

## EFSA の無機ヒ素の評価概要

### 8.4. 用量反応評価

#### 8.4.1. 無機ヒ素

○内臓がんに関する証拠及び 100 µg/L 未満の飲料水汚染とヒ素の有害影響の統計的に有意な関連を示した試験から、JECFA の PTWI (15 µg/kg bw/週) は適切ではないと結論。

○ヒトにおける無機ヒ素の長期曝露による主な有害影響は、がん、皮膚病変、神経毒性、心血管系疾患、グルコース代謝異常、糖尿病及び生殖発生毒性。

○神経毒性は主に急性曝露の報告であり、心血管疾患及び糖尿病と比較的低レベルの無機ヒ素曝露との関係の証拠は決定的ではない。

○発生毒性については、用量反応関係及び臨界曝露期間に関する証拠がさらに必要である。

○したがって、無機ヒ素経口曝露に起因する膀胱がん、肺がん、皮膚がん及び皮膚病変のデータが適切な基準点を示す可能性があると考えられた。

○膀胱がん、肺がん、皮膚がん及び皮膚病変について入手した全データは、食事による無機ヒ素の総曝露量が測定されていないため、飲料水中ヒ素濃度を曝露測定基準として使用した。

#### 8.4.1.2. 皮膚病変

- US EPA (1998、2001) 及び ATSDR (2007) は Tseng et al. (1968、1977) を用いて NOAEL 0.8 µg/kg bw/日を推定した。これ以前の試験における推定摂取量と食事からの曝露に関する不確実性のため、皮膚病変の参照値の決定には、より最近の調査の用量反応関係をモデル化することとした。
- 皮膚病変罹患率の有意な増加は、バングラデシュ (Ahasan et al. (2007)、Rahman et al. (2006a)、Kalra et al. (2009))、モンゴル (Xia et al. (2009))、及び西ベンガル (Guha Mazumder et al. (1998)) の集団において、濃度 100 µg/L 未満の飲料水曝露で報告された。
- Guha Mazumder et al. (1998) の調査の信頼度は、飲料水以外の曝露源から仮定されたヒ素曝露及び症例誤診の可能性のために疑わしいとされている (Schuhmacher-Wolz et al. (2009))。
- Ahsan et al. (2006) は、Rahman et al. (2006a) が考慮しなかった栄養不良状態による感受性の増加を考慮している。
- ⇒Ahsan et al. (2006)、Rahman et al. (2006a) 及び Xia et al. (2009) にベンチマークアプローチを適用した。

#### 8.4.1.3. 皮膚がん

- US EPA (1998、2001) 及び ATSDR (2007) は Tseng et al. (1968、1977) を用いて皮膚がんリスクを推定した。
- 新たな調査のうち、Beane-Freeman et al. (2004) については、組織学的に確認されたメラノーマと足指爪中ヒ素濃度の有意な関連を報告しているが、参照群が結腸癌患者のため、さらなる確認が必要であるとされた。
- ⇒Karagas et al. (2002) で算出された変化点を評価に用いた。

#### 8.4.1.4. 膀胱がん

- Kurttio et al. (1999) において、膀胱がん発生率の有意な増加が報告されているが、著者らは低曝露における関連の可能性を確認する必要があるとしている。
- NRC (2001) は、Chiou et al. (2001) 及び Chen et al. (1985、1992) をモデル化したところ、Chiou et al. (2001) については、有意な影響が認められなかった。また、CONTAM パネルは、Chen et al. (1985、1992) の報告については、飲料水中の比較的高い濃度に関連するとみなしたが、評価には用いなかった。
- ⇒NRC が Chiou et al. (2001) のデータから算出した BMCL 及び Karagas et al. (2004) のデータから算出された変化点 (EFSA が算出?) を評価に用いた。

#### 8.4.1.5. 肺がん

- NRC は、Chen et al. (1985、1992) のデータに注目し、これらの結果は Ferreccio et al. (2000) のデータから裏付けられていると結論した。
- CONTAM パネルは、Chen et al. (1985、1992) のデータは飲料水中の比較的高い濃度のみに関連するとみなした。また、Heck et al. (2009) が報告した最新データは用量反応モデリングには適切ではないとみなした。
- ⇒NRC が Ferreccio et al. (2000) のデータから算出した BMCL を評価に用いた。

#### 8.4.1.6. 臨界参照値の設定

- 検討した潜在的な参照値について、要約を作成（P5 別表）。
- ベンチマークドースモデリングに関する EFSA 意見書（EFSA 2009b）においては、ヒトのデータの適切なベンチマーク反応及び交絡因子を調整したベンチマークドース（BMD）及び BMD の信頼限界下限値（BMDL）の算出に関して正式なガイダンスは提示されていない。
- 各データを入手できなかったため、原著の未調整発生率に基づき 1%超過リスクを推定した。5%又は 10%の超過リスクの推定も可能と考えられたが、1%超過リスクが観察データの範囲内であると結論し、用量反応モデリングには 1%超過リスクを使用するものとした。
- Ferreccio et al. (2000) のデータから推定した BMDL<sub>01</sub> が 0.34 µg/kg bw/日と最も低かった。この研究の対象集団は比較的小規模であるが、栄養及び遺伝的背景がアジア農村地域よりも EU と類似する可能性が高いという利点がある。喫煙者においてヒ素と発がんに強い関連が認められたが、交絡因子の喫煙を調整後、残差交絡については決定出来なかった。
- 皮膚病変については、大規模集団のデータから高い一貫性が認められたが、無機ヒ素曝露は皮膚病変の十分条件ではないとされた。皮膚病変が主に飲料水中ヒ素レベルの高いアジア農村地域で見られていることから、栄養状態等の影響を受けている可能性がある。
- 無機ヒ素は直接 DNA と反応しないため、提唱されているどの発がん機構についても閾値を求めることが必要であると考えられるが、用量反応関係に関する不確実性を考慮すると、健康リスクがない無機ヒ素の用量をヒトのデータから決定するのは適切ではない。
- したがって、1つの参照値ではなく、別表で示した BMDL<sub>01</sub> の全範囲 0.3-8 µg/kg bw/日を用いるべきであると結論づけた。
- 上記 BMDL<sub>01</sub> の範囲は、ニューハンプシャー州における皮膚がん及び膀胱がんから決定された変化点（別表; Karagas et al. 2002、2004）及び Rahman et al. (2009) を評価した結果（P5 参考）により裏付けられる。

## Appendix 皮膚病変のベンチマークドースモデリング

皮膚病変に関する3つの疫学研究 (Ahsan et al. (2006)、Rahman et al. (2006a)、Xia et al. (2009)) については、US EPA の Benchmark Dose Software 2.0 を用いて BMDL を算出した。

○EFSA の科学的意見書 (EFSA 2009b) において、ベンチマーク反応 (BMR) は「理想的に BMR はごくわずか又は有害性のない効果量 (effect size) を反映する」とされているが、「観察範囲外への外挿から BMD の推定を避けるため、選択した BMR が小さくなりすぎないようにすべき」と要請することで制約を加えている。上記3つの調査のデータはバックグラウンドの低濃度から数百  $\mu\text{g/L}$  の高曝露までの範囲であり、1%超過リスクの使用が可能となる。しかし、著者らは低曝露参照群 (調査集団の第1五分位等) を使用して分析しており、低曝露参照群をバックグラウンド曝露とみなすことができるため、最低用量群又は最低用量群中の低用量部分となる BMD を算出する BMR の選択は低すぎる可能性がある。

○EFSA の科学的意見書 (EFSA 2009b) において、計数データのデフォルトとして BMR=10%を提唱している。これは、用量群あたりの個体数が通常 50 以下である場合の実験動物データを想定している。上記3つの調査では、サンプル数が約1桁大きく、BMR=1%の適用が可能と判断した。

○モデルの許容性は尤度比検定を用いて、各モデルと full model 及び reduced model のフィッティングを比較して評価した。

- full model は、用量反応関数を仮定しないモデル (パラメータは単に用量あたりの頻度)。
- reduced model は、用量反応のないモデル (全サンプルの平均曝露を表す用量軸と平行な直線)。
- モデルのフィッティングが以下となるように分析
  - Reduced model よりも統計的に有意に良好 ( $p < 0.05$ )
  - Full model よりも有意にフィッティングが悪くならない (サンプル数が多い場合、検出されない又は現実的ではない可能性のあるモデリングの差の検出が可能であるため、 $p > 0.01$  とした。)
- 各モデル間のフィッティングについては、Akaike Information Criterion を用いて評価した。

## (別表) 無機ヒ素の用量反応評価に用いたデータ

エンドポイント	集団	飲料水のヒ素濃度の基準点 (µg/L)	ヒ素摂取量の基準点 µg/kg 体重/日
皮膚病変	バングラデシュ (Ahsan et al., 2006)	BMCL <sub>01</sub> : 23 (a)	BMDL <sub>01</sub> : 2.2~5.7 (b)
皮膚病変	バングラデシュ (Rahman et al., 2006a)	BMCL <sub>01</sub> : 5 (a)	BMDL <sub>01</sub> : 1.2~4.1 (b)
皮膚病変	モンゴル (Xia et al., 2009)	BMCL <sub>01</sub> : 0.3 (a)	BMDL <sub>01</sub> : 0.93~3.7 (b)
肺癌	チリ (Ferreccio et al., 2000)	BMCL <sub>01</sub> : 14 (NRC, 2001)	BMDL <sub>01</sub> : 0.34~0.69 (c)
膀胱癌	台湾北東部 (Chiou et al., 2001)	BMCL <sub>01</sub> : 42 (NRC, 2001)	BMDL <sub>01</sub> : 3.2~7.5 (b)
皮膚癌	米国 (ニューハンプシャー州) (Karagas et al., 2002)	変化点 (d) : 1~2	変化点 : 0.16~0.31 (c)
膀胱癌	米国 (ニューハンプシャー州) (Karagas et al., 2004)	変化点 : 約 50	変化点 : 0.9~1.7 (c)

BMCL<sub>01</sub> : 1%超過リスクのベンチマーク濃度の 95%信頼限界下限

BMDL<sub>01</sub> : 1%超過リスクのベンチマーク用量の 95%信頼限界下限

(a) : 本意見書のために CONTAM パネルが算出

(b) : 1 日当たりの飲水量 3~5L、食品中無機ヒ素 50~200µg/日、体重 55kg と仮定して BMCL<sub>01</sub> から外挿 (セクション 8.4.1.1 参照)

(c) : 1 日当たりの飲料水 1~2L、食品中無機ヒ素 10~20µg/日、体重 70kg と仮定して BMCL<sub>01</sub> から外挿 (セクション 8.4.1.1 参照)

(d) : 傾きが有意になる前の最尤度<sup>さいゆうど</sup>変化点。これは BMDL ではなく無影響レベルの指標となる (セクション 8.3.3.1 参照)

(引用元 : EFSA 評価書の表 43)

## (参考) Rahman et al. 2009 の評価について

非線形回帰平滑化 (loess 法) を用いて、妊娠 8-30 週における母親の尿中ヒ素レベル平均 100 µg/L で二分化することで、カットオフ値 100 µg/L を決定。

100 µg/L 未満の尿中ヒ素レベルにおいて、尿中ヒ素レベルが 1 µg/L 増加すると、出生児体重は 1.68 g 減少する。

線形回帰直線の切片のデータが入手できなかったため、loess 曲線から目視により出生児体重を 2,730 g と推定した。BMR=1% (バックグラウンドからの減少は 2,730 g × 1%=27.3 g) とすると、尿中ヒ素レベルに対する傾きより、27.3/1.68=16.25 µg/L が得られるが、入手可能なデータから BMDL<sub>01</sub> の算出はできなかった。

そこで、Xia et al. (2009) \*のデータから求めた傾きの片側 95%信頼下限 2.7 µg/L/g 出生児体重を用いて、27.3/2.7=10.11 µg/L を算出し、母体尿中ヒ素濃度の BMDL<sub>01</sub> を約 10 µg/L と結論付けた。さらに、Lindberg et al. (2006, 2008a) 及び Vahter et al. (2006) の報告を基に体重 55 kg の人の食品及び自らの摂取量を計算すると、約 0.3 µg/kg bw/日となる。

\* Xia et al. (2009) は皮膚症状に関する報告。