

食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会

汚染物質部会

第7回会合議事録

1. 日時 平成24年2月15日（水） 10：00～12：18
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) ヒ素の食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
圓藤座長、香山専門委員、祖父江専門委員、田中専門委員、遠山専門委員、
広瀬専門委員、村田専門委員、吉永専門委員、
 - (専門参考人)
川村専門参考人、花岡専門参考人、山内専門参考人、山中専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価専門官、林課長補佐、
今井評価専門官、山本係長、長谷川技術参与
5. 配布資料
議事次第、座席表、化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会専門委員名簿
 - 資料1 汚染物質評価書（案）ヒ素
 - 資料2 無機ヒ素の遺伝毒性について
 - 資料3-1 ヒ素小グループの検討結果の概要
 - 資料3-2 無機ヒ素に関する疫学研究のNOAEL、LOAEL及びBMCLのまとめ
 - 資料3-3 飲料水中濃度から1日推定摂取量への換算結果のまとめ
 - 参考1 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）
 - 参考2 地域別 飲水量、体重、飲水以外の無機ヒ素曝露に関するデータ

- 参考 3 日本人の無機ヒ素曝露に関する知見
参考 4 EFSAの無機ヒ素の評価概要
参考 5 第72回JECFA会合のヒ素の評価概要

6. 議事内容

○圓藤座長 それでは、時間になりましたので、ただいまより第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会を開催いたします。

本日は部会メンバーの専門委員 11 名のうち、8 名に御出席いただいております。また、専門参考人として、川村先生、花岡先生、山内先生、山中先生に御出席いただいております。佐藤専門委員、白井専門委員、鰐淵専門委員は御都合により欠席でございます。食品安全委員会からは、小泉委員長を初め、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員に御出席いただいております。お忙しい中、御出席いただきましてありがとうございます。

本日の議事は、議事次第にありますように、(1) ヒ素の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、事務局から配布資料の御確認をお願いいたします。

○林課長補佐 資料の確認の前に、1 月 16 日付けで事務局の人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。中島事務局次長が異動いたしまして、後任に本郷事務局次長が着任いたしましたので、御紹介させていただきます。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、お手元に配布しております資料の確認をお願いいたします。議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 といたしまして、汚染物質評価書(案)ヒ素、資料 2 といたしまして、無機ヒ素の遺伝毒性について、資料 3-1 といたしまして、ヒ素小グループの検討結果の概要、資料 3-2 といたしまして、無機ヒ素に関する疫学研究の NOAEL、LOAEL 及び BMCL のまとめ、資料 3-3 といたしまして、飲料水中濃度から 1 日推定摂取量への換算結果のまとめ、参考 1 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)、参考 2 といたしまして、地域別飲水量、体重、飲水以外の無機ヒ素曝露に関するデータ、参考 3 といたしまして、日本人の無機ヒ素曝露に関する知見、参考 4 といたしまして、EFSA の無機ヒ素の評価概要、参考 5 といたしまして、第 72 回 JECFA 会合のヒ素の評価概要、それから、右上に追加資料とございますが、本日、圓藤座長より御提供がございました英語のもので Bolt と Montagud の論文でございます。資料の不足等があればお知らせください。

○圓藤座長 ありがとうございます。

配布資料の不足等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 1 (1) ヒ素の食品健康影響評価についてでございます。ヒ素につきましては前回、平成 23 年 3 月 10 日、第 6 回汚染物質部会での疫学研究の知見の精査を行い、LOAEL、NOAEL の設定の対象として 16 文献に知見を絞ってき

ました。また、評価書（案）では、前半部分の「評価対象物質の概要」まで確認を行っていただいております。本日は、まず評価書（案）の「ヒトにおける曝露」、「ヒトの体内動態」、「実験動物等における影響」について審議をしたいと思っております。事務局から御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 今、座長からお話がありましたように、前回の汚染物質部会は昨年 3 月でございました。また、昨年 10 月に専門委員の改選を行って以降、初めての汚染物質部会ということもございますので、私からこれまでの経緯について簡単に御説明を申し上げたいと思っております。

ヒ素の評価に関しましては、2009 年 3 月に食品安全委員会で食品中のヒ素を自ら評価することが決定され、汚染物質部会においては 2009 年 8 月より審議を開始したものでございます。ヒ素の評価については化学形態別に評価するということとなりまして、まずは無機ヒ素から始めることになっております。

また、本日の参考 4 にございますけれども、EFSA が 2009 年に無機ヒ素の評価を行ってまいりましたことから、無機ヒ素の評価においては、EFSA の評価に用いられている疫学の知見を中心に広く疫学の知見を確認することとなり、専門委員の先生方、専門参考人の先生方にレビューをしていただいたところでございます。前回の昨年 3 月の汚染物質部会で、NOAEL、LOAEL の設定の検討に使える文献を 16 文献まで絞ったところでございます。その絞った文献というのが本日の資料 3 に示しております 16 文献でございます。

また、前回の昨年 3 月の汚染物質部会においては、評価書（案）については評価対象物質の概要のところまで、知見の御確認をいただいておりますので、本日は 19 ページ以降の「ヒトにおける曝露」、「ヒ素の体内動態」、「実験動物等における影響」について、知見の確認をしたいと思っております。

まず、資料 1 の 19 ページをご覧ください。「ヒトにおける曝露」でございます。

1. 吸入曝露でございますが、ヒ素の大気中の濃度から、ヒトの体重 1 kg 当たりの 1 日推定摂取量は $0.0044 \mu\text{g As/kg 体重/日}$ とされる。

次に、15 行目からの経口曝露でございますが、ヒ素化合物は主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機・有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素が含まれている。

食品からの曝露といたしまして、数ページにわたって記載がございますけれども、19 ページの 20 行目でございますが、ヒ素は海藻類や魚介類に多く含まれている。22 行目の海産物にはアルセノベタインやアルセノシュガーなどの有機ヒ素化合物が多く含まれている。20 ページからは海産物についての知見がございます。海産物について一覧表になっておりますのが 21 ページの表 6 でございまして、表 6 をご覧いただきますと、魚類ですとか、サザエ、アサリなどの貝につきましても、有機体が多く含まれていることでございます。下のほうに海藻類がございますけれども、ヒジキにつきましても無機ヒ素が多く含まれているということでございます。

以上、簡単ですが、海産物について知見の御紹介をさせていただきました。

続きまして、24 ページにまいりまして農畜産物でございます。24 ページ、4 行目でございますけれども、野菜や果実類中に含まれているヒ素濃度は約 $0.01 \mu\text{g/g}$ 程度である。7 行目にまいりまして、哺乳動物の肉類に含まれるヒ素濃度は、牛肉で $0.024 \mu\text{g/g}$ 、豚肉で $0.018 \mu\text{g/g}$ と報告されております。9 行目にまいりまして、農水省によりますとコメ中の総ヒ素は平均 $0.16 \mu\text{g/g}$ ($0.04\sim 0.33 \mu\text{g/g}$) であったということでございます。この農水省による総ヒ素の調査の結果につきましては、次の 25 ページの表 8 に記載がございますので、ご覧いただければと思います。

続きまして、26 ページにまいりまして 10 行目からの飲料水からの曝露でございますけれども、11 行目、水道水の水質基準は $10 \mu\text{g/L}$ でございますので、通常、水道から供されている水道水に関しましては、水質基準を超えるヒ素を摂取することはないが、地下水を飲料水として利用する場合は、地下水に含まれているヒ素が摂取されることがあるということでございます。

続きまして、22 行目からの経口曝露量の推定でございます。26 ページから 27 ページにかけて、総ヒ素、無機ヒ素、有機ヒ素の知見を分けて記載がございますが、いずれも Mohri ら、Yamauchi ら、厚生労働省のトータルダイエツト調査の結果をお示ししてございます。

まず、26 ページの 23 行目からの総ヒ素でございますが、Mohri らの陰膳による調査によりますと 28 行目でございますが、4 名の成人について 7 日間調査を行ったところ、1 日総ヒ素摂取量は $182.3\pm 114.0 \mu\text{g}$ ($27.0\text{-}376.0 \mu\text{g}$) であったと報告されております。また、Yamauchi らの陰膳方式による調査によりますと、1 日総ヒ素摂取量は $195\pm 235 \mu\text{g}$ 、幅ですと $15.8\text{-}1,039 \mu\text{g}$ と報告されております。また、厚生労働省のトータルダイエツト調査におきましては、日本人の 1 日総ヒ素摂取量は $177.8 \mu\text{g}$ 、そのうち飲水量は $0.1 \mu\text{g}$ と推定されてございます。

35 行目からの無機ヒ素でございますが、Mohri らの陰膳のデータによりますと、と 27 ページの 1 行目から 2 行目にまいりまして、1 日無機ヒ素摂取量は $10.3\pm 5.5 \mu\text{g}$ ($1.8\text{-}22.6 \mu\text{g}$) であったと、Yamauchi らの報告によりますと、1 日無機ヒ素摂取量は $33.7\pm 25.1 \mu\text{g}$ ($8.34\text{-}101 \mu\text{g}$) と報告されております。

最後、有機ヒ素でございますけれども、Mohri らの陰膳のデータによりますと 16 行目からの 7 日間の調査におきましては、1 日当たりメチルアルソン酸 $6.5\pm 4.6 \mu\text{g}$ 、ジメチルアルシン酸が $49.9\pm 49.8 \mu\text{g}$ 、トリメチルヒ素化合物 $87.3\pm 76.8 \mu\text{g}$ でございました。Yamauchi らの報告によりますと、MMA が $2.25\pm 2.5 \mu\text{g}$ 、DMA が $12.9\pm 11.1 \mu\text{g}$ 、TMAO $148\pm 226 \mu\text{g}$ であったということでございます。

以上がヒトの曝露に関する知見でございます。

○圓藤座長　そこで、一たん。

○山内専門参考人　よろしいですか。間違いがあるので訂正させていただきます。発言をよろ

しいですか。

○圓藤座長 どうぞ。

○山内専門参考人 今の 27 ページの 21 行目、TMAO148 μg となっていますけれども、私の論文ではこうなっていないと思います。これはアルセノベタインでございますので、TMAO はこのような量は出ませんので、アルセノベタインと変更してください。

○林課長補佐 承知いたしました。確認のうえ修正させていただきます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

それから、参考 3 の御説明もお願いいたします。

○林課長補佐 参考 3 をご覧ください。参考 3 につきましては、前回の汚染物質部会に出したものと同一資料でございます。この参考 3 につきましては、本日の評価書（案）に記載されている内容とほぼ同じでございます。

まず、1 ページの 1. につきましては、今、申し上げました経口曝露の 21 ページの表 6 に記載されておりますデータと同じものでございますし、2. の飲料水からの曝露の推定につきましては、本来だったら 26 ページの (2) の飲料水からの曝露に記載すべき内容でございますけれども、飲料水からの曝露の推定としましては、飲料水中濃度 2.2 $\mu\text{g/L}$ 及び食事からの平均摂取量 186 $\mu\text{g/人/日}$ の測定結果及び食物から摂取するヒ素のうち、無機ヒ素化合物の割合 (17%) から、経口経路によるヒトの体重 1kg 当たりの 1 日推定摂取量を 0.73 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日としているというものでございますし、2 ページにおきましては、平成 20 年の水道統計のデータでございますけれども、飲料水中のヒ素（ヒ素及びその化合物）の実際の濃度でございますけれども、原水におきましては水質基準の 10 $\mu\text{g/L}$ を超えるものが 5,154 件中 37 件、見られているところでございますが、浄水におきましては水質基準を超えるものにつきましては 1 件、見られているというものでございます。

また、3 ページの陰膳方式による推定でございますが、こちらは、今、私が御説明しました評価書（案）の 26 ページから 27 ページにございます、無機ヒ素に関するものと同じものを記載してございます。その下のその他につきましては、日本人のヒジキからの無機ヒ素摂取量推定でございますして、一日当たりの無機ヒ素摂取量を推定いたしましたところ、真ん中辺にございますけれども、一日当たりの摂取量を約 0.9 g と推定したというものでございます。

以上、参考 3 でございました。

○圓藤座長 ありがとうございます。

参考 3 を含めまして、「ヒトにおける曝露」に関しまして、御意見をいただきたいと思いますが、どなたか、御発言はございますでしょうか。無機ヒ素曝露と有機ヒ素曝露の両方がありますので、それらの知見をまとめていただきましたが、よろしいでしょうか。

また、総合的に御議論いただきたいと思いますので、次の「ヒ素の体内動態」につきまして御説明願います。

○林課長補佐 それでは、27 ページをご覧ください。体内動態につきましては 27 ページから 33 ページに記載がございます。

まず、27 ページの 25 行目からの吸収でございますが、無機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収はヒトにおいて 55～87% である。飲料水中に存在する亜ヒ酸塩及びヒ酸塩は、摂取後、急速かつほぼ完全（約 95%）に吸収されることが示されている。31 行目でございますが、有機ヒ素の経口摂取による消化管からの吸収に関するデータは極めて少ない。5 価の MMA 又は DMA の摂取 4 日後までに尿中に排泄されたヒ素量は、それぞれ摂取用量の 78% 及び 75% であり、5 価有機ヒ素化合物の胃腸吸収は 75% よりも多いということが示唆されております。

以上、簡単でございますが、吸収でございます。

続きまして、28 ページの 21 行目からの分布でございます。22 行目でございますが、ヒトのヒ化水素中毒では、最初の数日は血液中にヒ素が検出され、致死的な濃度では大量のヒ素が肝臓、腎臓、膵臓に分布しております。29 ページにまいりまして 12 行目でございますが、母乳に排泄されるヒ素濃度は低いこと、ヒ素化合物は胎盤を通過し、胎児へ移行することも報告されております。

続きまして、17 行目からの代謝でございます。生体内に吸収された無機ヒ素はメチル化代謝され、主として 5 価メチルヒ素化合物の一つである DMA として尿中に排泄される。30 ページにまいりまして 5 行目、一方、海産物由来のヒ素代謝の報告は動物試験でも少ない。アルセノシュガー含有量が高い海藻を常食とするヒツジの尿及び血中ヒ素を形態別に分析した結果、尿中及び血中の主代謝物は 5 価 DMA であったということでございます。

また、19 行目でございますが、アルセノベタインのような有機ヒ素化合物は、無機ヒ素化合物に比べてほとんど代謝されず、より迅速に尿中に排泄される。無機ヒ素のメチル化代謝には種差が認められておりまして、マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しており、5 価 MMA 及び DMA の尿中排泄は認められない。一方、リーサスモンキー、ウサギ、マウス、ラット及びハムスターは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している。これら実験動物の尿中に排泄される 5 価 MMA の割合はヒトと比較して圧倒的に少なく、5 価 MMA から DMA へのメチル化が効率的であることが報告されております。31 ページから 32 ページの図 4、図 5 におきましては、ヒ素化合物の代謝の様子を図示してございます。

○山内専門参考人 ちょっとよろしいですか。間違いがあるので、座長、よろしいですか。

○圓藤座長 いや、また後で結構です。どうぞ、先へ続けてください。

○林課長補佐 では、排泄まで説明させていただきますが、32 ページの 7 行目からでございます。ヒ素及び代謝産物は主に尿及び胆汁に排泄される。ヒト尿中排泄におけるヒ素化合物の一般的な割合は、5 価 DMA（40～75%）、ヒ酸及び三酸化二ヒ素は（20～25%）、さらに他の 5 価メチルヒ素化合物である MMA（15～25%）である。20 行目でございますが、ヒトの血液中での半減期は 1、30、200 超時間の三相であると報告がござ

います。

続きまして、33 ページでございますけれども、11 行目、ヒトのヒ素メチル化代謝能は実験動物と比較して低い。一方、ラットでは代謝生成した 5 価 DMA が赤血球に保持されるため、ヒト、マウス及びハムスターなどの哺乳動物と比較して尿中排泄が遅く、ヒ素が体内に長時間滞留するというところでございます。

以上が体内動態の知見でございます。

○圓藤座長 どうもありがとうございました。

それでは、山内先生。

○山内専門参考人 よろしいですか。30 ページの 17 行目、「魚や甲殻類に存在する AsBe や AsC は」という下りですけれども、アルセノベタインは言及しても間違いではないですが、この論文ではアルセノコリンをここまで言及しておりません。当時、アルセノコリンは検出できておりませんので、アルセノコリンをここで言及するのは間違いだと思いますので、除いておいたほうがよろしいかと思えます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかはございませんでしょうか。御意見をいただきたいと思えます。

それでは、続きまして「実験動物等における影響」につきまして御説明願います。

○林課長補佐 それでは、53 ページをご覧ください。27 行目から「実験動物等における影響」を記載してございます。

まず、28 行目からの急性毒性でございます。3 価三酸化二ヒ素の単回経口投与における半数致死量 (LD₅₀) は、マウスで 26,000~39,000 $\mu\text{g As/kg}$ 体重、ラットで 15,000~145,000 $\mu\text{g As/kg}$ 体重であった。また、ヒ酸カルシウムをラットに経口投与したところ、LD₅₀は 112,000 $\mu\text{g As/kg}$ 体重、ヒ酸鉛の LD₅₀は 175,000 $\mu\text{g As/kg}$ 体重であった。この LD₅₀ のばらつきは、動物種、系統、投与化合物及び実験室の相違によると考えられているところでございます。

続きまして、54 ページの反復投与毒性でございますが、一般的に 5 価のヒ素よりも 3 価のヒ素のほうがより強い毒性を有していると言われ、無機ヒ素化合物の反復経口投与では循環器、呼吸器、消化器、造血器、免疫器官、生殖器及び神経に多くの影響を与えると考えられているとございます。その下に、7 行目から亜急性毒性試験、19 行目から慢性毒性試験の記載がございますが、亜急性、慢性ともに血液とか血圧とか、心拍出量等への影響が認められているところでございます。

続きまして、55 ページの発がん性でございます。発がん性につきましては、ヒトの疫学の文献のレビューをした結果、ヒトでは膀胱がんや肺がんが認められるというところでございましたけれども、11 行目から記載がございますように、発がん性が明確なヒトと比較して、実験動物における研究では無機ヒ素の慢性経口投与において、腫瘍発生率の増加は通常確認されていないというところでございます。

また、動物の試験におきましては、神経毒性や免疫毒性、生殖・発生毒性が非常に高い

用量なのですけれども、それらの知見が得られているところでございます。

なお、「動物実験等における影響」の部分につきましては、鰐渕専門委員に御協力いただいて作成をしてございますけれども、本日、残念ながら鰐渕先生は急遽、御欠席ということでございますので、事務局から簡単に御説明をさせていただきました。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

鰐渕専門委員は本日、欠席でございますので、また、鰐渕専門委員から意見をいただきまして、修正していきたいと思っておりますけれども、そのほかの点で御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

今回の素案をもとにいたしまして、「ヒトにおける曝露」以降の部分について事務局で評価書の修正を行います。また、ヒトについての知見につきましても、本日、御説明いただいておりますけれども、御意見をいただきましたら、また、追加・修正していきたいと思っておりますので、お目通しいただきたいと思っております。本日はその内容につきまして、細かに議論をしなくてもいいのではないかなと思っておりますので、次回に御指摘いただきたいと思っておりますし、その間に御意見をお寄せいただければと思っております。素案ですので、ヒトでの知見に関しましては、本日の議論からは省略させていただきますが、よろしいでしょうか。どうぞ、遠山専門委員。

○遠山専門委員 どこに焦点を当てて議論するかというのがよくわからなかったのですが、今日、説明があったことに関しての質疑応答を今、されているわけですか。それとも、一般的なことでいいのですか。

○圓藤座長 一般的なこともお願いいたします。

○遠山専門委員 では、2点ほど申し上げます。

1点は一般的にデータが古いものが多いわけです。古いものが多いこと自体は別に悪いことではないのですが、特に曝露状況とかというのはその年代、そのときの状況とかによっても変わり得るので、できるだけ新しいものを中心にまとめるなり、過去との比較というのがわかるような形で記したほうがいいだろうと思っております。メカニズムやその他の毒性の影響に関しては、別に基本的には文献が古くても新しくても、結果にはそんなに大きな違いは恐らくないものがほとんどだと思いますので、古いものを引用すること自体は別に問題はないと思っております。

ただ、ヒトへの曝露というか、ヒトへのリスク評価をするという観点から考えると、今、実験動物の話でかなり高用量の曝露のデータを中心にまとめているのですが、もしも、つまり、体重1 kg 当たり 100 mg とか、そういうレベルの曝露で、一方、ヒトへの曝露は桁違いに低いわけですから、高用量のものについては詳しく書いても、余り意味がないと僕は思っています、できるだけ微量なものがもしデータとしてあるのであれば、そちらを中心にまとめたほうがいいだろうというふうに思います。自分の直接の専門ではないので詳しくはわかりませんが。

○圓藤座長 ありがとうございます。重要な御指摘だと思いますので、それを考慮して検討していく必要があるかと思ひます。

それから、曝露に関しましてはいろいろな事件があつたり、地域性があつたり、いろいろな問題があつて高濃度曝露したときもあります。もう一つ、この部会で議論すべきことは、日本人、我々一般の者がどの程度、食品から曝露するのかというところを意識して、焦点を当てる必要があるかと思ひます。そこにつきましては、食生活はそんなに大きく変わつてきているわけではありませぬので、曝露量に関して一般の食品からの摂取に関しては、そんなに大きな変動はないのではないかとと思ひます。ただし、分析法が大きく変わつておりますので古い時点での分析の仕方、特に古いときにはトータルでのヒ素量をはかるということが主に行われておりましたので、無機ヒ素と有機ヒ素を分別定量していくということも意識しつつ、評価をしていく必要があるかと思ひておりますので、先生の御指摘は重要だと思ひますが、どうぞ。

○遠山専門委員 ヒトが1日に食品から曝露する量ですが、例えば曝露量のデータで70年代、80年代とか、かなり古いものもあるわけですね。言うまでもなく食生活が非常にバラエティに富んできて、バウンダレスで、国産と申しますか、地産地消をしようと思つても、むしろ、それができないぐらい国外からのものもふえてきているわけですし、そういう意味では、30年ぐらい前のものと現状とは大分、食べているものについては変わつてきていると思うので、できるだけ曝露評価については新しいものを重視したほうがいいだろうと思ひています。

○圓藤座長 御指摘をありがとうございます。

ほかはございませぬでしょうか。また、新しいデータを先生方、入手されましたら、御報告いただきたいと思ひます。追加して加えていきたいと思ひますので、よろしくお願ひいたします。そのほか、御意見はございませぬでしょうか。どうぞ。

○村田専門委員 36ページの発がん性のところでございませぬけれども、我が国でありました日鉦佐賀関の銅製錬所での結果、あれはきちつとヒ素について測つてはいないんですけれども、事例としてそういうのがあつて肺がんが起つたということ、作業年数だとか、用量依存性みたいなものがあるよつだということは言われていたよつので、そのくだりを少しだけ要約して可能なら初めに入れていただければという気がいたしました。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

いかがいたしましよつか。ヒトにおける影響のところを議論いたしましよつか。それとも、今回ではなくて、また、次回というふうに戻しましよつか。次回。

○林課長補佐 次回でお願いしましよ。

○圓藤座長 ヒ素につきましては、今、言われた大分県佐賀関での肺がんの問題とかがございませぬし、職業曝露に関しましては世界で何か所か、大きなコホートがございませぬので、そこでの知見がございませぬ。それらをもとにして環境省はヒ素の評価を経気道曝露に関し

て行っております。その知見も参考に加えていきたいと思っておりますが、こちらはどちらかという主として食品からの曝露を考えておりますので、議論を少しすみ分けていきたいと思っておりますけれども、また、ヒトにおける曝露影響に関しましては、つけ加える点がございましたら、意見をお寄せいただきまして次回以降で議論していきたいと思っております。ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。

それでは、一たん、議論を終了いたしまして、無機ヒ素の遺伝毒性について議論を進めたいと思っております。疫学研究の知見からは無機ヒ素曝露によって、肺がん、膀胱がんといった発がん性が認められております。発がん性を示す物質につきましては、発がんに関して遺伝毒性の関与を考慮した上で評価を行う必要があります。まず、無機ヒ素の遺伝毒性に関する判断を行うことが必要になってまいります。まず、無機ヒ素の遺伝毒性に関しまして、事務局から御説明願います。

○林課長補佐 それでは、資料 1 と資料 2、あと、参考 1 と追加資料を用いまして遺伝毒性に関して御説明をさせていただきます。

まず、資料 1 でございますが、遺伝毒性につきましては、ヒトの遺伝毒性につきましては 49 ページから、動物に関しましては 57 ページから記載がございます。この評価書（案）における遺伝毒性の部分は、本日、お越しいただいております山中専門参考人に御協力いただきまして作成をしたものでございます。山中先生の御助言により、この遺伝毒性の部分につきましては IARC の報告書をベースに記載してございます。評価書（案）に載っております動物とヒトにおける *in vitro*、*in vivo* の知見をまとめたものが資料 2 でございますので、資料 2 を用いまして無機ヒ素の遺伝毒性について御説明を申し上げます。表面が 3 価の無機ヒ素の知見、裏面が 5 価の無機ヒ素の遺伝毒性に関する知見をまとめたものでございます。

まず、一番上のヒト (*in vitro*) でございますが、染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、いずれも陽性の結果が出てございます。その下にまいりまして、細菌及び動物実験のまず *in vivo* でございますけれども、変異原性試験、優性致死試験の腹腔内投与の試験は陰性でございますけれども、染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイにおきましては陽性でございます。その下の細菌及び動物実験の *in vitro* でございますが、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験におきましては陰性でございますが、染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、細胞形質転換試験では陽性の結果が出てございます。ただ、陽性になっているところの投与量は、非常に高い投与量で影響が出ているものでございます。

また、裏面にまいりまして 5 価の無機ヒ素の知見でございますが、ヒトの *in vitro* におきましては、染色体異常試験で真ん中のヒト末梢血リンパ球では陰性なのですが、あとの二つでは陽性でございます。実験動物 (*in vitro*) でございますが、遺伝子突然変異試験では一番下のマウスの試験では陽性でございますが、上の二つのシリアンハムスタ

一胚細胞の試験では陰性、あとは染色体異常試験、小核試験、姉妹染色分体交換試験、細胞形質転換試験では陽性の結果が出てございます。

無機ヒ素の遺伝毒性については、このような結果が出てございます。

これに関連いたしまして、ヒ素の発がんに関しての分子機構についてまとめてございませので、資料1の評価書(案)の59ページからご覧いただければと思います。

59ページの32行目から、ヒ素誘導性発がん性に関連してのメカニズムについて簡単に記載してございますけれども、ヒ素誘導性発がんに関連して、幾つかの異なるメカニズムが提案されているところでございます。60ページにまいりまして、3価のメチルヒ素は3価の無機ヒ素よりも強い毒性や遺伝毒性を有しているが、5価のメチルヒ素は5価の無機ヒ素よりも毒性や遺伝毒性は低いとされているということでございます。

まず、遺伝毒性でございしますが、ヒ素は、染色体異常、小核、異数体、核内倍加及び遺伝子増幅を誘導する。これらはヒ素に曝露されたことから生じる遺伝子の不安定性に寄与している。ヒ素は点突然変異の誘導能はないと考えられている。3価のメチルヒ素分子は*in vitro*で細胞内でDNA損傷を誘導する能力があり、活性酸素種により仲介される*in vitro*でのDNA鎖破壊を引き起こす唯一の分子種であるということでございます。

遺伝毒性以外にも12行目から記載がございませDNA修復の変化、25行目から記載がございませ酸化ストレスの誘導、61ページにまいりまして4行目からのDNAメチル化の変化、10行目の細胞形質転換、16行目の細胞増殖の変化、26行目の細胞シグナル伝達の変化、35行目からのステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化、62ページにまいりまして9行目からの遺伝子増幅がヒ素誘導の発がんに関連しているという知見がございましたので、評価書(案)のほうにまとめさせていただいております。

以上が無機ヒ素に関する遺伝毒性と発がんに関連するメカニズムでございませけれども、遺伝毒性・発がん物質と考えられるものについて、どのように評価をしていったらよいのかというものを例としてお示ししたのが本日、お配りしてございませ参考1と追加資料の英語の文献でございませ。

まず、参考1をご覧ください。参考1は、食品安全委員会の化学物質・汚染物質専門調査会における清涼飲料水を対象といたしました、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引きでございませ。これは化学物質・汚染物質専門調査会で決定された内容でございませ。

この最後の裏面、最後のページの別紙となっているところをご覧いただければと思いますが、清涼飲料水の評価におきましては対象物質が発がん物質であるとなった場合、このチャートに記載しております手順で評価を行ってございませ。発がん物質であるかどうかということをもまず判断いたしますと、発がん影響があるのか、非発がん影響があるのかということをもまずふるい分けを行いまして、発がん影響があるというものと判断されませと、発がん性に対する遺伝毒性の関与があるのかどうかという観点で知見を見てまいりませ。

その結果、一番左側の発がん性に対する遺伝毒性の関与がないと判断されたものにつきましては、発がん性に関する NOAEL をもとに TDI を算出する。また、発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実となったものにつきましては、発がん性に関する NOAEL をもとに TDI を算出する、数理モデルによる発がん性リスク評価の併記あるいは一方を記載ということとなっております。また、Ⅲ番目でございますが、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判断されますと、数理モデルによる発がん性リスク評価をするということです。清涼飲料水では、このような形で評価を行っているところでございます。

また、ほかの考え方といたしまして、本日の追加資料でお配りしております英語の論文をご覧ください。これは職業曝露に関する発がん性に関する閾値の有無の判断基準をまとめたものでございます。これの 2 ページ目の 62 ページとなっているページでございますが、この右下の Fig. 1 をご覧ください。この図は、発がんに遺伝毒性が関与しているかどうかということに基づいて、評価をどのようにするか、判断をどのようにするか、まとめたものでございます。

まず、発がん性物質であるかどうかということ判断をいたしまして、遺伝毒性が関与しているか、遺伝毒性ではないのかということを見ます。その後、DNA の反応性があるのか、それとも染色体のみ、**genotoxicity only on chromosome** であるかどうかというところで判断を行って、DNA の反応性がどの程度、関与しているかということで、下の A、B、C、D というように割り振ってございます。

まず、一番左側でございますが、一番左側にまいますと、明瞭な DNA 反応性やイニシエーションがあるとなりますと、閾値なしの直線モデルということで判断するということでございます。その隣の B のところにまいますと、DNA の反応性はボーダーラインだと判断されるものについては LNT モデルを使うか、留保するというところでございます。その隣の C のところにまいますと、DNA の反応性は弱い遺伝毒性がある、二次的なメカニズムが重要であると判断されると、実用的、複合的な閾値を有すると判断するということでございます。一番右側については、非遺伝毒性・発がん性物質、非 DNA 反応性のものであると判断されたものについては、完全な閾値を有するというふう判断されるということで、A と B につきましては、LNT モデルを使うかどうかということになるのですけれども、C か D につきましては NOAEL を設定して、TDI を算出するという、そのような判断基準のもと、評価を行っているというものもでございます。

これらの判断の方法ですとか、ヒ素の遺伝毒性の知見を踏まえまして、無機ヒ素の遺伝毒性をどのように判断するのかについて、御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。

今の御説明に御意見はございますでしょうか。山中先生、遺伝毒性について補足の御説明をお願いしたいと思いますが。

○山中専門参考人 今まで遺伝毒性に関して、恐らく IARC のところを参考にされたということですが、多少、古い知見もあるかと思うのですが、おおむね、この情報は現在に至っても大きな変化はないだろうということをまず補足させていただきたいと思います。

評価書（案）の資料の 1 のどこのくだりに書いてあるのかわからないのですが、*in vitro* の話につきましては資料 2 で、今、御説明いただいたとおり、一般的にはヒトでもあるいは培養細胞あるいは細菌でも、遺伝子に対する突然変異、遺伝子変異につきましては、結果としては陰性というふうな考え方が恐らく支配的だと。その他、今、御説明がありましたように、小核、それからあと、染色体異常、この辺についてはおおむね陽性、濃度はさておいてそういうふうな知見が恐らく支配的だと。場合によってはむしろ実験系に依存するかと思うのですが、割と小核試験が極めて感度がいいという情報も幾つか報告されております。まとめてみますと、染色体に対する影響は割と多いのですが、遺伝子そのものの変異ということに対しては、直接的には恐らく働かないだろうと、無機ヒ素が直接、働くことはないだろうと。

では、どういうふうな形で発がんに行くのかという一つの考え方としては、先ほど代謝のところでお説明があったかと思うのですが、ヒ素の代謝というのは基本的には酸化還元、その後にメチル化が起きるというプロセスを基本的には踏んでいく。そのプロセスの中で、特に酸化還元のプロセスの中で活性酸素が出てくるだろうと。そのいわゆる活性酸素の影響というのが発がんへの影響につながっているのではないかというような考え方も、現在では割と支配的になってきていると。それはすべてではございませんけれども、一つの大きな要因としてはそういう考え方があると。

突然変異が起きないということと無機ヒ素は直接、DNA には結合しないというような知見もございますので、この辺のところは直接、DNA に何か変化を及ぼすというような作用よりも、むしろ二次的な活性酸素の産生によって発がんへつながっているのではないかと、染色体異常その他、いろんな変化が起きて発がんへつながっているのではないかと、最近の割とまとめられた知見であるかというふうに理解しております。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

遠山先生に以前、無機ヒ素だけで議論していいのだろうかというのは、実はここに絡んでおまして、焦点をとりあえず無機ヒ素曝露を考えて議論しております。しかし、体の中で代謝されますので、発がんの機序となりますと、無機ヒ素が直接作用するとは限らなくてむしろ代謝されたもの、あるいはそれがさらに活性酸素とかの影響を与えるというふうな代謝も絡めて議論しないと難しいので、ここでの議論は無機ヒ素だけの議論では無理であろうという気も含めての議論であろうかと思っておりますので、それを含めまして御議論いただきたいと思います。どなたか。山内先生。

○山内専門参考人 今の議論に関連しまして、今、座長がいみじくも代謝物も含めてとい

うお話をされておりますので、今日今日の資料や本文のほうにも一切、取り上げられていないのですけれども、日本人 246 人で環境省の仕事を代行させてもらったのですけれども、その成果が、先生方が御存じのように TAP、Toxicology and Applied Pharmacology に、2004 年で私の名前で酸化ストレスとヒ素の形態別との関係性を論じてあります。

さらにそれを統計学的に因子分析までかけた成績は、2006 年にヨーロッパの雑誌ですけれども、Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology に私がまとめた論文として出ておりますので、ぜひとも、これは日本人のデータでございますので御参考にして、また、数も 246 人でこれは内科的検診ですべて異常者を外して、真の意味での健常者としてまとめたものでございます。このときはダイオキシンが問題になっていた時期でございますので、ダイオキシン曝露というものも一切なかった人たちだということ、ダイオキシン濃度を測定した後の結果ですので、ヒ素はクリアに評価できるようになっておりますので、この部会でもできたら御検討いただければ幸いです。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかはございませんでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 今日の今の議論のポイントというのは、無機ヒ素に遺伝毒性があるかどうかについて議論をするところから始まりましたね。それで、無機ヒ素の代謝産物を含めて、遺伝毒性を議論するというのも重要だというふうに、先ほど座長がおっしゃったと思うのですが、それはそれで全く異論ないのですが、それで山中先生がおっしゃったこともごもっともだと思うのですが、教えていただきたいのは、メチル化されているヒ素化合物が DNA に直接結合をしているという実験的な証拠があるのかどうか、もしそれがあれば、無機ヒ素、その代謝産物を含めて遺伝毒性というか、遺伝子障害性のあるものということになりますし、先ほどおっしゃったようにメチル化されたものが間接的に酸化ストレスというか、ROS を出して、結果としてそれが発がんにつながるといふことであれば、それはノンジェネトキシクという判断を下せると思います。重要なポイントなので、その点を明確にいただければ、このディスカッションの方向性が決まると思うのですが。

○圓藤座長 ありがとうございます。

山中先生、御意見をいただけますか。先ほど無機ヒ素が DNA に直接、つながらずにおっしゃいましたけれども、代謝された、メチル化されたようなヒ素が直接 DNA につながることはあり得るのでしょうか。

○山中専門参考人 恐らく報告としては割と少ないかと思うのですが、我々のラボのところでは代謝されたメチル化ヒ素が DNA と反応するというようなデータもちょっと持っていますので、100%かと言われれば、ヒ素全部という話になるとなかなか難しいかなと。

ただ、ヒトのいわゆる無機ヒ素、結局は無機ヒ素の曝露によって代謝されるということが前提なので、大部分が、その代謝のメカニズムの中でかなり非現実な濃度で実験をやっているケースも多々あるので、それがどこまで信頼性があるかという問題も少しはあるか

と思います。通常、いわゆるサイトトキシシティが非常に強い3価のヒ素を *in vitro* ないしは例えば *in vivo* で曝露したときに、当然、このどこかのくだりにも書いてありましたけれども、マウスとかラットにつきましては、かなりヒ素のレスポンスがヒトと異なるのではないかということも言われていますので、その評価が量との関係等を含めて、実際に評価するのがなかなか実は難しいところもあるかと思うのですね。特にメチル化された代謝物をどういう形で曝露するのか、あるいはスターティングコンパウンドはどういうものを用いるかで、かなり実験の結果も変わってくるような気はします。ちょっとあいまいな答えで申しわけございません。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。遠山先生、お願いいたします。

○遠山専門委員 例えば 2,3,7,8-TCDD などだとヒトにおける発がん物質ということで、IARC でもクラス 1 にされていますが、遺伝毒性があるかということである無しで済むよ。つまり、僕も本当の専門ではないもので詳しくは細かいことまでわかりませんが、加速器マスを使って、そしてダイオキシンのアダクトが DNA に結合しているかどうかということ調べた結果、結合していない、あるいは結合しているとみなせないということで、DNA に対する直接の付加体ができているということ、そのように判断されています。同じような意味で、メチル化されているヒ素が DNA に直接、付加体のようなものが結合してつくっているのかどうか。そのあたりがはっきりすればいいのですが、もし、なければ、むしろ、先ほどのお話を総合的に伺っている限りでは、発がん性はあるけれども、遺伝子障害性を直接の理由とした発がん性ではないというふうに判断するのがいいのかなというふうに聞こえるわけですが。

○山中専門参考人 その辺、直接、DNA に反応しているかどうかというのをいわゆるディテクションすることが、なかなか現時点では難しいので、データとしては極めて少ないというような御判断をいただければと思います。

○圓藤座長 ヒ素で DNA への結合ができているという NASA の論文とかがありますので、完全に DNA に直接つながらないという証明ができるのかと、あり得ないのかという証明というのは非常に難しいと思っておりますけれども、今までの知見から考えると、積極的に直接つながるといふ知見は、今のところ見つかっていないというレベルではないかと思っております。むしろ、それ以外の酸化的ストレスが働いているという知見がありますし、それから、クロモソームに働いているという知見もたくさんある、また、その他の知見がありますので、DNA に直接作用して、それによって発がんが起こったと決めつけるのは極めて危険であろうと、がんが起こるのは間違いないのですが、それが DNA に結合したために起こっていると言い切るのは、むしろ、否定的であろうというのが今のところではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

私が出しました英語の論文で、ノンジェネティックと言い切れるかということ、そこまではきつかなという気もいたしておりますが、では、ジェノトキシックといったときに、

genotoxicity only on chromosome、染色体にだけ働くジェノトキシシティであると言い切れるかどうかといいますと、クロモソームに働いているのは事実であろう。染色体異常は代謝物でたくさん起こしておりますし、染色体異常もたくさん見られておりますので、これは認めることはできますが、オンリーと言えるかどうかというのは疑問であろうかと思っております。スピンドルに働くトポイソメラーゼとかがあるというようなこともあります。

では、DNA に反応するという、causing mutations というのに持っていかというと、必ずしもそっちへ持っていくのが妥当かという、その両者ともあろうかなという気がしておりますけれども、主としてそういうことで Clearly DNA-reactive というのには、持っていけないのではないかと思っております。としますと、Borderline cases か、Weak genotoxin, secondary mechanism important という間接的な作用でもって、がんが起ってくるという、このあたりではないかなと思ひまして、私は参考文献として、これを議論に使わせていただきました。

食品安全委員会では同じような議論がなされて、清涼飲料水部会のほうでつくられたのが参考 1、古典的には非発がん性のものであれば、NOAEL、LOAEL でもって TDI を算出していく、発がん性であれば数理モデルに従って、例えばユニットリスクなどを設けていくというのが古典的な考え方でありましたが、最近の考え方はもう少し細かく、4 段階ぐらいに分けて議論するのが妥当ではないかということで、清涼飲料水部会のほうでは、このような 4 段階ぐらいに分けて評価していこうというふうになったようですが、そのような流れが私の出しました資料においても、職業曝露における考え方として、評価の仕方として出されてきた、これはいろんな機関でこのような議論がなされていると思ひます。これにこだわらず御議論いただければと思っておりますが、いかがでしょうか。

○廣瀬委員 一つ、お伺いしたいのですけれども、資料 2 の無機ヒ素の遺伝毒性試験で、下のほうの細菌及び実験動物 (*in vitro*) のところですが、復帰突然変異試験のデータがここには一つしか書かれていないのですが、ほかにもデータがあってすべてマイナスなのか、一部、プラスのデータがあるのか、その辺はいかがでしょうか。

○圓藤座長 調べていただいたのは無機ヒ素ばかりでしたよね、資料 2 に載っているのは。だから、代謝された有機ヒ素の遺伝毒性の知見も少しありますよね。有機ヒ素も含めていかがでしょうか。

○長谷川技術参与 無機ヒ素の遺伝毒性についてなのですけれども、IARC のデータをもとに、今回、資料 2 を作成いたしましたけれども、それ以外の、ATSDR、EFSA 等の遺伝毒性試験の評価に使われている知見につきましても、サルモネラ、大腸菌を用いました遺伝子突然変異はほとんどの報告で、ないという報告になっております。

○廣瀬委員 ないというのはネガティブ。

○長谷川技術参与 はい、ネガティブということです。

一つ、Nishioka らの 1975 年の報告では変異原性ありとなっているのですけれども、

細菌の生存率が 30%台とかなり低い状態まで落としたときだけ、変異原性が見られるということから、厳密にはないというふうな判断にしていけないのではないかと考えております。哺乳類の細胞を用いました遺伝子突然変異につきましても、非常に弱い変異があるという報告はありますけれども、ほとんどがないという報告になっておりますので、全体としましてはないという考え方でいいのではないかと。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかはどうでしょうか。吉永先生。

○吉永専門委員 今、座長の先生もおっしゃった点ですが、全体として無機ヒ素曝露によって遺伝子に直接作用するような効果はないだろうという方針は、全く私もそれでいいと思うのですが、そこの論理構成をするときに、どうしても資料 2 のようなものの中に、MMA とか DMA の有機ヒ素の遺伝子突然変異試験とか、そういったものも一覧にしておかないと、本当のところ、そのところは否定できないだろうと思っておりますので、ぜひ、それを加えられたほうがいいと思っております。

○圓藤座長 ありがとうございます。

本日は議論が散漫にならないために、無機ヒ素の資料をまとめていただきましたけれども、議論を広げて代謝されたもの、代謝物について実験したのも加えていくということでもよろしいでしょうか。また、次回のおきまでに御準備いただいて追加したいと思っておりますが、ほかに御意見をいただきたいと思っております。

○山内専門参考人 よろしいですか。関連の資料を追加するという、幅広くもうちょっと見ていくということでございますけれども、文献の恐らく検索の仕方に工夫が必要だと思っておりますけれども、実はこれに関連して酸化ストレス、活性酸素の問題とか、NO の問題だとか、一連のものというのは実はこの報告書の中には一切入ってきていないのですね。これは恐らく文献検索のかけ方が違うのだと思っておりますけれども、その辺はアメリカの *Environmental Health Perspectives* にたくさん論文が載っております、やはり NIHS の考え方も十分に反映していますので、NIHS の考え方を除くというのは評価作業にはマイナスだと思っておりますので、NIHS が出しているジャーナルからのヒ素の論文というのは恐らくぱっと見ただけでも数十抜けておりますので、中心的にその辺を調べられたほうがよろしいかと思っております。

○圓藤座長 先生も作業に加わっていただいて、よろしく願いいたします。

ほかはどうでしょうか。どうぞ、廣瀬先生。

○廣瀬委員 すみません、もう一つ、無機ヒ素の発がんのメカニズムは主に活性酸素が主であろうということになりますと、活性酸素種が原因でも遺伝毒性・発がん物質にはなるわけですね。そういう場合には、今まで食安委では閾値がない発がんということになっているのですが、それをこの部会でどうなるかわかりませんが、閾値がある発がんであるというふうに判断すると、そのほかの例えば臭素酸カリウムだとか、それから、過酸化水素水だとか、そういう発がんの閾値ということにも深く関係していきますので、その

辺は少し慎重に扱ったほうがいいのではないかなと思っていますけれども。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。

ほかに、それから、清涼飲料水部会が決定いたしました参考 1 あるいは英文の資料につきましてはいかがででしょうか。このような議論の仕方というのは、御意見をいただければありがたいですけれども、今、廣瀬先生がおっしゃったような閾値のあり、なしを考えるとという考え方も含めまして、御議論いただければと思いますが、特にヒ素の場合はバックグラウンドが非常に高いもので、全くヒ素のない生活というのはあり得ない、食品中からヒ素を抜いて食事するということはあり得ないというレベルに、そういう状況に置かれておりますので、それらを含めまして議論する必要があるかと思っておりますので、多面的な議論が必要であろうというふうに思っております。

よろしいでしょうか。先ほどの代謝物のデータ、あるいはヒ素の発がんのメカニズムについて、もう少し、議論をした上で、どのようなモデルに従って評価していくのかという議論をしていきたいと思っておりますけれども、本日、まとまらないかもわかりません。そうした場合に、次回までにどういふことを調べておけば、考えておけばいいのかという宿題になるようなことの御提案でも構いませんので、いただいた上で議論を進めたいと思っております。遠山先生。

○遠山専門委員 議論をまとめていく方向での発言をします。本日、お配りいただいた参考 1 の清涼飲料水を対象とした資料なのですが、これは化学物質・汚染物質専門調査会で決定をしているもので、基本的に先ほど御説明があった別紙のスキームに基づいて食品安全委員会としてリスク評価をしていくという、つまり、ヒ素についてもこの中に入れ込んだ形でもって、リスク評価をしていくということによろしいのですよね。

○圓藤座長 これを改正しないのであれば、これに従うということになりますし、改正提案があれば、また、考えることになろうかと思っておりますけれども、基本は今のところ、これに従っての議論かと思っております。

○遠山専門委員 それであれば、これに従ってということで、当初の理論どおりに進めていくということによろしいわけですね。

○圓藤座長 当初はそういうことで、私が補足的に英文の資料を追加しまして、これと基本は一緒に、微妙に表現の仕方が違うというふうなことがありますので、参考資料として出させていただいて、修正が必要であれば、また、御議論いただければということで出させていただきました。

○広瀬専門委員 多分、微妙な違いというところは、食品安全委員会で決まったことは、遺伝毒性のどういうメカニズムまでどうするということは言及していません。参考 1 は発がんにかかわるかどうかという抽象的な決定だけで、圓藤先生の出された資料はもう少しメカニズムも含んだ形で遺伝毒性をどう考えるかというところが違いとすれば、そういうところが多分、違いになってくるのだと、だから、議論するメインのところはもしかし

たら活性酸素による遺伝毒性の考え方にどういう閾値を設定するか、しないか。もし、わからないのだったら、清涼飲料水のやり方だと両方をやってみるというやり方になりますし、そうでなければ、もう少し理論を詰めて閾値がないとか、あるとかというのをやったほうがよろしいのではというふうに思います。

○廣瀬委員 その問題はなかなかこの部会だけでは結論がつかない問題ですので、やはり発がんの先生、それから、遺伝毒性の先生が加わって、例えばワーキンググループをつくるとか、そういうふうにしなないとなかなか難しいと思いますので、当分の間はメカニズムを考えないで判断するしかないと思うのですけれども。

○広瀬専門委員 確かにそうなのですけれども、臭素酸も多分、過酸化水素も動物実験でやったデータの発がん評価としてですが、今回の場合は割とヒトの疫学データでやっているのです、実験の中身と解釈の質、あと用量の関係が違うので、横断的に活性酸素が全部、こうだという議論とは別の議論もできるのかなというふうには考えています。

○圓藤座長 ありがとうございます。

広瀬先生がおっしゃったところ、参考 1 というのは化学物質・汚染物質専門調査会決定でありますので、これを修正するとなりますと、こちらの専門調査会のほうで、もう一度、議論していただくというのが必要でありますので、この汚染部会だけの議論で決めるわけにはいきませんので、そこを含めまして問題点を整理して、この調査会のほうで議論していただくということもあり得ると思います。

○遠山専門委員 二つなのですが、一つは清涼飲料水のことに関して、化学物質・汚染物質専門調査会というのはこの調査会ですね。

○圓藤座長 化学物質・汚染物質専門調査会の汚染物質部会ですので、我々は。それで、参考資料にしたのは清涼飲料水を対象にしておりますので、汚染物質が対象にはなっていない。

○遠山専門委員 ということは、必ずしもこの別紙には拘束されないという考えなのですか。そういうことですか。

○圓藤座長 もし、必要ならば。ただし、清涼飲料水を対象にしたものと汚染物質を対象にしたものが完全に対立するようなことであれば、少し問題があるかと思いますがけれども、矛盾しないのであれば、必ずしもこの決定に従う必要はないというふうに思っております。この辺は事務局と御相談させていただきまして、組織決定ですので、どのような流れで進めていくかは御議論になろうかと思いますが、大きく違うようでしたら、上の調査会のほうで決めていただくということになろうかと思いますが、細かい解釈をするのであれば、場合によったらいけるかもわかりません。先ほど広瀬先生がおっしゃったように、補足的な形で英文が出ているというふうな考え方もありますので、その辺も含めて議論が必要だと思いますが。

○遠山専門委員 そうすると、すみません、追加資料の英文のほうの概念図は、これはこれで非常に参考になると思うのですが、こちらのほうは今後の議論の中には組み込まない

ということでもいいのですか。それとも、清涼飲料水ではなくて、今回は汚染物質なので場合によってはこちらのほうも取り入れた形で議論をしていくということでもいいのですか。そこを決めないと先に進みづらいのですが。

○圓藤座長 それを議論しようとしているのです。

○遠山専門委員 そうですか、ここで。

○圓藤座長 必要であれば親調査会のほうで議論していただくこととなりますが、とりあえず、この部会の中でいろんな考え方を論点整理した上で問題があると、改正が必要であるというのであれば親調査会にしますし、改正でなくいけるのであれば別にこの部会で決めることはできると思いますので。

○遠山専門委員 そうすると、参考 1 の別紙のところの一番下のほうのちょうど真ん中あたりのところの下の方ですが、IIのところの下の方の 2 つに四角が分かれて、その下に「併記あるいは一方を記載」と書いてありますよね。その「併記あるいは」の「あるいは」というのはどういう意味ですかね。つまり、非常に何かすべてがあいまいな状況に、どちらにも転べるようになっているので、もし、この「あるいは」というのを本当に広く解釈するのであれば、場合によっては今回の追加資料の部分のようなことを頭に入れながら、併記ではなくて、あるいは一方だけを採用するというようなこともあり得ると思うのですが、これはこの部会で併記するか、一方にするかを決めていいということでしょうか。

○圓藤座長 事務局。

○林課長補佐 今回の参考 1 の別紙のIIの「併記あるいは一方を記載」につきましては、その物質のいろいろな知見も加味した上で、そのときの判断で両方を書く場合もありますし、どちらかにするという判断をしていただくというものでございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。この辺のところは非常に重要な問題でありまして、もっともっと議論する必要があるかと思っておりますし、この部会だけで議論していいのかということもありますので、一度、例えば幹事会とかで議論していただければありがたいと思っております。この部会だけで決めるわけにはいかないと思っております。よろしくお願いいたします。

ほかはございませんでしょうか。それでは、次に移らせていただけてよろしいですか。

次に、小グループでの検討結果概要につきまして、前回、平成 23 年 3 月 10 日の第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会において、ヒ素の疫学研究について検討した結果、小グループにおいて疫学研究を用いた NOAEL、LOAEL 及びベンチマークドースの設定に関して可能なかどうか、問題点があるとしたらどんな問題点があるのか、統計学の専門家あるいは疫学の専門家を含めまして、小グループで検討をお願いしております。小グループに参加された先生方、お忙しい中、ありがとうございます。

その検討結果につきまして、事務局より御説明を願いたいと思っております。

○林課長補佐 それでは、資料 3-1、3-2、3-3 を用いまして小グループの検討結果について御説明を申し上げます。

今、座長からお話がありましたように、前回、昨年 3 月の汚染物質部会において、ヒ素の疫学研究について検討いたしました結果、疫学研究を用いた LOAEL、NOAEL 及びベンチマークドースの設定に関する問題点について、座長指名の専門委員から成る小グループにおいて検討を行うとされたものです。この小グループのメンバーといたしましては、圓藤座長を初め、広瀬専門委員、村田専門委員、それから、疫学の観点からということで川村専門参考人に御協力いただいております。また、統計学の専門家といたしまして、藤田保健衛生大学医学部の橋本修二先生にも小グループに御参加いただいて検討をいたしました。

まず、小グループにおきましては疫学文献の再度の精査を行いました。資料 3-2 をご覧いただければと思いますが、資料 3-2 は前回の汚染物質部会におきまして、NOAEL、LOAEL の設定根拠としても妥当であろうという文献を 16 文献に絞ったその一覧でございます。今、16 文献があるのですが、このうちの真ん中より下でございます 39 番につきましては、小グループで再度精査を行いましたところ、これは、NOAEL、LOAEL、BMD の設定の根拠からは除外することが妥当ではないかと判断をされました。

その主な理由といたしましては、39 番のフィンランドの膀胱がんを調査した文献におきましては、最高用量範囲が $0.5 \mu\text{g/L}$ 以上と大変低い濃度設定でございまして、健康影響が見出される濃度が判断できないということが挙げられました。これによりまして、第 6 回汚染物質部会において選択された疫学 16 文献から 15 文献を対象として、NOAEL、LOAEL、BMD（ベンチマークドース）の検討を行うことといたしました。

○圓藤座長 ありがとうございます。

小グループでは、主に NOAEL、LOAEL の推定及び BMDL の算出と、飲料水中の無機ヒ素濃度から一日推定摂取量への換算について検討していただきました。資料 3-1 には幾つかの項目がありますので、順番に検討していきたいと思っております。

まず、疫学文献の精査について何か御意見はございませんでしょうか。川村専門参考人、コメントをお願いできませんでしょうか。

○川村専門参考人 小グループで疫学の研究の文献を見直しまして、率直な議論をいたしました。まず最初に、古典的には NOAEL、LOAEL 法を中心に閾値を決めてきたわけですが、動物実験のように濃度とか、あるいは対象の動物の数、対象者の数をきれいな形で制御することが生身の人間の疫学研究ではできないので、分布の不均一性といいますか、著しい偏り、それから、濃度についても低いほうにおおむね偏るといったような問題があります。

それが閾値を決める際に非常に大きな影響を与える、特に有意であるかないかということが基準値を決めるときの一つのメルクマールになっておりましたので、その際に数、特にアウトカムの数は決定的な影響を及ぼします。それが動物実験のように人為的に制御さ

れるものではないことから、さまざまな問題点があるということで、単純に有意であるとか、ないとかということで閾値を決めるのは大きな疑義がある、という点がまず第一に指摘されております。

それで、そのかわりにベンチマークドースなどが検討されるわけですが、それに先立ちまして、疫学的にどこまで精査できるかということで、各文献をチェックいたしました。その中で 39 番の文献は膀胱がんをアウトカムにしたものなのですが、この文献だけヒ素の濃度が極めて低いという特徴がありまして、最高濃度で 0.5 ということで、ほかの文献とオーダーが異なってしまっていて、きちんとした把握になっているのかどうか、あるいはアウトカムの数が 2 けたと非常に少なく、それをまた 3 つのカテゴリーに分けるので、なお少なくなるということがありまして、その結果、やや一貫性を欠く結果が出ています。

例えば、濃度でいけばドースレスポンスはあるけれども、摂取量総量にすると、そういうのが消えてしまうとか、あるいはスモーカーでは量反応関係が明確なのだけでも、ノンスモーカーにすると消えるどころか反対方向に向いてしまうという程度問題を越えるロバストでない結果になっています。そういうところを総合しまして、疫学研究として閾値を決めるのに適切かどうかということを考えまして、異質性が強いということから、我々の検討としては外したほうがよいのではないかというふうに考えております。疫学研究文献の精査までについては、そのようなことであります。

○圓藤座長 ありがとうございます。

どなたか、御意見はございますでしょうか。

先生、少し教えていただきたいのですけれども、資料 3-2 のところで LOAEL がオープンエンドのものがありますね。例えば 129 番、300 $\mu\text{g/L}$ 以上の群で LOAEL になっていると。こういうふうなものを取り扱うときに、どの数字で代表するのが妥当であろうかというところの御意見はございますでしょうか。

○川村専門参考人 一般的には各カテゴリーの中の代表値、それが中央値であったり、分布によっては平均値が使えたりしますけれども、オープンエンドの場合はなかなか難しいものがあります。そのときは、そもそもその中で代表値を決めるということが自体が困難を伴うわけですが、一つの仮定として、そのほかのカテゴリーと同じような幅を持たせて決めるというようなことで代表値をつくるということですが、いずれにしても一つの大膽な仮定であるのに間違いありません。しかし、ほかのところでももっと大きな仮定をいっぱい置いていますので、そこは便宜的に考えるということしかないと思っています。

○圓藤座長 ありがとうございます。

御意見はございますでしょうか。山内先生。

○山内専門参考人 今の関連で大事な、今、お話をされていると思うのですが、資料 3-1 と 3-2 と 3-3、この 3 つの資料で、それで、疫学グループで検討されてお話しされたと思うのですけれども、こういう基礎的な議論の上で議論されたかどうかお聞きしたいのですけれども、EPA では基本的に発がんのリスクを評価するとき、前提として台湾デー

タは基本的に外すというポリシーなのですね。それはなぜかという、EPAでの会議で出てくる話ですけれども、私もEPAの会議で何度もこのお話は聞いておりますけれども、EPAはなぜ、今、幅広く世界のデータを取り入れたかという、台湾データが非常に偏っていると、交絡因子が非常に強過ぎると、そして、そういう背景があるので台湾データは十分に配慮しながら検討すべきだという考え方が、実は2000年ぐらいからEPAはきちんとその辺は踏まえて作業をやっているのですけれども、この委員会でもその辺は踏まえて作業はされていますか。

○圓藤座長 いかがですか。コメントはございますか。

○川村専門参考人 台湾というのは地域の名前の台湾。

○山内専門参考人 そうです。中国・台湾省です。特に台湾においてバイアスが、非常に交絡因子が強いのは高雄、台湾の地図でいくと下側のほう、要するにブラックフットディジーズがたくさん出ている地域の疫学データは、バイアスが非常に強いというEPAのそういうデータがございまして、EPAは研究を今、全部、やり直すために中国の大陸のほうでまた、仕事を全部、やり直して、台湾データが当時の台湾データとどのくらい矛盾があるのかということは今、EPAは現在進行中です。

関連してもう一つ、資料3のほうで本当に細かいことですが、例えばチリだとか台湾だとかバングラだとか名前が出ていますけれども、モンゴルという名前が出ていますけれども、これは誤解が生じてしまうのですね。このモンゴルは、恐らくモンゴル共和国ではなくて内蒙古自治区、インナーモンゴルのほうだと思いますので、今、実はモンゴル共和国もヒ素中毒が出ていますので、モンゴル共和国と中国の中の内蒙古自治区は区別を明確にしておかないと、後々、どっちの話ですかということになってしまいますので、今のうちから、これは漢字で書くのでしたら内蒙古自治区もしくはモンゴル共和国と、しっかり、この辺からしておかないと、ヒ素中毒の調査を多くの人が今、モンゴル共和国で始めております。

二つの話をしましたけれども、特に前者のほうのEPAのポリシーのほうのことは十分に加味して、この部会でも議論されたほうが私は安全かと思っておりますけれども、以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

EPAから声明が出ておりますか。台湾のデータはバイアスが大きくて、それを外さなければならぬ、他のデータはバイアスが少ないために採用すると、そういうふうな論文は出ておりますか。

○山内専門参考人 国際会議の議事録が残っているのではないかと思います。

○圓藤座長 国際会議の議事録ではなくて、やはり、ここでのピアレビューをしていくに当たっては、きっちりした論文として出されて、かつバイアスについてはこの委員会が検討するのであって、EPAが議論したそのものを採用するということはしたくないという考え方をすべきだと思います。したがって、どのようなバイアスがあって、それを外

すべきであるという議論が論文として出されておいたら、それを読ませていただいて検討したいというふうに思います。バイアスはそれぞれの論文にありますので、一つ一つ、チェックしていく必要があると思いますので、台湾であるからだめ、よその国のは大丈夫というふうにはならないと思いますので、どの国のどの論文であっても批判的に査読していく必要があろうと思いますので、よろしくお願ひいたしたいと思います。また、その辺の論文がございましたら、御提供いただきたいと思います。

ほかに御意見はございますでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 今の資料 3-1 の 3 番目以降にかかわる話でいいですか。小グループのほうで、LOAEL、NOAEL と BMDL の両方を使って解析結果を出されているわけですが、先ほどのどちらのアプローチをとるかという議論に関係して発言をします。数字が出てしまうと、それに影響されるということも出てくるので、本来はやはり筋論からいえば、こういう検討をする前に我々のスタンスを決めておいて、どちらか一方をとるのか、それとも両方を使うのかするのが本来ならふさわしいだろうというふうに思います。

ただ、建前論ばかり言ってもしょうがないとは思いますが、ただ、疫学データなので先ほどのメカニズムの話は疫学データですからできるわけがないとすれば、かつ、先ほど来御説明があったように、実験動物だとヒ素による発がんを発症させるという実験がほとんど成功していないということがあるので、そういう意味では動物実験データにおけるメカニズムの研究というのは、ヒトには適用できないという判断をして、その上で、LOAEL と BMD の両方の方法を取りあえず使ったとか、例えばですよ、今は可能性を言っただけですが、あるいは動物実験だろうと何だろうと、遺伝子に対する結合性があるかどうかとか、そういう遺伝子毒性があるかどうかということは、本来ならば動物実験であろうとヒトであろうと、そのレベルでは同じ反応が起きるはずなので、むしろ、先ほど来のお話があったように酸化的ストレスを初めとして、二次的な結果としてどうもがんが起きているらしいということであれば、この際、LOAEL、NOAEL のアプローチだけを使って BMD の方法は使わないとか、その辺をまずちゃんと決めてから議論をしたほうがいいようにも思うのですが、いかがでしょうか。

○圓藤座長 今、一つ言われていたのは、メカニズムを考えるというのは先ほどの議論にしましたような例えば清涼飲料水部会だとか、私が出しました英文の資料とか、メカニズムをもとにした評価の仕方というのはどうすべきかというのは、1 点、あろうかと思いません。そのためにはヒトでのデータでは無理で、動物実験あるいは培養細胞、*in vitro* 実験でもって行うということになるかと思えます。ヒ素の場合は疫学的なデータ、これは無機ヒ素曝露で多数の人たちに健康影響が出ておりますので、そのデータをもとに評価していくというほうがいいだろうというふうに思います。

次に、ベンチマークか、ユニットリスクか。これは全然違うのですが、ベンチマークドースなのか、LOAEL、NOAEL なのかは同じ範疇にありまして、それはメカニズムは関係なく議論するところであらうと思うので、少しユニットリスクではなくて、ベンチマー

クドースあるいは NOAEL、LOAEL についてどういうものか、御説明いただいで議論したいと思いますので、小グループでかなり議論したと思いますので、小グループの先生方、御意見をいただければと思っておりますが、村田先生、お願いできますか。

○村田専門委員 まず、ベンチマークドース法を用いた臨界濃度の算出についてでございますけれども、私がこれまでに解析した経験を踏まえていきますと、大体、NOAEL というのは数値的には BMDL あるいは BMCL、そして、LOAEL は BMD あるいは BMC と大体一致しているということでございます。あと、NOAEL、LOAEL でも算出のときにいろいろ考慮する必要があるのですけれども、BMD 法を用いて臨界濃度を算出する際に気をつけることが 3 点あります。

それは、用いた疫学データについてでございますけれども、算出前にまず量反応関係あるいは量-影響関係の図をかいてみて、そのような関係が成り立つと、すなわち、有意な量-依存関係がありそうだということ、それから、次に曝露レンジの問題なのですけれども、これまで言われていた過去の臨界濃度あるいは閾値というものを解析集団の中に含んでいるかどうか、含まれていけばまず使えると思います。さらにヒトの場合ですが、動物実験と異なりまして無曝量、すなわち、曝露ゼロは通常、あり得ません。しかしながら、低濃度曝露集団もない状態で BMD 法を用いたりしますと、範囲外のデータを予測することにもつながるおそれがあります。すなわち、かなり低い濃度の集団が含まれているということが必要になります。

以上の 3 点がそろっていれば、NOAEL も BMD 法も、根本的な考え方は違いますけれども、同じようなデータが出るというふうに私どもは思っております。そういう意味で今回の場合、用いられた 15 の文献はこれらの 3 つの条件を一応満たしていたように思います。ということで、そうであれば、ヒ素の評価で BMD 法を活用することに問題はないと考えております。

ただ、この資料 3-1 の文章の中でやや難があるとすれば、BMC と BMCL が 10 倍というふうに書いてあるのですけれども、経験的には 2 ないし 3 倍ぐらいにとどめたほうがよいのかもしれない。それからあと、量-影響データが手元にもしあるのであれば、このベンチマークドース法の一つでありますハイブリッド法というのを用いることも可能だと思われまます。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

広瀬先生、何か。

○広瀬専門委員 全体的なベンチマークドースの有用性については村田先生に話していただきましたけれども、私のほうからはテクニカルな点で、主に資料 3-1 の 3 に書いてある解析の結果について少し解説したいと思います。

今、15 の文献がとりあえずベンチマークドース法に適用可能かというところで選ばれたわけですが、実際は EPA の BMDS というソフトウェアを使いまして、そのソ

ソフトウェアの中には幾つかのモデルがセットされているわけですが、まず、**BMDS** を計算するためにフィッティングがされたかどうかという判定をするわけです。その判定が 4 行目ぐらいの **p** 値が **0.1** 以上であるということになりますけれども、まず、このソフトウェアが使えるかどうかという判定をしてしまうと、実はこのうち 8 つぐらいしかフィッティングできなかったということで、右側の空欄になっているところは、そういう理由で空欄になってきています。

ただ、フィッティングした後で実はソフトの中にはたくさんモデルがあるので、どのモデルが一番いいかというのを選ぶ基準として **Akaike** 係数、**AIC** というのが最も小さいものが最もフィッティングするのだろうというのが **EPA** のベンチマークドースを適用するときのクライテリアですので、それで一番いいものを選んだ結果として資料 3-2 にありますけれども、**BMCL0.5%** 反応率か、**1%** 反応率のベンチマークドースが計算できると。

さらに先ほど最後に村田専門委員が補足しましたように **BMC** と **BMCL** が 10 倍、これの意味はフィッティングをかけた後、ベンチマークドースは **95%** の信頼限界を置くわけですが、それが余りにも広いということは、そもそも、もとのデータにかなり幅があったという意味でモデルの適用自体も信頼性が低いと、そういうことで今回は **10** を基準として置いたわけですが、もっと精度を高める意味でいえば、村田専門委員が言ったように **3** とか **2** とかという値で選別することが肝要です。ただ、その場合にはさらに計算できるベンチマークドースが減っていくという難点にはなっていますけれども、そういうことをやった結果として資料 3-2 のベンチマークドースの値が出てくると。

先ほど補足で、遠山専門委員のほうからベンチマークドースのユニットリスクかという話ですが、ここで使っている話は疫学データのベンチマークドースで、これをユニットリスクに使うか、**NOAEL** に使うかは、先ほど言ったメカニズムの話とリンクするのですが、計算そのものは今は発がんの評価のときも、**NOAEL**、**LOAEL** を出す評価も同じベンチマークドースを使っているのです、そういう意味では、その議論は先にできるだろうということになります。

以上です。

○圓藤座長 遠山先生、お願いいたします。

○遠山専門委員 僕先ほどの質問が僕自身も勘違いをしていて、ちょっと混乱をさせてしまったようで、すみません。ただ、教えていただきたいのは、先ほどの清涼飲料水の参考 1 の資料の別紙のところでもわかりにくいというか、混乱してしまったのですが、**※5** というのがついていますね。**※5** のところで下のほうの脚注を見ると、一番下の **3** にベンチマークドースで新規に評価値を算出と書いてあるのです。それで、明らかに遺伝毒性のある発がん物質の場合も、食品安全委員会の清涼飲料水に関してはベンチマークドースで評価値を算出するというので、**LNT** のモデルを使わないという意味ではない、そこはどうなのでしょう。

○広瀬専門委員 ベンチマークドースから **LNT** を出すのです。それは別の話です。**LNT**

を使うという話とベンチマークドースは 10%発現率を求めるところまでがベンチマークドースで、そこから、それを NOAEL にするのか、LNT にするのかはまた違う話なので、誤解を確かに招くかもしれません。

○遠山専門委員 もうちょっとははっきり書いていただかないと、特に別紙のほうは。そこははっきりさせないとわかりにくいですよ。

○圓藤座長 ほかに御意見はございませんでしょうか。

LOAEL、NOAEL、ベンチマークドースともに問題点があるかと思えますけれども、ベンチマークドース法を LOAEL、NOAEL の弱点を補う方法として考えていいのかどうか、その辺のところの議論はいかがでしょうか。川村先生、何か御意見は。

○川村専門参考人 疫学をふだん取り扱っている立場からいうと、有意であるかどうかによって基準を決めるということが容認しがたいレベルにあったのですが、実際、BMD 法を小グループと一緒に検討させていただきますと、それはそれで、また、いろいろと問題点があって、究極的には元データの質が高ければ、どちらでもできるわけですが、実際の生身の人間のデータというのはどうしても偏りがあつたり、不足している点があつたりして、十分満足するものではないと。その中で、よりよい基準値を決めるツールは何かということになっていくわけです。

論理的には有意性ではなくて、一定の関数モデルを書いて合理的な値を決めるというのは、私も当初はいいと個人的には思っていたのですが、実際にやってみるとモデルがうまく適合しないとか、そもそも範囲から外れてしまっているとか、意外と使えるものが限られたり、あるいは適用するモデルによって値のずれが大きいというようなことも感じまして、結局、もとのヒトのデータの質がすべてを決めるのですけれども、まずはきちんと生のデータを見て、合理的な推定が可能な質があるかどうかということを見るのが、どういう方法を使うにしろ、大前提です。

その上で、値を特定するに当たって、どちらのほうを使うかということなのですが、一つはそういった統計学的有意性そのものに問題があるということと、関数化したらいいかということ、そちらの計算式自体はさまざまな人間社会の固有の交絡因子の補正が十分にできないといったような問題があって、それだけで押し切れるものでもない。

となると、もとのデータの質がある文献を一生懸命レトリブした上で、NOAEL、LOAEL が文句なしに決められるのであればそれでよしとし、だけれども、どうしても不自然な値になっていってしまうという場合は、一旦関数モデルに入れて、それらしき値、妥当と思える値を数学的に特定するという方法が現実的ではないかということ。私自身も小グループで、使い心地というのでしょうか、そういったものをさまざまな角度から検討して、御経験のある先生方、それから、数学的な論理性からアプローチする先生も交えて闊達な議論を行ったわけですが、結局、元データに依存するということと、その上で、ポイントを決めるに当たって、LOAEL、NOAEL がスムーズに決められれば、それでよし、補正もできるしということですので、それでどうしてもポイントを決められない、特定で

きない場合は、数式から値を算出するという何となく二枚舌みたいなところがありますけれども、そのような方法で現実に提案できる最善の値を出していきたいというのが小委員会の感触でありました。

○圓藤座長 ありがとうございます。

何かコメントほかはございますでしょうか。

資料 3-2 というのは数字ありきではなくて、計算可能か検討したところ、39 番は使えないということになり、かつベンチマークドースとしては求めることができない、NOAEL、LOAEL としては求めることができるものがあると整理したというふうな意味合いでございます。そういう意味で、一長一短がありますけれども、古典的な NOAEL、LOAEL 法と、それを補正する、補う形のベンチマークドース法があると、それも捨てがたい案であろうというのが小グループでの議論であります。御意見はございますでしょうか。本日、これでこの方法がいいと決めるのは難しいですかね。また、御議論いただいて次回に検討していただきたいと思います。ほかはございませんでしょうか。

それでは、次に 1 日推定摂取量への換算につきまして御議論したいと思います。川村専門参考人、御意見をいただけますでしょうか。

○川村専門参考人 事務局から。

○圓藤座長 事務局からお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、事務局のほうから小グループの検討結果、一日推定摂取量の換算に関しまして御説明を申し上げます。資料 3-1 の 2 ページからご覧ください。

先ほどベンチマークドース法、NOAEL、LOAEL が算出できるかどうかということで、小グループの先生方に御検討いただいた結果を示したのが資料 3-2 でございますけれども、資料 3-2 のデータを用いまして、実際、1 日推定摂取量を換算できるかどうかということをおグループで検討していただきました。この資料 3-2 に示してあるものは、NOAEL、LOAEL、BMCL とともに飲料水の濃度でございますので、最終的に TDI などを考える場合には、1 日推定摂取量への換算をする必要があるということで、どのような換算法がよいかということで、さまざまな検討を行っていただきました。飲料水及び食事からの無機ヒ素摂取量を足し合わせるために、飲料水中の無機ヒ素濃度から一日摂取量への換算を 2 ページにございます方式①、方式②の換算式を用いて行いました。

方式①のほうは、参考 2 をご覧いただければと思うのですが、参考 2 の「地域別の飲水量、体重、飲水以外の無機ヒ素曝露に関するデータ」、このデータは JECFA や EFSA 等のリスク評価の報告書などに載っております地域別飲水量、体重、飲水以外の無機ヒ素曝露に関するデータをまとめたものでございますけれども、こういったデータを用いまして、食事からの無機ヒ素 1 日摂取量の推計に当たっては、方式①のような換算式を用いて計算を行いましたというのが一つの方法。もう一つの方法というのが方式②でございますけれども、論文における現地におけるヒ素汚染状態を食事からの曝露にも反映させるため、FAO 等から入手した食事重量に関するデータをもとに、食事時の含水量を仮

に食事重量の 80%とした場合にどうなのかという前提を置きまして、飲料水中濃度を乗じるという方法を用いて検討を行いました。

入手いたしました飲水量、食事からの無機ヒ素 1 日摂取量及び体重のデータには幅がございましたため、その算術平均値を用いて、それぞれの文献について換算を 2 つの方法によって行いました。また、エンドポイントごとにまとめて幾何平均値を求めた結果を 3 ページにございます表にまとめてございます。文献ごとの換算結果をまとめたものは資料 3-3 にございますので、あわせてご覧いただければと思います。資料 3-3 の表面のほうは方式①の計算結果でございまして、裏面のほうが方式②の計算した結果でございませ

す。資料 3-1 の表で簡単に御説明いたしますと、皮膚病変におきましては方式①、方式②でそれぞれ換算いたしますと、方式①では LOAEL が 5.7、BMDL0.5 が 2.7、BMDL01 が 2.9 というような結果、方式②のほうは LOAEL が 3.5、BMDL0.5 が 0.3、BMDL01 が 0.4 というような結果が出てございまして、その下にございます肺がん、膀胱がん、神経系、性殖発生、エンドポイントと比較いたしまして、皮膚病変のものが一番低い用量で影響が出ているのかなということがわかります。

なお、参考までに 3 ページの真ん中に陰膳方式による日本人無機ヒ素平均摂取量、体重を 55 kg として元データを換算してございますが、Yamauchi らの報告によりますと、1 日当たりの無機ヒ素の平均摂取量は $0.61 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、Mohri らのほうが $0.19 \pm 0.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日ということで、皮膚病変から出されました BMDL の値と非常に近い値になっていることが見てとれると思います。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

御意見をいただきたいと思いますが、川村先生、コメントをいただけますでしょうか。

○川村専門参考人 疫学研究からは主として濃度、場合によっては飲水中からの摂取量で閾値を決めていくわけですが、実際に摂取総量に置きかえる場合には飲水と、それから食事からの両方で考えなくてはいけないと思います。食事の取り扱い、食事と飲水の融合ということに関して、私自身は余り経験がないのではありますが、ただ、論理的に考えて、もし、食物が地産地消で現地の飲水中の濃度を反映するのであればという状況を考えて、方式②というものを一つ提案をしてみたものです。

ただ、これを行うと通常見てきた値とどうも違うようなので、この取り扱いについてまだ決定的な答えが出ていないというところではあります。正直に言って、小グループで試行をしているような段階でありまして、まだ、結論的なことまで言い切れていない、特にこの領域についてはまだまだ議論がし切れていないというふうにも感じています。余り真っ当なコメントでなくて申しわけありません。

○圓藤座長 ありがとうございます。

食品中に含まれている量、どれだけ摂取しているのかというのは、換算が難しく、デ

ータとして飲料水中のヒ素濃度、あるいは尿中のヒ素濃度はある、疫学的なデータであれば何らかの影響はあると。ただ、食品中にヒ素がどれだけ含まれていて、それらを含めてどれだけ摂取したかというデータはないということで、飲料水と食品との関係はどのようになっているのだろうか、そういう論文も幾つかはあるのですが、それを普遍化するのは地域によっても異なろうかと思いますが、御意見をいただけますでしょうか。吉永先生。

○吉永専門委員 意見というか、質問をさせていただきたいのですけれども、①番の推定方法で食事からの無機ヒ素経口曝露量というのは別途、見積もられているということだと思っておりますが、これはそういうデータがあったということなののでしょうか。疫学が行われた地域での無機ヒ素摂取量のデータがあったということなのかというのが 1 番目の質問で、それから、2 番目の質問で、もし、あった場合、あるいは何かの方法で見積もった場合なのですが、飲料水からの無機ヒ素摂取量と比べて、それはどれくらいの量であったかということがわかればと思います。つまり、飲料水からの摂取量に比べて食べ物からくる量のほうが非常に多い場合、そもそもベンチマークドースとかをやるときの曝露レベルというのが、飲料水中でやってはいけないことになってしまいますよね。ですので、そこが非常に重要なポイントではないかと思うのですけれども。

○林課長補佐 食事、食品等からの無機ヒ素の各国のデータがあるのかどうかという、各文献の地域におけるデータがあるのかという最初の御質問につきましては、参考 2 をご覧いただければと思います。実は、方式①の方法というのは EFSA で換算に用いている考え方でございまして、それを参考に、今回、小グループで検討したというものなのですけれども、実際に、地域ごとのデータがあるのかといいますと、その表でご覧いただきますように、台湾については何らかのデータは存在するという状況なのですが、あと、バングラデシュについては食事からの無機ヒ素摂取量のデータはございますけれども、インドですとか、内モンゴルについてのデータというのはございませんでしたので、インド、モンゴルについては、ここに記載してございますアジアのデータを使っております。

具体的に申し上げますと、インド、モンゴルにおきましては、これは EFSA に載っておりますデータでございまして、無機ヒ素の食事からの摂取量は、1 日当たり 50~200 $\mu\text{g}/\text{日}$ と幅のあるものでございましたので、この平均値でございまして 125 $\mu\text{g}/\text{日}$ という値を用いて計算を行っております。また、台湾の文献につきましては、幾つかの評価において出されている値があるのですけれども、最小の 2 という数字と JECFA で用いてございまして 75 の平均値をとりまして、38.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ という数字を食品からの 1 日摂取量として使っております。バングラデシュにつきましては、1.68~3 という JECFA のデータがございましたので、これに体重をかけた平均値でございまして 128.7 という数字を使っております。

また、飲水からの摂取と食事からの摂取の割合はどうかというお話でございまして、飲水量の濃度がわかってございまして、あとは飲水量のデータが必要だということになります。飲水量につきましても参考 2 にございまして、台湾については国

のデータはございますけれども、それ以外のバングラデシュ、モンゴル、チリ、インドについてはデータがございませんでしたので、バングラデシュ、インドについてはアジアのデータを用いてございますし、チリについては南北アメリカのデータを使っております。

具体的にはバングラデシュ、インドにつきましては、飲料水の量を4 Lとして計算してございまして、台湾につきましては、ここに載ってございます1というのが最小の飲水量、4.5というのが最大の飲水量でございますので、その平均値をとって2.8というのを1日当たりの飲水量として換算してございます。チリにつきましては、1~2 Lという南北アメリカのデータの平均値の1.5 Lという数字を用いて、計算のほうを行ってございまして、具体的に飲水量からの摂取量と食事・食品からの1日の摂取量は、どのぐらいの比率かというものにつきましては、資料3-3の表側の平均となっている緑のカラムがあると思うのですが、その左から二つ目と三つ目を比較していただきますと、飲水量からの1日摂取量と食事・食品からの1日摂取量は、各論文でどの程度なのかというのを推計した値を載せてございますので、こちらのほうを参考にいただければと思います。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。推定になりますので、どの方式をすれば最も信頼性がおける、真の値に近い推定値になるのだろうか、御議論いただきたいと思いますが、まだまだ十分なデータがありませんので、どれがベストであるか、決めかねておるのではないかと考えております。我が国のような食品ですと、もっと複雑な経緯になりますので、比較的、海産物を摂取しない地域でのデータで評価していくということは可能かと思いますが、それでも、まだまだ十分なデータがありません。引き続き検討していくことということで、換算方法については一日推定摂取量に差がありますので、どの換算方式が妥当なのか、引き続き検討するというところでよろしいでしょうか。また、御意見をいただければ幸いです。

ほかに御意見はございませんでしょうか。いろんな問題点が挙がっておりまして、宿題ばかりでなかなか決まらないのでありますけれども、問題点は多数あるというのを御理解いただけたかと思っております。ほかに今後の進め方を含めまして、何か御意見がございましたら、いかがでしょうか。次回までに進めるべきこと、こういうことを調べましょうというような御提案はございませんでしょうか。山内先生、どうぞ。

○山内専門参考人 今日は後半、大変重要な議論がたくさんあったのだと思いますけれども、それを踏まえて一つの解決ではありませんけれども、前進させるための意見としましては、我々、ヒ素の専門家からすると、今日の議論を補充する資料は実はございます。この資料の中から、今日の案の中から限りなく、この中に網羅されていないのですよ、要は。それで、資料が世の中には存在しているのに、存在していないところでこれだけ苦労した議論をおっしゃっているわけですから、国際社会の資料をもっと活用すれば、また、国際

社会の国々の特徴というのは国際学会だとか、いろんなヒ素研究者同士のコミュニケーションから背景がわかりますので、それを加味すると、今日、議論していた中でも以外にすんなりと自然体でこの部会で活用できる、また、前進しやすいというのが私の率直な意見で、何でこんなに苦労しているのですかというのが私の結論でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。非常にいい意見をいただきましたので、次回には、山内先生、資料を御用意いただきますようお願いいたします。

ほかはございませんでしょうか。また、幹事会のほうにも御議論していただくことがございますので、また、幹事会での議論の結果をこの部会のほうに反映させたいと思います。山内先生がおっしゃったように、いろんなまだまだ評価の対象となっていない文献、評価している機関等の資料がございますので、それらをあわせまして議論していきたいと思っております。ほかに御意見はございますでしょうか。

事務局のほうから次回までのこと、あるいは今後のスケジュールにつきまして、御意見をいただければと思いますが。

○林課長補佐 今後のスケジュールにつきましては、今座長のお話にありましたように幹事会に諮ることですとか、知見の再整理・収集が必要だということもございますので、その作業状況を踏まえたうえで、次回の汚染物質部会の日程調整をさせていただきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会を閉会といたします。長時間、どうもありがとうございました。