意味十分なマージンを取られているものだと思いますので、この値を使っていくことは、1 つの、LOAEL であったとしても、その値を使っていくことは妥当なものではないかと考えますが、先生方、いかがでしょうか。

○長谷川座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

今の空腹時の吸収率の情報を少しだけ、評価書の最後の部分に入れておくとわかりやすいかなと。

○青木専門委員 そうですね。具体的にここに実測値として吸収率の値が出ているわけですので、それを加えていただければ、なぜここで LOAEL を採用したかということもわかっていただけるのではないかと思います。

○長谷川座長 ほかの先生、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○広瀬専門委員 私は、やはり LOAEL というのが気になるので、もしヒトのデータを使うのであれば、12 からは、基本的には、このヒトのデータはどちらかというと、動物のデータと同じレンジなので、ヒトのデータはサポートデータで動物のデータで基準を決めておいてもいいのかなというのは、個人的な感想です。

あと、吸収率が 10 倍～40 倍ですけれども、比較対象は、食物に対してなので、空腹時の水と正常時の水との吸収率の差はわかっていないので、ここは清涼飲料水の基準を考えると、その論理で 12 が大丈夫かというのは、逆にどうでしょうか。

○長谷川座長 どうぞ。

○小泉委員長 私は圓藤委員の考え方に賛成です。というのは、金属アレルギーというのは、統計的にとったわけではないんですが、今、非常に問題になっているんです。ピアスとか、そういうのはニッケルとか、そういった系統の金属アレルギーがありまして、決して、非常に少数の高感受性とは私は思えないんです。例えば 100 人中 1 %あるとすれば、日本人の平均として 100 万人くらいいるではないかということに、単純計算ですが、そうすると、その人たちは無視するというのにはちょっと問題があるということ。

それから、ニッケルというのは、ここに書いてあるように、重金属一般にそのものは非常に吸収率は低いんです。数%ですが、カドミウムもそうなんです。

ところが、飲水投与にすると、少し吸収率は高くなったことはたしかですが、40 倍も差が出るというのに、私はちょっと従来の知識から考えると推測しにくい。

しかしながら、空腹時にニッケルをとるチャンスは少ないとは言えないので、やはり空腹で 40 倍吸収が高くなる、そういう現象が起こっていて、しかも金属アレルギーの人が結構いるということになれば、この 12 というのは少し高いのではないかと思います。

○長谷川座長 先生の御意見は、少し UF を入れた方がいいのではないかという意味でございませうか。

○小泉委員長 そういうことです。

○圓藤専門委員 広瀬先生、ちょっと教えていただきたいんですが、こういうとき、例えばこの人数を減らしたときに、ドーズを例えばベンチマークドーズみたいな考え方で減らすということは可能ですか、そういう計算法というのは、何か適用できそうなものはありますか。

○広瀬専門委員 済みません。これは 1 点で、要は例数が減ったことによる不確実性を何かの数字にしてというふうに変換できないかという意味ですね。ちょっとそこまで統計に詳しくないので。

○圓藤専門委員 ほかのドーズがないから出しようがないんですね。1 点ですものね。

○広瀬専門委員 1 点ですからね。何か分布なり何か少しでもあると。

○長谷川座長 圓藤先生にお伺いしますが、もし、不確実係数を少し考慮するとしたら。

○圓藤専門委員 半分くらいですかね。

○長谷川座長 半分ということは、10 の 0.5 乗で 3 ということでよろしいでしょうか。

ほかの先生方、少し考慮するというか、LOAEL なので、それはそのままは使えないということでもよろしいでしょうか。アレルギーということですが、非常に患者数も多いので、やはり考慮をしていくと。

どうぞ。

○広瀬専門委員 もう一つ、この場で気づいて申し訳ないんですけども、24 ページのヒトへの刺激性で、45 行目に、最初高濃度で 5 mg を 6 週間なんですけれども、その後、0.1 mg を 3 年間やると、これは効果ではなくて減感作用なので、この量でも作用はしていると考えたら、これは 100  $\mu$ g/人なので、2  $\mu$ g/kg くらいになります。これは LOAEL でも NOAEL でもなくて、でも、ある種の作用はヒトに起こした量だという指標値は使えるのかなと、今、思いました。

○長谷川座長 脱感受性のことなんでしょう。

○広瀬専門委員 生体には影響を及ぼした量ではあると。

○長谷川座長 どうぞ。

○安藤専門委員 私、今の段階で、ちょっと結論は出ないんですけども、データとしてしっかりしているのは、動物実験のデータかなと、私は思うんです。ただ、ヒトのデータというのは、結局はアレルギーだから1回投与でいいわけですね。1回でそれで十分だと思うんです。ですから、その1回投与というのは別にクリアーできるだろうと思う。食物アレルギーにしても何にしても、当然それを考えるわけですから、いいのかなと思っております。

それで、オーダーとしては、動物でもこちらでも大体同じようなものかなとは思っていますが、今の LOAEL ということからすると、更に uncertainty を付けるかということについては、私は数値が幾つかというのはわかりませんが、どんなものなのかというのが正直なところだと思います。10倍から40倍というものを uncertainty と考えるか、それとも、やはりアレルギーということを見ると、更に加えるかというのは、ちょっと考えるべきかなと、そんな感じです。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。先ほど10の0.5乗くらいかなというので、一応、3を使うと、12を3で割って4という数字になると思うんですが、ここでは一旦4という数字にしておく。それで、事務局でそこを直していただいて、あとは委員の方からのコメントなり御意見をいただいて、特段大きな問題がなければ、それを最終にし、もし、大きな問題だということ、もう一回討議をするということをお願いされた場合は、次回にもう一度お話しするということにしたいと思います。

どうぞ。

○青木専門委員 そのときに、私は、曝露量の方からの観点はいつも気にしているんですけども、31ページの参考の3行目、これが仮に4になるとすると、最後が管理目標値からの10分の1にそうなるわけですね。ですから、そこら辺の曝露量評価の考え方の知見も合わせて、事務局には御検討をいただくと幸いです。

○長谷川座長 どうぞ。

○前田評価調整官 1点確認でございますが、30ページの一番下の行で、今まで LOAEL の不確実係数の御議論をいただいたんですが、個体差の点で、不確実係数を考慮する必要はないということでございますが、これは高感受性の方ということでございますが、今までの評価の例で、ヒトを対象にした試験で個体差では5が一番少ないケースになってございます。これが個体差1というのは、今回初めてのケースになるということでございますが、これはアレルギーの方ということ、1という判断ということを確認させていただければと思います。

○長谷川座長 今、個体差の中身を平均的集団と、それから高感受性集団の違いを、当時は個体差、今も個体差ということもまだ使われてはいるんですが、だんだん **Human Variability** という、ばらつきという範囲をカバーするという方法で、必ずしも全員が同意をしているわけではないかもしれないんですが、そういう方向でいいのではないかなと思います。

○広瀬専門委員 個体差については、多少難しいです。こういう感受性集団であるので、感受性に対しての10の半分(0.5乗)の3は1でいいだろうと。もう一つは、動態の方のセンシティブリティーですけれども、これは多分空腹時なので、かなりそれもカバーしているということも合わせても1でいいと思います。

○長谷川座長 それは、少し文章に入れた方がいいですかね。それは、コメントで、最終的などころで、御意見をいただければと思います。

時間もかなり迫ってしまいましたので、次にまいりたいと思います。

次は、硝酸性窒素・亜硝酸性窒素について事務局からお願いいたします。

○林課長補佐 資料3「清涼飲料水評価書(案)硝酸性窒素及び亜硝酸性窒素 亜硝酸性窒素」を用いまして御説明させていただきたいと思います。

ただ、時間の方が大分なくなってまいりましたので、こちらの評価書(案)は、先生方には既に御覧いただいているということもございますので、51ページ以降の食品健康影響評価のところを中心に御説明をさせていただきたいと思います。

51ページを御覧いただければと思います。

硝酸イオン及び亜硝酸イオンは、自然由来のイオンであり、窒素循環の一部を担っている。自然水中などにおいて存在する硝酸イオンは、条件により一部がヒトの消化器系において亜硝酸性イオンに還元される。亜硝酸イオンは、血液中でヘモグロビンと反応してメトヘモグロビンを生じ、メトヘモグロビン血症の原因となる。また、硝酸塩、亜硝酸塩は胃でアミン等と反応して、N-ニトロソ化合物を生じ得ることが知られているということでございます。こちらの内容につきましては、前の方の知見の方に記載がございまして。

また、発がん性に関しましては、IARCにおきましては、硝酸塩及び亜硝酸塩をヒトに対して、恐らく発がん性がある物質、グループ2Aに分類しているところがございますが、硝酸塩につきましては、飲料水中の硝酸塩のヒトに対する発がん性の証拠は不十分である。また、亜硝酸塩につきましては、食品中の亜硝酸塩については、ヒトに対する発がん性の限定的な証拠があるとしているところがございます。

遺伝毒性につきましては、硝酸塩に遺伝毒性はないと考えられておりますが、一方、亜

硝酸塩におきましては、*in vitro*におきましては、高用量を投与しますと、突然変異が染色体異常を誘発するところがございますが、*in vivo*試験におきましては陰性であるというところがございます。

したがって、*in vitro*で認められました遺伝毒性が、生体内で発現する可能性は低いと考えられております。

なお、この亜硝酸塩の遺伝毒性に関しましては、亜硝酸塩、それ自体の変異原性というよりも、*in vivo*において、亜硝酸塩とアミン類との反応に生成しますN-ニトロソ化合物の変異原性が問題になるというところがございますが、この反応につきましては、閾値が設定できるものと考えられます。

以上のことから、硝酸性窒素につきましては、非発がん影響に基づいてTDIを算出することが適切であると考えられ、一方、亜硝酸性窒素につきましては、ヒトに対して恐らく発がん性がある物質と考えられますが、発がん性に関する遺伝毒性の関与は、恐らくN-ニトロソ化合物の生成反応を介した間接的なものと考えられるため、本日の参考資料でお配りしております、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引のリスク評価手順に基づきまして、発がん性に関するTDIの算出と非発がん影響に基づくTDIの算出の両方を試みているところがございます。

まず、硝酸性窒素でございますけれども、硝酸性窒素を含む水で調整した人工乳を摂取した乳児ではメトヘモグロビン血症が生じるということが報告されてございますが、評価書(案)の33ページの記載にございますWaltonの総説によりますと、硝酸性窒素の濃度が10 ppm以下では、乳児におけるメトヘモグロビン血症の発症を報告している論文はなかったとされております。

したがって、このメトヘモグロビン血症を指標とした硝酸性窒素のNOAELを10 ppmと考えることができます。

また、乳児、乳幼児が非常に硝酸塩による有害影響の高感受性集団であると考えられることから、2ヶ月児の人工乳哺乳量と2ヶ月児の平均体重によってNOAEL 10 ppmを換算しますと、NOAELは1.5 mg/kg体重/日に相当すると考えられます。

なお、この値は、このエンドポイントに関して最も感受性の高い乳児において得られているものであることから、不確実係数の適用は不要であると考えております。

以上を踏まえまして、硝酸性窒素のTDIを1.5 mg/kg体重/日と算出しているところがございます。

続きまして、52ページの亜硝酸性窒素の評価でございますけれども、まず、発がん性に

関する評価でございます。

本日、案の1、案の2といたしまして、発がん性のTDIを設定するというものと、発がん性のTDIを設定しないということで、2つの案を提示しているところでございます。

と申しますのも、評価書(案)の前の方に戻っていただきまして、16ページから慢性毒性試験及び発がん性試験がございますけれども、こちら亜硝酸につきましては、18ページのdの試験から22ページのiの試験までが亜硝酸の慢性毒性試験の結果でございます。

亜硝酸につきましては、6つの発がん性試験を載せておりますけれども、この中で、発がん性が認められている知見というのが、20ページでございますh、2年間発がん性試験(ラット)、この試験のみでございました。

しかも、この試験というのは、1投与量の試験でございまして、これが混餌投与と飲水投与両方やっているところではございますが、混餌投与の20.3 mg/kg 体重/日の方だと肝臓の悪性新生物の発生頻度の上昇が、しかも雌のみで出ているという試験で、飲水投与の場合ですと、雄も雌も発がん性が認められていないというところでございます。

ということもございまして、発がん性が認められている試験というのは、これ1つしかなく、しかも単一用量の試験ということもございまして、発がんのTDIを設定するかどうかを含めて、本日、御議論いただきたいと思ひまして、案1と案2という形で提示させていただいているところでございます。

案の1につきましては、今、申し上げましたとおりに、F344 ラットにおける2年間混餌投与試験において肝臓に悪性新生物の発生頻度上昇が20.3 mg/kg 体重/日で認められているところでございますので、これをLOAELとして不確実係数1,000を適用して、亜硝酸性窒素の発がん性に関するTDIを20.3  $\mu$ g/kg 体重/日と算出しているというようにまとめているところでございます。

一方、案2の発がんのTDIを設定しないという方でございますけれども、同じ知見を用いまして、ラット2年間混餌投与試験で発生頻度上昇が認められている。しかし、単一用量の試験であり、定量的な評価に用いることは不適切と考えられる。

また、その他の発がん性試験においては、明らかな発がん性は認められていない。上記のことから発がん性を指標としたTDIは設定できないと判断したとまとめております。

以上が発がん性の評価でございます。

続きまして、非発がん毒性の評価でございますが、実験動物に亜硝酸塩を曝露させて影響を調べた試験では、副腎の肥大やメトヘモグロビンの増加等が認められているところでございます。

最も低い NOAEL を示したのは、13 ページの 1 や 14 ページの m に記載がございますラットの 13 週間飲水投与試験でございますが、この 2 つの試験におきまして、副腎球状帯の肥大が影響として出ております。

この試験によりますと、NOAEL が 1.47 mg/kg 体重/日と算出されているところでございます。

これらの影響に基づき、NOAEL は亜硝酸性窒素として 1.47 mg/kg 体重/日と判断されるところでございます。

この後問題になるのが、不確実係数をどのように設定するかというところでございますが、不確実係수에種差 10、個体差 10 の以外に発がん性の可能性を考慮した追加の不確実係数を適用するのか、適用しないかということで、案 1、案 2 ということでお示しさせていただいているところでございます。

以上が、硝酸性窒素・亜硝酸性窒素の評価の概要でございますが、亜硝酸性窒素の発がん性及び非発がん毒性の不確実係数をどのようにするかを中心に御審議いただければと思います。よろしくお願いたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。それでは、ただいま御説明にありました硝酸性窒素と亜硝酸性窒素の評価について御議論いただきたいと思ひます。

最初に硝酸性窒素でございますが、これは乳児に対するメトヘモグロビン血症に関しての NOAEL を用いて TDI を決めているというところでございます。

最初に硝酸性窒素について御意見をいただきたいと思ひます。いかがでございましょうか。

どうぞ。

○圓藤専門委員 ちょっと教えていただきたいんですけども、33 ページの 24 行、モロッコの調査が 20 行から 28 行まで書いてあるんですけども、この対照群のところは、非曝露群という濃度が 2.99 mg/L で、メトヘモグロビン血症が 27.4% 出ているというんですけども、これは確かにこの人たちはこれを非曝露群にしたんですけども、この数値がすごく高いんですけども、もし、そうだとすると、この 2.99 mg/L でメトヘモグロビン血症が起こっているとしか考えられないんですけども、このデータについては、どのようになさったのか、ちょっと教えていただきたいんですけども。

○安藤専門委員 今の先生のおっしゃっている 8 サンプルの平均濃度は、硝酸性窒素として 2.99 mg、こういうことですね。それで、血症が 27.4%、こちらは高いですね。何かおかしいな。硝酸の濃度としては、大体 3 mg/L ですから、そんなに高くないですね。です

が、血症の方がえらく高い気がいたします。

○圓藤専門委員 それで、結局、食品健康影響評価では 10 mg/L から出しているんですね。ですから、これより低いところでこんなに起こっているというのが、もし、本当だとすると、この文献はどうするか、ごめんなさい、見ていないので。

○前田評価調整官 今の論文でございますが、こちらの分厚いファイルの（2）の 1,913 ページからこのモロッコのデータ、参照 96 で 1,913 ページでございます。こちらにその文献が掲載されているところです。

○長谷川座長 済みません。今、この場で内容を確認するのは無理だと思いますので、その部分は後で確認するというようお願いいたします。

硝酸性については、その部分だけでよろしければ、亜硝酸についての議論をお願いしたいと思います。亜硝酸について、特に発がん性に絡んだところがございますが、渋谷専門委員、何か御発言はございませんでしょうか。

○渋谷専門委員 発がん性につきましては、確かにこの 1 試験において、雌で肝臓の増殖性病変が混餌投与で増えていまして、飲水投与でも有意差はないのですけれども増えているようです。

それで、この試験で用いている動物数は、普通、発がん性試験で用いている動物数よりもかなり少なく、現行のガイドラインにのっとった試験ではない。ただ、2 年間投与して、対照群に比べて、発生頻度が上昇しているということは、紛れもない事実でありますので、これは肝臓に対する発がん性があるのかなと判断せざるを得ないと思います。

○長谷川座長 その結果を受けて、そうすると、評価の方は、ただ、これは用量依存性云々の評価は難しいと。

○渋谷専門委員 ええ、単一用量の試験ですので、用量依存性の話はできないと思います。

ただ、飲水と混餌ではほぼ同様の結果が得られているので、飲水投与の方は、有意差はないのですけれども、発生頻度が上昇しているわけですので、信用していいのかなと思います。

○長谷川座長 そういう意味ではなくて、その情報を評価の中に取り入れる方法として、いわゆる非発がんエンドポイントのところに発がんの可能性として 10 は多いから 5 くらいを入れた方がいいんじゃないとか、そういうことをちょっとお伺いしたいと思います。

○渋谷専門委員 非発がんのエンドポイントの中に発がんを入れるということでしょうか。

○長谷川座長 ですから、発がん性試験のデータとして評価が、2 種類あると思うんですけれども、少なくともドーズレスポンスであるとか、発がんに関する NOAEL が取れているとか、そういう形で TDI とか、そういう形のアプローチができれば、それはそれでいい

んですが、できない場合は、いわゆる非発がん毒性のところプラス $\alpha$ を入れるというのが1つの方法だと。

○渋谷専門委員 発がん影響の方に入れるわけではないのでしょうか。

○長谷川座長 ですから、発がん影響の評価ができれば、それはそれでいいんです。ただ、発がん影響として、例えば基本的に1ドーズですね。1ドーズのものだけの試験を、それにNOAELというファクターで評価してしまうのか。ただ、今まではそういう形の評価はあまりなかったと思うんです。

○渋谷専門委員 確かにそうだと思います。ただ、これは発がん影響と考えないといけないので、非発がん影響の話の中に入れてと、ちょっと変な話になってしまう。

○長谷川座長 それはよくわかるんですけれども、例えばテトラクロロエチレンなんかの場合に、発がん性はほぼ間違いないんだけど、発がん性としての数値の評価ができないというときに、一般毒性の方にそのファクターを入れていたと。

○圓藤専門委員 発がん性もあるからと、ファクターを増やしているということ。

○長谷川座長 そういうことです。そういうやり方もやっています。

どうぞ。

○安藤専門委員 何回か出てきていますけれども、硝酸、亜硝酸のお話というのは、非常にぐるぐる回っているお話で、例えば硝酸で摂取すると、それは口の中に亜硝酸で出てくるとか、あるいは亜硝酸で食べても、結局、硝酸として唾液に出てくるとか、実はそういう実験は、もう大分古い話ですけれども、30年以上前にやっているんです。

そのときは、たまたま私は、がんの研究班の非常に若いころ聞いていたものですから、よく覚えているんですけれども、日本で胃がんが非常に多いと、しかも東北が多い。それはなぜかということで、漬物ではないかという話がありまして、それで、東北地方の漬物をいっぱい取ってきて、それで硝酸、亜硝酸をはかったり、いろいろしたんです。

それはそれでいいんですが、結局、ここではアミン類、例えばお魚だとか、お肉だとか、そういうものが焼けたとか、そういうことで反応してニトロソアミンができる。ニトロソアミンはいろいろな形になりますけれども、一番強いのは、当然ジメチルニトロソアミンですけれども、そういう形になるということが、ほぼそういう形ですと来たということがございます。

先ほど渋谷先生がおっしゃったこのデータをコントロールの飲水の場合は、発がん性とするか否かという話からすると、私はこれは発がん性はなしというふうに見たんですが、具体的な専門的なところはわかりませんが、そういたしますと、やはり何かがあっ

た、つまり、混餌という方は、そこら辺の魚だとか、いろんなものをごちゃ混ぜにして食べさせるわけですから、がんになる可能性は高いと。飲水だけでは、それが明確に出ないと、こういう考え方に立てば、発がん性はなしと考えてもいいのではなかろうかという気が、私はしています。今までの経過も踏まえてということです。

○圓藤専門委員 清涼飲料水だったら要らないということですか。

○安藤専門委員 清涼飲料水だったら要らない。ですが、清涼飲料水イコール水道水の水質基準に関係してきますので、そういうことでしょうかね。

○長谷川座長 非常に難しいお話で、多分、結論はそういう意味では出ないと思うんですが、今の少なくとも用量依存性を多少見るとしたら、ラットの2年間の発がん性試験で、混餌投与の雌で肝腫瘍が見られている、その投与量は **20 mg** なんです。

一方、飲水投与の方は、**40** という一応倍の投与量で雌雄とも発がん性は見えていないということで、当然直接作用ではなくて、ヒトの場合だったら食品との相互作用で起きて出てきたものが発がん性があるだろうというようなことが想定はされるんですが、例えば動物実験だと、何と何を組み合わせて、発がん性ありかないかという話になってしまって、エンドレスになるというところで非常に難しい話になるはずです。

そのところを、今までの評価ではとりあえず、水については発がん性がないという評価でやってきているんですが、ここではそういう複雑な要素も加味されて、それを含めての発がん性の評価というのが難しいので、ここでは純粋な水という意味で評価をするということで、渋谷先生、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 ちょっといいですか、私は亜硝酸関係をかなり以前からやっていて、いわゆる発がんプロモーション試験というのをやったことがあるんです。亜硝酸単独では、やはり肝臓では発がんプロモーションが出なかったです。ですから、そういうことを考えると、やはり亜硝酸が肝臓に対して発がん性があるということは、ちょっと考えにくいと思うんです。

ただ、亜硝酸には、ほかのジメチルアミンと一緒に加えると、やはり肝臓にはプロモーション、特に肝の血管腫だったか、出るということがありますので、私自身はあまり単独での発がん性というのは、ちょっと考えにくいのではないかと考えていますけれども。

○長谷川座長 どうぞ。

○渋谷専門委員 私も単独での発がん性は考えにくいとは思っているんですが、一応、試験の枠内で見たとときには、餌中のアミン類と反応して、ニトロソアミンとかができて構わないと思うんですけれども、一応、そういう意味では出てはいるわけです。

ですから、試験として見たときには、発がん性がありというデータは、やはり尊重しなければいけないと思っています。

○長谷川座長 尊重するという意味は、評価の際にどう尊重するかということが、今、議論になっているんですが、そういう可能性はあるものの、ここではという形で一応、発がん性については入れない形の評価をするというのが、今、1つの案ではないかと思うんですが、要するに評価文書の評価の部分に、そういう要素は書き込んでおくということでもよろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 はい。

○長谷川座長 広瀬専門委員もよろしいでしょうか。

○広瀬専門委員 私としては、微妙な発がん性の解釈等も考慮すると、エンドポイントが違う、一般毒性の方に発がん性のUFを加える必要というか、意義が少ないのかなど。

それで、発がん性の評価を設定するときには、52ページの(1)の案1ですね。こっちは発がん性のターゲットで発がん性のUFを加えてTDIを20にするというのは、別にあるのではないですかね。

○長谷川座長 こちらはしないという。

○広瀬専門委員 しないんですか。発がん性の評価はしないということですか。

○長谷川座長 はい。

○広瀬専門委員 ですから、そこは微妙なところですけども、でも、それを受けてまで非発がんの方に入れる必要はないとは思っています。

○長谷川座長 ですから、今、言ったのは、発がん性に関しては、そういう食物中のものとの相互作用で、発がんを起こすという事実もあるということは評価の部分には書き込むけれども、評価としてはしないということ。

○広瀬専門委員 それはいいです。

○長谷川座長 どうぞ。

○廣瀬委員 もう一つ、これは長谷川先生も多分知っていると思うんですけども、昔、国衛研（国立医薬品食品衛生研究所）で亜硝酸と魚油と一緒に2年間くらいでしたか、発がん性試験をしましたがけれども、結局何も出なかったという結果があります。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。では、そういうことでございますが、一応、方向性は大体決まったということで、事務局もよろしくお願いします。

○林課長補佐 承知いたしました。具体的な表現等につきましては、また追って御相談させていただきますので、よろしくお願いいたします。

○長谷川座長 その後なんですが、どうしますか。ウランのことを少しだけ行きますか。それとも、皆さん、御予定もあるかもしれないんですけども。

○林課長補佐 では、ウランにつきましては、簡単に概要だけ説明させていただきまして、何か大きな御意見がある先生がいらっしゃいましたら、御意見をいただきまして、それを踏まえまして、また、次回以降ということにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○長谷川座長 では、済みませんが、10分以内くらいでお願いします。

○林課長補佐 では、簡単に概要を説明させていただきます。資料4のウランの評価書(案)を御覧いただきたいと思います。

26ページの食品健康影響評価でございますが、ウランは、ヒト及び実験動物に対して腎毒性が認められているところでございます。実験動物においては、亜急性試験は比較的知見はあるんですけども、慢性毒性試験の報告は不十分であるという状況がございます。

発がん性につきましては、ヒト、実験動物に関するデータは不十分でございますし、ウランの経口摂取による発がん性を示す知見は現時点で得られていないというところでございます。

遺伝毒性につきましては、*in vitro*、*in vivo*ともに陽性の報告がございますけれども、遺伝メカニズムといたしましては、放射線によるDNA損傷に起因するものと考えられているところでございます。

以上のことから、ウランについては、最も多く実施されております亜急性毒性試験の結果を基にTDIを算出するというところで、以下、進めさせていただいてございます。

現時点で、TDIの設定の根拠としている試験といたしましては、26ページの28行目以降の試験でございます。

この知見はラットの91日間飲水投与試験でございますが、本評価書(案)の8ページから9ページの亜急性のcの試験でございます。

こちらの試験におきまして、ラットでございますけれども、肝細胞と腎尿細管の変化が認められておりまして、これはLOAELがウランとして0.06 mg/kg体重/日でございました。

なお、この知見につきましては、WHOでのTDIの設定根拠の試験として採用されているものでございます。

そういったこともございますので、ラット91日間飲水投与試験のLOAEL 0.06に不確実係数を適用してTDIを算出するのが適切であると考えられているところでございます。

ただし、不確実係数につきましては、本試験がラットの 91 日間の亜急性という試験であることと、LOAEL ということもございますので、通常の清涼飲料水の評価方法と照らし合わせますと、本来であれば、追加の不確実係数が必要となるところでございますが、WHO の評価におきましては、追加の不確実係数がなく、100 であるということもございますので、本部会におきましても、この不確実係数の取扱いを中心に御審議いただきたいと思っていますところがございます。

概要といたしましては、以上でございます。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。この部分ですが、WHO 等での評価のときに、腎臓の病変の変化が非常に軽微であるために、NOAEL と同等であるという評価を行っていたようです。

ちょっと記載上の問題が、私は不十分であると判断いたしまして、その部分を、その結果が得られるような記載にするために検討をお願いしたところ、よく病理の所見を整理してみると、肝臓での変化もあるために、とても不確実係数追加を使わないで評価をするわけにはいかないというような結果になったようでございまして、少なくともこの値よりも低い値にするという方向になっているところです。

ただ、ウランのこの量を基準値にしたときに、それを達成するのが実効的に難しいというようにいろんな実質面もあるということで、その辺も踏まえて少し検討が要るのかなということ。

もう一つ、今日はちょっと無理だと思いますけれども、WHO の方で、現在、疫学調査に基づいた評価を検討しているということで、その値は、むしろ逆に緩い方向に行く可能性があるということで、次回、ヒトのデータ、疫学データと、それから動物の実験のデータというものの比較、なかなか難しいと思いますけれども、それを焦点にして、次回の委員会ではディスカッションをしていきたいと思います。

以上、そういう予定でございますが、御意見がもしございましたら、承りたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、事務局のほうから何かありますでしょうか。

○林課長補佐 本日、4 物質御審議いただいたところでございますが、4 物質のうち、ニッケルと、先ほど御審議いただきました硝酸性窒素、亜硝酸性窒素につきましては、一応の方向性が得られたということもございますので、事務局の方で修文をさせていただきまして、その修文の内容が各専門委員の先生方の御了解をいただけるということであれば、幹事会の方に上程をさせていただきたいと思います。

また、ホウ素とウランにつきましては、次回、継続審議ということにさせていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○長谷川座長 どうもありがとうございました。それでは、以上をもちまして、第9回「化学物質・汚染物質専門調査会 清涼飲料水部会」を閉会いたします。

どうも遅くまでありがとうございました。