

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9回会合議事録

1. 日時 平成25年6月25日（火） 14：00～16：30
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、青木専門委員、香山専門委員、田中専門委員、遠山専門委員、
長谷川専門委員、広瀬専門委員、福島専門委員、増村専門委員、村田専門委員、
吉永専門委員、鰐淵専門委員
 - (専門参考人)
高橋専門参考人、花岡専門参考人、山中専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、山添委員
 - (事務局)
姫田事務局長、磯部評価第一課長、山本評価第二課長、前田評価調整官、
池田評価情報分析官、林課長補佐、今井評価専門官、佐藤係長、松崎技術参与
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 平成25年度食品安全委員会運営計画
 - 資料2 化学物質・汚染物質評価書（案）食品中のヒ素
 - 資料3-1 ヒ素遺伝毒性検討グループにおける検討結果の概要
 - 資料3-2 ヒ素遺伝毒性試験文献一覧

- 資料 3-3 ヒ素遺伝毒性とりまとめ（ヒト *in vivo* 以外）
- 資料 3-4 ヒ素遺伝毒性とりまとめ（ヒト *in vivo*）
- 資料 3-5 Hybrid法によるBMCL算出結果について
- 資料 3-6 ヒ素の毒性のメカニズム
- 参考 1 無機ヒ素に関する疫学研究のN/LOAEL及びBMCLのまとめ（第7回汚染物質部会資料）
- 参考 2 飲料水中濃度から一日推定摂取量への換算結果のまとめ（第7回汚染物質部会資料）
- 参考 3 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

○圓藤座長 それでは定刻になりましたので、ただ今より第 9 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、汚染物質部会のメンバーの専門委員 11 名のうち 9 名に御出席いただいております。また、本日は小グループにおけるヒ素の遺伝毒性の検討結果について御審議いただく予定でありますことから、小グループのメンバーで化学物質部会、清涼飲料水部会の専門委員であります青木専門委員、長谷川専門委員、増村専門委員にも御出席いただいております。また、専門参考人として、高橋先生、花岡先生、山中先生にも御出席いただいております。なお、白井専門委員、祖父江専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。食品安全委員会からも佐藤委員、山添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。

議事に入ります前に、事務局より配布資料の確認をお願いいたします。

○林課長補佐 資料の確認をさせていただく前に、事務局で組織再編と人事異動がございましたので、報告させていただきます。

まず、5月16日付で評価第一課と評価第二課が成立し、山本が評価第二課長として着任しております。

○山本評価第二課長 山本でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 また、評価情報分析官の高山が異動し、4月1日付で後任として池田が着任しております。

○池田評価情報分析官 池田でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、続きまして、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、専門委員名簿に続きまして、資料 1 といたしまして、平成 25 年度食品安全委員会運営計画、資料 2 といたしまして、化学物質・汚染物質評価書（案）食品中

のヒ素、資料 2 の別冊となってしまうのですけれども、評価書（案）の参考文献の一覧がございます。資料 3-1 といたしまして、ヒ素遺伝毒性検討グループにおける検討結果の概要、資料 3-2 といたしまして、ヒ素遺伝毒性試験文献一覧、資料 3-3 といたしまして、ヒ素遺伝毒性とりまとめ（ヒト *in vivo* 以外）、資料 3-4 といたしまして、ヒ素遺伝毒性とりまとめ（ヒト *in vivo*）、資料 3-5 といたしまして、Hybrid 法による BMCL 算出結果について、資料 3-6 といたしましてヒ素の毒性のメカニズム。

これ以降は参考資料になりますけれども、参考資料 1 といたしまして、無機ヒ素に関する疫学研究の N/LOAEL 及び BMCL のまとめ、こちらは第 7 回汚染物質部会の資料となったものでございます。参考資料 2 といたしまして、飲料水中濃度から一日推定摂取量への換算結果のまとめ、こちら第 7 回の汚染物質部会の資料となったものでございます。参考資料 3 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）。

資料は以上でございます。資料の不足等がありましたら事務局までお知らせください。

○圓藤座長 ありがとうございます。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○林課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告いたします。本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定 2 の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。提出いただきました確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

ご確認ありがとうございます。

続きまして、それでは議事に入りたいと思います。

まず、事務局から運営計画についての説明をお願いいたします。

○前田評価調整官 それでは、資料 1 に基づきまして説明させていただきます。

平成 25 年度の食品安全委員会運営計画でございますが、2 枚ほどおめくりいただきまして、1 ページ目でございます。

重点事項といたしましては、（1）の事業運営方針の 1 行目でございますが、この 7 月に設立 10 周年を迎えるということで、その 6 行目に書いてございますが、「今後の 10 年を見据え、委員会の業務改善を進めていく」ということを運営方針としてございます。

重点事項といたしましては、食品健康影響評価の着実な実施、そしてリスクコミュニケーションの戦略的な実施、そして調査・研究事業の重点化、そして緊急時対応の強化という 4 つを重点事項といたしてございます。

第2の委員会の運営全般におきましては(3)でございますが、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催ということございまして、効率的な調査審議を実施するというところで、本専門調査会におかれましては、ヒ素遺伝毒性検討グループでさまざま検討いただいたように、委員会又は専門調査会の下に部会ワーキンググループ又は部会を設置することですとか、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議するとか、そういった工夫を凝らして効率的な調査審議を進めていきたいと考えているところでございます。

そして、(6)の事務局体制の整備でございますが、先ほど林補佐からも説明ございましたが、評価体制の充実等を図るということで、評価第一課、評価第二課という形で事務局組織が再編されたところでございます。

そして、(7)が委員会設立10周年記念事業ということでございまして、来る7月3日に10周年の講演会が開催されるということでございます。

そして、第3の食品健康影響評価の実施ということでございまして、リスク管理機関から評価要請された案件の着実な実施を進めていくということと、3ページ目でございますが、3番の「自ら評価」を行う案件の定期的な点検・検討及び実施を行うことといたしてございます。

本専門調査会に関連する部分といたしましては、4ページの③の本日の議題でございます「食品中のヒ素(有機ヒ素、無機ヒ素)に関する食品健康影響評価」、これを汚染物質部会で調査審議を行う。そして、効率的な調査審議ができるよう調査事業等を活用して情報収集等を行うとされてございます。

そして、⑥番でございますが、「加熱時に生じるアクリルアミドに関する食品健康影響評価」、こちらにつきましては化学物質部会で調査審議を行うとされているところでございます。

そして、(3)番の①でございますが、本日の御議論にもよりますけれども、平成25年度内に評価が終了した場合には、その評価結果に関して意見交換会の開催や季刊誌への掲載等により丁寧に情報発信をするというふうになされているところでございます。

そして、5ページ目のところが第4としまして、いわゆるモニタリングと言われてございますが、食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視、第5の食品の安全性の確保に関する調査・研究事業の推進、そして、6ページの第6のリスクコミュニケーションの促進、それから1枚おめくりいただきまして、8ページの第7の緊急の事態への対処、そして9ページ目でございますが、第8としまして、食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用を進めていくということと、第9の国際協調の推進ということで、国際会議等への委員及び事務局職員の派遣を予定しているところでございます。

10ページのところでございますけれども、「6月」にEUROTOXとなつてございまして、こちら「9月」の誤りでございますので、訂正させていただきます。

この運営計画の説明につきましては、以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ただ今の説明につきまして、コメント、質問等はございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めてまいりたいと思います。

それでは、議事(1)「ヒ素の食品健康影響評価について」の審議に入ります。

ヒ素については、前回、平成24年7月4日の第8回汚染物質部会までに評価書(案)について一通りの確認を行っていただいております。また前回の審議において、遺伝毒性の部分は膨大な数の知見があることから、複数の専門家によって知見を整理し、発がんメカニズムや評価手法を含めて検討を行うこととされておりました。

本日は、まず評価書(案)の修正点について御審議いただき、その後に遺伝毒性の検討グループにおいて取りまとめられた検討結果について御報告いただいた上で、その内容について審議したいと思います。

それでは、評価書(案)について審議に入りますが、前回の第8回汚染物質部会では、「II.評価対象物質の概要」のうち、「1.物理化学的特性(4)ヒ素の分析法」、「IV.安全性に係る知見の概要」のうち、「2.無機ヒ素化合物(2)実験動物等における影響」、「3.有機ヒ素化合物」、「V.国際機関等の評価」について審議をし、先生方からさまざまな意見をいただいております。それらの意見を踏まえた評価書(案)の修正がなされておりますので、まず事務局より説明をお願いいたします。

○佐藤係長 前回の部会での議論を踏まえまして、評価書(案)の修正を行いました。

評価書(案)全体に係る大きな修正として、前回の評価書(案)の構成に関して、「無機ヒ素、有機ヒ素、人工有機ヒ素に分けて知見を整理する」という御提案をいただきましたので、各項目において可能な範囲で、無機ヒ素、有機ヒ素、人工有機ヒ素に分けて、評価書(案)を再構成しております。

また、それ以外でも各項目において修正を行っておりますので、項目ごとに区切って修正箇所について説明いたします。

最初に、1ページから始まります評価対象物質の概要ですが、字句等の適正化、6ページ、表3にありますロキサルソン及びジフェニルアルシン酸の削除以外は8ページまでは特に大きな修正を行っておりません。

9ページからの「(4)ヒ素の分析法」では、御指摘を踏まえて修正しています。

大きな点といたしましては、「各分析法について検出限界の値を書く」という指摘をいただいたことから、各文献から読み取れるものについては追加いたしました。

また、9ページ、12行目から御指摘を踏まえ、公定法について追記しております。

その他、使用している用語の統一などの修正を行っております。

続いて、14ページからの「2.主たる用途及び生産量」ですが、大きな修正をしているように見えますが、できるだけ、無機ヒ素、有機ヒ素、人工有機ヒ素で分けた記載となるように文章の入れかえを行っております。

また、最新のデータとなるように時点修正を行っております。なお、評価対象物質の概要で表から削除いたしましたロキサリソンとジフェニルアルシン酸の情報、米国で使われている飼料添加剤の CAS 登録番号の追記をしております。

その次の 16 ページ、「3.環境中の分布・動態」では、「(2) 土壌」に小栗らの知見により、土壌中のヒ素化合物の分析結果を追記しております。また、18 ページに (4) として、ハウスダスト中のヒ素濃度について記載いたしました。その他は記載の整備を行っているだけですので、修正箇所の説明を省略いたします。

続いて、23 ページからの「Ⅲ.ヒトにおける曝露」ですが、前回は、「1.吸入曝露」が冒頭に来ておりましたが、本評価は食品健康影響評価ですので、「経口曝露」を前にし、「吸入曝露」は「経口曝露」の後ろ、36 ページに移動いたしました。

また、23 ページ、18 行目には、吉永先生に最新の知見、「小栗ら 2013」について追記していただいております。

27 ページ、28 ページのヒ素の曝露量とは関係のない、ヒジキの摂取量に係る知見を削除しております。

また、29 ページの記載を体内動態へ知見の移動を行っております。

33 ページには、飲料水からの曝露として、水道統計のデータを追加しております。それ以外については、記載の整備と最新のデータとなるように時点修正を行っております。

また、34 ページ、「(3) 経口曝露量の推定」では、34、35、36 ページに本年 3 月 15 日に開催いたしました第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会で報告がありました「陰膳サンプルを用いた化学物質・汚染物質の分析調査」の調査結果及び小栗らの知見を追加しております。

一旦ここまでで区切らせていただきます。

○圓藤座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

6 ページのところでロキサリソンとジフェニルアルシン酸を省きました。この 2 つは人工産物ですので、人工産物として 15 ページのところに記載して区別するほうがわかりやすいであろうということで、表から外しております。

ほか、何か御意見ございませんでしょうか。

細かい字句の訂正等は今後また行おうとしまして、大きな組み方、大きな間違いとかありましたら、御指摘いただきたいと思います。

よろしいようでしたら、次に行ってよろしいでしょうか。

続きまして、体内動態の部分の御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 36 ページ、体内動態については、無機ヒ素、有機ヒ素、人工有機ヒ素で分けた記載となるように文章の入れかえを行っております。また、経口曝露の知見が多くありますことから、食品健康影響評価という観点から吸入曝露に関する知見は削除いたしました。また、種差や個体差について、42 ページ及び 46 ページの代謝と排泄の項目でそれぞれまとめて記載するという整理を行っております。

さらに、体内動態については、もともと EFSA (2009) に記載されている知見を記載しておりましたが、その後 JECFA でヒ素の評価がなされているということもあり、JECFA (2011) に記載されている知見について追加しております。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ただ今事務局よりの説明につきまして、何か御意見はございますでしょうか。

それでは、次にヒトにおける影響について御議論いただきたいと思います。

評価書(案)では、「無機ヒ素化合物の影響」の「ヒトにおける影響」となっておりますが、ヒトへの影響については、「有機ヒ素化合物」、「人工有機ヒ素化合物」のところにも記載がありますので、まとめて御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 最初に 46 ページからの「2.無機ヒ素化合物の影響」の部分についてですが、修正点としては、記載整備と前回御指摘のあった吸入曝露の知見の位置、49 ページから 50 ページ 11 行目へ移動しております。また、63 ページに「その他の影響」として、近年、多くの報告がなされている糖尿病等への影響について、EFSA 及び JECFA の記載をベースに追加しております。

20 行目の遺伝毒性については、前回までは「ヒトへの影響」や「実験動物」の各項目の最後に記載しておりましたが、遺伝毒性検討グループの検討において、「遺伝毒性は一つの項目としてまとめて記載する」という提案がなされていることから、この部分は項目を削除しております。遺伝毒性の知見の内容については、後ほど検討グループの検討結果として説明する予定であります。

また、83 ページからの「3.有機ヒ素化合物の影響」の「ヒトにおける影響」の部分については、人工有機ヒ素に係る知見をここから削除し、92 ページ以降の「4.人工有機ヒ素化合物」に移動いたしました。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ただ今事務局からの説明内容につきまして、何か御意見ございませんでしょうか。

どの順番で記載したほうがわかりやすいかというのは試行錯誤しておりますので、御意見いただければと思っております。

よろしいでしょうか。

それでは、「実験動物等における影響」につきまして、無機ヒ素、有機ヒ素、人工有機ヒ素化合物の部分に分けて御説明をお願いいたします。

○佐藤係長 少しページを戻っていただきまして、63 ページからの「無機ヒ素化合物の影響」ですが、前回部会におきまして、64 ページの「a. (a) 4 週間亜急性毒性試験(マウス)」について、「体内動態かメカニズムの項目に移動してはどうか」という指摘がございました。本知見は、欠損マウスと野生型との比較なので、メカニズムの知見と言えればメカニズムの知見ですが、野生型の影響をみているので、この場所に残しました。また、本知見に

ついて動物の匹数の書き方に係る指摘がございましたので、5行目で修正しております。

66 ページ、31 行目、「b. (a) 48 週間慢性毒性試験（マウス）」も欠損マウスと野生型を比較した知見ですので、先ほどの知見と同様の指摘がありましたが、ATSDR や IARC において毒性の項目に記載があったことから、そのままの場所にしております。ただし、67 ページ、2 行目、メタロチオネインに係る記載については不適切であることから削除いたしました。

また、74 ページ、「③神経毒性」の部分は大幅修正しているように見えますが、もともと記載されていた知見を再編成させていただきました。

また、生殖・発生毒性の御担当の田中先生から 82 ページですが、神経毒性、生殖・発生毒性とは別に神経発達毒性という項目を設け、ここに関連事象を集約していただいております。同様の集約を 91 ページに有機ヒ素においても行っていただいております。

続いて、85 ページからの「有機ヒ素化合物の影響」については、人工有機化合物の知見を本項目から削除し、別項目として記載いたしました。また、89 ページの「神経毒性」の部分は、前回の部会で「正確に記載するよう」指摘がありましたので、原典に当たった上で修正しております。

90 ページの「生殖・発生毒性」の部分についても、御指摘を踏まえて修正しております。

93 ページからの「人工有機ヒ素化合物の影響」については、もともと「有機ヒ素化合物の影響」の部分に記載があったものについてまとめ直したものです。

なお、NTP のロキサルソンの試験については、もともとは ATSDR の記載を引用しておりましたが、人工有機ヒ素化合物の項目を新たに追加したことにより、原著をもとにより詳細に知見を記載しております。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ただ今事務局からの説明内容について、何か御意見ございませんでしょうか。

生殖・発生毒性の御担当の田中先生、補足していただきましてありがとうございます。

○田中専門委員 背景は、もともとの評価書（案）の中には神経毒性とあと生殖・発生毒性があったのですが、そのどちらにも幼若動物ですとか、あるいは胎児期とかに影響を受けた場合というのが混在してしまっていて、それで今実験動物のほうの生殖の分野では **developmental neurotoxicity** という毒性分野がございまして、新生児期ですとか、要するに成長の発育過程において神経毒性を受けた場合の影響というのは、アダルトの神経毒性と、それからあといわゆる生殖・発生分野の発達毒性とも、別のものとして取り扱っているものですから、評価書（案）の森永のヒ素ミルク事件ですとか、新生児期の影響を考慮して混在しているものを「神経発達毒性」に分けさせていただきました。

それで——すみません。自分でそうやって分けておいて恐縮なのですが、分けたときに、「神経発達毒性」という言葉で分けさせてもらったのですが、今の学会等、あるいは OECD のガイドラインの翻訳では、「発達神経毒性」という用語を使っています

ので、もしよろしければ「発達神経毒性」というふうに、この項目名は直していただければとは思いますが。

○圓藤座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

ほかに修正箇所等御意見ございませんでしょうか。

それでは、「国際機関等の評価」について、御説明お願いいたします。

○佐藤係長 96 ページでございます。国際機関等の評価については、あまり修正履歴が残っておりませんので修正箇所がほとんどないように見えますが、前回の部会でそれぞれの評価結果の導出根拠をより正確に、かつ詳細に記載するよう指摘がありましたので、全体的に書き直しをしております。また、103 ページに環境省の評価について追加するよう指摘がありましたので、参考情報として追加しております。

また、別冊となっております参考文献につきましても見え消しになっておりませんが、御指摘いただき、文献の記載の整備等を行っております。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。ただ今事務局からの御説明内容につきまして、何か御意見等はございませんでしょうか。

以上、膨大なまとめをしていただいておりますが、細かく見ていけば、まだまだ修正箇所はあろうかと思いますが、本日議論を省略させていただきまして、各委員の先生方から御意見をいただき、事務局のほうで取りまとめて修正したいと考えております。

続きまして、遺伝毒性検討グループの検討結果について審議に移りたいと思います。

部会の冒頭にも触れましたが、遺伝毒性の部分につきましては、前回の第 8 回汚染物質部会の審議において遺伝毒性の知見を複数の専門家によって整理し、発がんメカニズムや評価手法を含めた検討を検討グループで行うとされておりました。

このたび検討グループにおいて検討が終了し、遺伝毒性の知見やそれらに基づくヒ素の評価法の方向性について整理がなされました。検討グループの先生方、お忙しい中ありがとうございます。

本日は、残りの時間で検討グループによる検討結果をもとに、ヒ素の評価の取りまとめに向けて、汚染物質部会としての方向性について先生方に御議論いただきたいと思っております。

まず、事務局より説明をお願いいたします。検討の内容が多岐にわたりますことから、項目ごとに区切って説明いただければと思います。

○林課長補佐 それでは、資料 3-1、3-2、3-3、3-4、3-5 をお手元に御用意いただければと思います。

まず、資料 3-1 を御覧ください。

ヒ素の遺伝毒性検討グループにおける検討の経緯を御説明申し上げます。

1 ページの 1 の経緯のところでございますが、冒頭座長からお話ございましたように、昨年 7 月 4 日の第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会におきまして、ヒ素の

遺伝毒性やメカニズムに関しまして、評価手法に関する専門家も含めた小グループにおいて、知見の整理とそれらを踏まえたヒ素の評価方法について検討を行うことと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したので、座長から指名がありましたこちらの記載の専門委員、専門参考人の方による検討が行われたところでございますが、その検討の結果、このたび遺伝毒性、毒性のメカニズム、それらを踏まえたヒ素の評価の方向性について、まとめられましたので、本日事務局から、その御報告をさせていただきます。

まず、遺伝毒性の検討グループにおきまして検討いたしましたのが、1 ページ目の「2.」のところでございます「遺伝毒性の検討」でございます。

IARC、ATSDR、EFSA 等に引用されている遺伝毒性に関する文献、その一覧が資料 3-2 にございますが、こちらに記載の *in vitro* と動物の *in vivo* に関する文献 88 報と、疫学 25 報についてレビューをしていただいております。また、最新のレビュー論文についても参考にしつつ、それぞれの知見について評価に使えるかどうかを含めて検討を行っていただき、知見の整理をしていただきました。

また、疫学の文献につきましては、用量相関性が認められるかどうかを含めて検討いただきまして、ベンチマークドース法の Hybrid 法が適用できる知見について、ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値 (BMCL) の試算を行っていただいております。

それでは、資料 3-3 を用いて、まず *vitro* と動物の *vivo* の検討結果について御報告を申し上げます。

資料 3-3 を御覧ください。

ヒ素遺伝毒性とりまとめ (ヒト *in vivo* 以外) の資料でございます。

まず、①でございますが、*in vitro* 試験についてまとめてございます。

in vitro の試験の結果につきましては、この資料 3-3 の 10 ページ以降に各知見について表形式でまとめておりますので、ちょっと前後して見づらいかもしれませんが、こちらも適宜、御参考にしつつ御覧いただければと思います。

では、最初の部分から御説明申し上げますが、遺伝子突然変異に関する知見でございます。

この資料につきましては、評価書 (案) と同様に無機ヒ素と有機ヒ素、人工有機ヒ素に項目を分けて記載しておりますので、まず無機ヒ素化合物から御説明申し上げます。

まず、3 価の無機ヒ素 (As(III)) についてでございますが、亜ヒ酸ナトリウムは、大腸菌、サルモネラ菌、酵母を用いた試験において、いずれも陰性であったということでございます。また、哺乳類培養細胞を用いた試験におきましては、シリアンハムスター胚細胞を用いた試験やチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた試験において陰性であったということでございました。

しかしながら、CHO-AS52 細胞に対しては、細胞生存率が著しく低下する用量においては陽性を示したものがあったということでございます。

また、マウスリンパ腫細胞を用いた試験や標準的な試験ではないのですが、ヒト/ハムスターハイブリッド細胞、S1を用いた遺伝子突然変異試験においては、いずれも陽性の結果であったということでした。

続いて、5 価の無機ヒ素化合物(As(V))でございますが、ヒ酸ナトリウムの試験でございますが、サルモネラ菌、シリアンハムスター胚細胞を用いた試験において、いずれも陰性でしたが、マウスリンパ腫細胞を用いた試験では陽性であったということでした。

続いて、有機ヒ素化合物でございますが、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験では、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V)では、いずれも陰性でしたが、大腸菌を用いた復帰突然変異試験の中では、高濃度の DMA(V)の試験において陽性を示したものがあつたということになります。

なお、この DMA(V)の大腸菌の試験を行った著者は、この大腸菌において DMA(V)が変異原性を示したのは、代謝物である dimethylarsine と酸素分子による反応産物が関与したためであるとしているということになります。

また、マウスリンパ腫細胞につきましては、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V)で陽性であったという知見がございました。

続きまして、人工有機ヒ素化合物についてですが、ロキサソロンに関する試験がございましたので記載させていただいております。サルモネラ菌を用いた試験においては陰性でしたが、マウスリンパ腫細胞を用いた試験では陽性であったということになります。

以上の遺伝子突然変異に関する試験についてのまとめが記載してあるのが2ページの(d)でございます。御紹介申し上げますと、ヒ素化合物は、細菌を用いた突然変異試験では陰性であると考えられる。動物の培養細胞を用いた試験では、細胞生存率の低い比較的高い濃度で一部陽性のものがあるが、これらの多くはマウスリンパ腫細胞を用いた試験で認められている。ヒ素化合物は、大きな欠失変異を誘発する可能性はあるものの、点突然変異の誘発能は低いと考えられるとまとめてございます。

続きまして、染色体異常に関する試験でございます。

まず、染色体異常試験の As(III)の試験の御紹介をさせていただきますが、亜ヒ酸ナトリウムはマウスリンパ腫細胞、シリアンハムスター胚細胞に対して、染色体異常の増加がみられたということになります。

また、CHO 細胞に対しても染色体異常がみられたということになりますが、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞、V79 ではみられなかったというものがございました。

また、ヒトの *vitro* の試験でございますが、ヒト末梢血リンパ球に対してですとか、あと3ページにまいりまして、ヒト白血球やヒト臍帯線維芽細胞に対して染色体異常がみられたということになります。

また、ヒト子宮頸がん細胞においても異数体の増加がみられたということになります。

た。

続きまして、As(V)でございますが、マウスリンパ腫細胞、シリアンハムスター胚細胞、V79 細胞に対して、あとチャイニーズハムスター卵巢由来細胞に対して染色体異常が増加したという報告がございました。

一方、ヒト末梢血リンパ球に対しては、ヒ酸ナトリウムの 232 $\mu\text{g As/L}$ では染色体異常がみられなかったという報告もあったのですけれども、それよりも高い濃度の 749 $\mu\text{g As/L}$ では染色体異常がみられたという報告がございました。

ヒト白血球に対しましては、ヒ酸と五酸化二ヒ素における試験でございますけれども、ヒト臍帯線維芽細胞に対して、ヒ酸ナトリウムでは染色体異常が認められたというものでございました。

続きまして、有機ヒ素化合物でございますが、マウスリンパ腫細胞を用いた試験におきましては、MMA(V)と DMA(V)では染色体異常がみられておりましたが、この論文の著者らは本結果から染色体異常誘発性があると判断するには不十分であるとしておりました。

また、シリアンハムスター胚細胞に対して、DMA(III)では染色体異常がみられたということでございます。

また、V79 細胞に対して MMA(V)、アルセノベタイン、アルセノコリンは、染色体異常がみられなかったということでございますが、DMA(V)、TMAO は誘発をしたということでございます。

一方、V79 細胞に対しては、DMA(V)につきましては、4 倍体形成を誘発したという報告もございました。

次の 4 ページにまいりまして、ヒトの末梢血リンパ球における試験では、MMA(III)、DMA(III)、MMA(V)、DMA(V)においては染色体異常がみられたということでございます。

一方、ヒト末梢血リンパ球に対して、DMA(V)では染色体異常がみられなかったという報告もございました。

ヒト臍帯線維芽細胞におきましては、MMA(V)、DMA(V)、TMAO、アルセノベタイン、アルセノコリン、ヨウ化テトラメチルアルソニウム、アルセノシュガーはそれぞれ染色体毒性がみられたということございました。

ここから下が小核試験に関する知見をまとめたものでございますが、As(III)と As(V)の試験の数が余り多くなかったこともございまして、無機ヒ素については一つの項目としてまとめて記載しております。

まず、一つ目でございますが、マウスリンパ腫細胞に対して、亜ヒ酸ナトリウムとヒ酸ナトリウムは小核形成の増加がみられた。

CHO-K1 細胞、CHO-XRS-5 細胞では、亜ヒ酸ナトリウムにおいて小核形成の増加が観察されたということでございます。

V79 細胞に対して、三酸化二ヒ素は小核形成の有意な増加が確認されたという報告もございましたが、シリアンハムスター胚細胞に対しては、ヒ化ガリウムでは小核試験は陰性

であったということでございます。

ヒトの *vitro* の試験の結果につきましては、ヒト末梢血リンパ球に対して、亜ヒ酸ナトリウムは小核形成がみられたということでございます。ヒト線維芽細胞におきましても同様に低い濃度で影響がみられたということでございますが、高い濃度におきましては、染色体切断物質として作用し、動原体のない小核を形成したというものがございました。

続いて、有機ヒ素化合物についてでございますが、マウスリンパ腫細胞に対して、MMA(V)で小核頻度の増加がみられたという知見がございましたが、DMA(V)では増加がみられなかったということでございます。

以上の試験の結果を踏まえまして、4 ページの (c) に染色体異常のまとめの記載がございます。

御紹介申し上げますと、哺乳類細胞及びヒトの種々の培養細胞において、ヒ素化合物により染色体の構造異常と数的異常の両方の染色体異常が引き起こされる。染色体異常誘発能は、3 価のヒ素のほうが 5 価よりも高く、また無機ヒ素化合物のほうが有機ヒ素化合物よりも高いと考えられるとおまとめいただいております。

続きまして、5 ページの「c. 姉妹染色分体交換」、SCE 試験でございます。

まず、3 価と 5 価の無機ヒ素の知見でございますが、CHO 細胞を用いた試験において、亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸ナトリウムにおいて姉妹染色分体交換がみられた。シリアンハムスター胚細胞を用いた試験でも亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸ナトリウムで姉妹染色分体交換がみられたということでございますが、ヒトに関しての知見では、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験において、姉妹染色分体交換がみられたという報告があったが、その試験よりも高い濃度においてみられなかったという報告もございました。

一方、ヒ酸ナトリウムにつきましては、高濃度においても陰性であったという報告でございます。

ヒトリンパ芽球を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムは 37.5 $\mu\text{g As/L}$ で陽性でありましたが、ヒ酸はそれよりも高い 749 $\mu\text{g As/L}$ で陰性であったということでございます。

続いて、姉妹染色分体交換試験の有機ヒ素化合物の知見の紹介させていただきますが、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験で DMA(III)は姉妹染色分体交換がみられ、MMA(V)と DMA(V)は弱い異常がみられましたが、それよりも低い濃度におきましては、MMA(III)は陰性であったということございました。

また、ヒトリンパ芽球を用いた試験におきましては、DMA(V)は陰性であったという報告がございました。

以上の結果をまとめたのが 5 ページの「(c) 姉妹染色分体交換のまとめ」に記載してございます。

読み上げますと、ヒ素化合物により誘発される姉妹染色分体交換は、ヒ素化合物の化学形態によりその毒性の強さが異なる。動物培養細胞に対しては、As(III)及び As(V)は、姉妹染色分体交換を引き起こすが、有機ヒ素化合物についての報告は見当たらなかった。また、

ヒト末梢血リンパ球やヒトリンパ球に対しては、As(III)は姉妹染色分体交換を引き起こすものの、As(V)やMMA(III)及びDMA(V)は陰性であったとおまとめいただいております。

続きまして、DNA損傷の知見でございます。

まず、細菌を用いた試験でございますが、亜ヒ酸ナトリウムは、大腸菌のSOS遺伝子発現を誘導しないことが報告されており、枯草菌を用いたrec assayにおきましては、亜ヒ酸ナトリウム、三塩化ヒ素及びヒ酸ナトリウムは高用量でいずれも陽性であったという報告がございました。

有機ヒ素化合物でございますが、MMA(III)及びDMA(III)を用いた大腸菌を用いたプロファージ誘導活性を指標としたインダクション試験におきましては、いずれも陰性であったということでございます。

アルカリ溶出法試験におきましては、ヒト胎児肺線維芽細胞においてDNA鎖の切断がみられた。3価のヒ素でDNA鎖の切断がみられたということでございます。

同じくアルカリ溶出法に関しての試験でございますが、有機ヒ素のDMA(V)によりヒトII型肺胞上皮細胞でDNA鎖の切断がみられた。

ロキサソロンにつきましては、マウスリンパ腫細胞において、細胞毒性を示した用量でアルカリ溶出法によるDNA鎖切断が認められたということでございます。

不定期DNA合成試験におきましては、As(III)におきまして、ヒト胎児肺線維芽細胞において陽性を示したということでございます。

また、DNAのニッキングアッセイにおきましては、無機ヒ素の亜ヒ酸ナトリウム、ヒ酸ナトリウムは、いずれも陰性でございましたが、有機ヒ素のMMA(III)及びDMA(III)は陽性であったという報告がございました。

しかし、同じ有機ヒ素化合物の中でもDMA(V)とMMA(V)は陰性であったと報告がなされてございます。

続いて、コメットアッセイでございますが、As(III)、As(V)におきましては、亜ヒ酸ナトリウムは、CHO細胞及びウシ動脈内皮細胞を用いた試験において陽性を示した。

ヒト白血球を用いた亜ヒ酸ナトリウム及びヒ酸ナトリウムにおいてDNA鎖切断の用量依存的なわずかな増加がみられた。ヒト白血病細胞を用いた試験では、亜ヒ酸ナトリウムにおいて陽性を示したということございました。

有機ヒ素化合物のコメットアッセイの試験におきましては、MMA(III)、DMA(III)は陽性を示したが、MMA(V)とDMA(V)は陰性であったということでございます。ヒト白血病細胞を用いた試験においては、MMA(III)、MMA(V)及びDMA(V)はいずれも陽性を示したということでございます。

DNA損傷のまとめでございますが、ヒ素化合物は、細菌を用いたDNA損傷試験では陽性の場合と陰性の場合があった。DNA損傷に関する動物培養細胞を用いた試験の報告は少ないが、ヒト培養細胞を用いた複数の試験の報告があり、ヒト培養細胞に対して無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物ともにDNA鎖切断を引き起こす。また、コメットアッセイは陽性

であるが、試験法の特徴として一部、アポトーシスも観察されてしまうことを留意しておく必要があるというおまとめをいただいております。

「e」として「その他」の試験でございますが、細胞形質転換試験でございます。まず、無機ヒ素化合物につきましては、亜ヒ酸ナトリウムはマウス線維芽細胞に対してコロニー形成能が増加した。シリアンハムスター胚細胞に対しても増加を示したということでございます。

有機ヒ素化合物につきましては、次のページ、8 ページにまいりまして、アルセノベタインは、マウス線維芽細胞に対して、細胞形質転換試験は陰性であったということでございます。

以上が *in vitro* の試験の詳細でございますが、これらを踏まえて8 ページの「f」のところに *in vitro* 試験のまとめをいただいております。

ヒ素化合物はヒト細胞を含めた培養細胞において、DNA 損傷及び染色体異常を引き起こすと考えられる。その毒性の強さは、As(III)の方が As(V)よりも高く、また無機ヒ素化合物のほうが有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる、と *in vitro* についてはおまとめをいただいております。

続きまして、*in vivo* の試験でございます。

In vivo 試験についても遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷、その他ということでもまとめておりますが、*in vitro* の試験に比べて、かなり知見の数が限られているという状況でございました。

まず8 ページの「a」の「遺伝子突然変異試験」についてでございますが、Muta マウスに三酸化二ヒ素または DMA(V)を5 回腹腔内投与したところ、肺、腎臓、膀胱、骨髄に *LacZ* 遺伝子の変異は認められなかったということでございました。

続いて、染色体異常試験でございますが、Swiss マウスに亜ヒ酸ナトリウムを皮下投与、または単回強制経口投与を行った場合に骨髄細胞に染色体異常が認められましたが、三酸化二ヒ素を2~8 週間飲水投与、または腹腔内投与したところ、骨髄細胞及び精原細胞に染色体毒性はみられなかったということでございます。

有機ヒ素化合物の染色体異常試験につきましては、ICR マウスに DMA(V)を腹腔内投与したところ、骨髄細胞において異数性は誘発されたが、染色体異常は誘発されなかったということでございます。

小核試験の結果でございますが、As(III)につきましては、B6C3F1 マウスに経口投与、BALB/c マウスに腹腔内投与を行った場合には、骨髄細胞における小核形成の増加が確認されたということでございます。また、Muta マウスに三酸化二ヒ素を腹腔内投与したところ、網赤血球に小核形成の有意な増加が確認されたということでございます。

有機ヒ素化合物の DMA(V)では同様の結果ではございませんで、小核の形成はみられなかったということでございました。

続いて、DNA 損傷の試験でございますが、アルカリ溶出法を用いた試験では、ICR マウ

スへの高用量の DMA(V)を単回経口投与することにより、投与 12 時間後に肺で DNA 鎖の切断がみられたが、肝臓、腎臓及び脾臓では認められなかったということでした。

コメントアッセイにつきましては、Swiss アルビノマウスに三酸化二ヒ素を経口投与したところ、白血球の DNA 鎖切断増加がみられたということでした。

その他の試験として、優性致死試験と伴性劣性致死試験の記載がありますが、いずれも遺伝毒性はみられなかったということでした。

以上の *in vivo* 試験の結果をおまとめいただいたのが 9 ページの「e」のところに記載がございます。

ヒ素化合物による *in vivo* 試験の報告は少ないが、マウスに 3 価の無機ヒ素を経口投与、腹腔内投与、または皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及び DNA 損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺の DNA 損傷や骨髄の染色体異常性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていないというものでございます。

以上が 3-3 のヒト *in vivo* 以外の試験の結果でございます。

分量が多かったので説明が長くなりましたが、続きまして資料 3-4 のヒトの疫学調査の結果のまとめたものを簡単に御紹介申し上げます。

疫学調査の知見につきましては、先ほどの資料 3-2 の一覧にございましたように、疫学の知見 25 報ございましたので、それらについて先生方にレビューをしていただいております。

この資料 3-4 の中に、文献の番号とともに「○」、「◎」、「△」、「×」の記載がございますが、これはそれぞれの論文について評価に使えるか使えないかという観点で先生方に印をいただいたものでございます。「◎」となっているものにつきましては、検討の結果、定量的な検討が可能であると判断されたもの、「○」につきましては、論文としてはよいのですが、定量的な検討ができないと判断されたもの、「△」につきましては判断に迷うもの、「×」となっているものは評価に使用できないものと先生方に判断いただいたものということで印をつけさせていただきますので、御参考にしていただければと思います。

なお、25 報のうち、「×」と判断されたものについては、本日の資料 3-4 には知見の記載はございませんので、その点御了承くださいますようお願いいたします。

まず、ヒトの疫学調査の文献の全般的な話をさせていただきますと、疫学調査につきましては、一部の職業曝露の知見を除きまして、飲料水からの無機ヒ素曝露の知見でございましたので、それらについて 1 ページ目以降まとめさせていただきます。

まず、「(a) 遺伝子突然変異試験」でございますが、論文で二つ該当するものがございます。まず一つ目は、井戸水に曝露された方についての調査でございますけれども、低曝露群と比べて高曝露群では遺伝子突然変異の有意差は認められなかったということでございます。

その下の知見については職業曝露の知見ではございますが、経口曝露の知見が少なかつ

たことから、載せております。この試験においても低曝露群と比較しまして高曝露群におきましては、遺伝子突然変異に有意差は認められなかったというものでございました。

続きまして、染色体異常に関する知見でございます。

1 ページ目から 3 ページ目までにわたり、5 報の論文の記載がございます。

最初の四つの文献につきましては、末梢血リンパ球に関しての知見でございます、いずれも染色体異常は有意であったということでございます。

最後の一つについては、口腔粘膜細胞についての試験でございますが、これについても有意であったということでございます。

なお、この中には喫煙による影響についてみているものもございまして、喫煙による影響は認められないとしている知見もございました。

以上が染色体異常に関する試験でございます。

3 ページにまいりまして小核試験でございますが、小核試験の知見は全部で 13 報ございました。それぞれの論文におきまして、膀胱上皮細胞、尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞、末梢血リンパ球細胞をみているのですけれども、有意に小核の形成の頻度が高かったとするものもございましたし、有意差がみられなかったとする報告もございました。

続きまして 6 ページでございますが、姉妹染色分体交換に関する知見でございます。

姉妹染色分体交換に関する知見は 2 報ございまして、そのいずれも「◎」がついている試験でございます。どちらの試験も末梢血リンパ球をみたものでございまして、いずれもヒ素曝露で有意であったということでございます。

二つとも定量的な評価が可能ということで BMCL を計算してございます。その結果については、後ほど御説明申し上げます。

続いて、6 ページの下に記載がございまして DNA の損傷の知見でございますが、これについては経口曝露に関する知見はございませんでしたので、職業曝露の知見を記載してございます。白血球における遺伝毒性障害について調査した試験なのですけれども、ヒ素の曝露によって有意であったということでございました。

以上の疫学調査の結果をまとめていただいておりますのが、7 ページの「e」の「疫学研究における遺伝毒性のまとめ」の部分でございますので御紹介申し上げますと、疫学研究では、ヒ素による遺伝子突然変異頻度を調べた調査はほとんどないが、それらの調査では遺伝子突然変異の有意な頻度上昇は認められていない。しかし、個々の調査の対象者数が極めて少なく個人変動が大きかったために統計的に有意とならなかった可能性もあるため、今後の報告を待たねばならない。一方、染色体異常及び姉妹染色分体交換については、一部陰性の報告があるが、多くの報告で飲料水からのヒ素曝露レベルの高低の比較によりヒ素曝露と尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における頻度との間に有意な正の関連が挙げられている。さらに、ヒトの尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞及び末梢血リンパ球細胞における小核形成の頻度に、またヒト末梢血リンパ球における染色体異常及び姉妹染色分体交換と飲料水中ヒ素濃度との間に用量反応性がみられている。

なお、ヒ素曝露による感受性は、喫煙により修飾されるとする報告もあるが、ないとする報告もある、というように先生方にはおまとめいただいております。

この資料3-4の中で定量的な検討が可能とされたもののうち、論文上に記載の情報データから BMD 法が適用できるような論文について Hybrid 法による BMCL の計算ができるものについて計算を行った結果を示したのが資料3-5でございますので、簡単に御紹介させていただきます。

資料3-5を御覧ください。

文献番号の101番、これは資料3-4の4ページから5ページに記載のある知見でございますが、この文献については尿路上皮細胞、口腔粘膜細胞、末梢血リンパ球の小核形成についてみている試験でございます、このような形でベンチマークレスポンス (BMR) 5% の BMCL の値が算出されているというところでございます。

その下の文献111番の知見でございますが、資料3-4の6ページに記載のある知見でございます、末梢血リンパ球の姉妹染色分体交換をみているものでございます。この文献につきましても、BMR 5% の BMCL の値が右側に記載の値のように計算がされております。

文献113番につきましては、これは資料3-4の2ページと6ページにそれぞれ染色体異常と姉妹染色分体交換の知見がございますが、末梢血リンパ球への影響をみたものでございます。

この文献につきましても、BMR 5% の BMCL の値が右側に記載のとおり値として算出されています。

なお、この Hybrid 法による BMCL の算出については、村田専門委員によって計算していただいたものでございます。

以上、説明が長くなりましたが、事務局からは以上でございます。

○園藤座長 ありがとうございます。ただ今事務局より *in vitro* の動物を用いた遺伝毒性試験、*in vivo* の動物実験試験、疫学調査の遺伝毒性の知見について説明いただきましたが、まず資料3-3の内容に関しまして検討グループの先生方の追加のコメントをいただきたいと思っております。

ヒ素の評価をするに当たって、この遺伝毒性のところは非常に重要でございますので、丁寧に議論していきたいと思っております。

御尽力いただきました増村先生、コメントいただけますでしょうか。

○増村専門委員 資料3-3の *in vitro* の試験のところですが、すみません、一つ細かいところなのですが目についてしまったので、1ページ目の遺伝子突然変異、無機ヒ素化合物の As(III) の下の2行目のところで「1,873,000 L」と書いてあるのですが、この「L」のところを「 $\mu\text{g As/L}$ 」に修正をお願いします。

そして、全体なのですが、遺伝毒性試験、*in vitro* の試験、大変数が多いですが、基本的に学術文献からの知見になっておりますので、あくまでも定性的に陽性、陰性の判断で考えるのがよいかというふうに思っております。

全体の傾向としましては、事務局からのまとめにもありましたとおり、遺伝子突然変異の試験につきましては、おおむね陰性の報告が多く、一方で染色体異常誘発性、小核の誘発及びDNA損傷の試験につきましては、おおむね陽性という結果になっております。こちらにつきましては、この後の *in vivo* の試験の傾向とも比較的対応していることが言えるのではないかなというふうに考えております。

ですので、*in vitro* の試験のまとめとしましては、染色体異常誘発性を特徴とした遺伝毒性物質、ヒ素はそういった特徴を持った物質であるというようなことが言えるのではないかというのが *in vitro* からの知見だと思われま

す。

○圓藤座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

青木先生、何かコメントいただけますでしょうか。

○青木専門委員 特にございませんが、今の増村先生のおまとめのとおりで結構だと思います。

○圓藤座長 鰐淵先生、何かございますか。

○鰐淵専門委員 特にありません。

○圓藤座長 高橋先生、何かございますか。

○高橋専門参考人 特にありません。

○圓藤座長 山中先生、何かございますか。

○山中専門参考人 特にありません。

○圓藤座長 増村先生がまとめていただきました。よろしいですか。

ありがとうございます。ほかに特に御意見ございませんでしょうか。

続きまして、資料3-4の疫学研究における遺伝毒性試験、これはヒトでの知見でありますので、定性的な評価だけでなく、定量的な評価にも使えるのではないかとこのところでもって「◎」だとか「○」、「△」であらわしております。

「×」になりましたもとは定量的には使えないのであって、論文として価値がないというわけではないという評価の仕方ありますので、お間違えないようにしていただきたいと思

います。

検討グループで検討いただきました吉永先生、御意見ございませんでしょうか。

○吉永専門委員 さっきおまとめいただいたので、ほぼよいかと思

います。特にございません。

○圓藤座長 ありがとうございます。村田先生は何かございますか。

○村田専門委員 いや、特にございません。

○圓藤座長 そうしますと、資料3-3、3-4でまとめていただきました内容につきまして反映するということでお認めいただいたというふうにさせていただきます。

次に、メカニズムに関しまして事務局のほうから御説明を願いたいと思

います。

○林課長補佐 それでは、資料3-1と3-6を用いて御説明申し上げます。

まず資料 3-1 の 2 ページ目の「3.」の部分を御覧いただければと思いますが、こちらに毒性のメカニズムの検討に関しての経緯と結果についてまとめております。

「3.毒性のメカニズムの検討」、ヒ素の発がんの作用機序については、さまざまな観点から多くの報告がなされているところでございます。これまでも IARC、EFSA、ATSDR 等の海外の諸機関においてメカニズムについて検討がなされているという状況でございましたので、検討グループにおきましては、IARC の 2004 年と 2012 年に公表されたモノグラフ、ATSDR のトキシコロジカルプロファイル、最近のレビュー論文等を参考に、ヒ素化合物に係る発がん作用機序に関する科学的知見を整理していただいております。

ここで資料 3-6 を御覧いただければと思いますが、資料 3-6 に実際の知見をまとめているものでございます。

1 ページ目の冒頭の部分については、資料 3-1 の先ほど私が申し上げたことと同じことが記載されておりますので省略させていただきますが、この資料 3-6 につきましては、IARC や ATSDR などの知見を中心に科学的知見を整理したものでございます。

まず、(1) の DNA 損傷、遺伝子突然変異、染色体異常についてでございます。

まず冒頭なのですけれども、小グループの検討において、ヒ素化合物による遺伝毒性について以下のように見解をまとめているとして、先ほどの資料 3-3 と 3-4 のそれぞれのまとめの部分に記載されているものをそのままこの部分にはめ込んでいるものでございますので、説明は省略させていただきます。

その下の 1 ページ目の下から 5 行目の最後のパラグラフでございますが、「これらのヒ素による遺伝毒性の誘導について、IARC はヒ素曝露によって生じる遺伝子の不安定性に寄与している可能性がある」とまとめております。「また、ヒ素のメチル化における中間代謝物である MMA(III)及び DMA(III)は、*in vitro* で細胞に DNA 損傷を誘導する能力があり、*in vitro* で活性酸素を介した DNA 鎖切断を引き起こす分子種であるとされており、最近の研究から、これらの代謝物並びに活性酸素がラット膀胱がんの誘発において主要な役割を果たすことを示しているとしている」と記載がございました。

これ以降の記載なのですけれども、この活性酸素ですとか、さまざまな代謝物に関する知見をまとめておりますが、説明は省略させていただきます。

続きまして、3 ページ目にまいりまして、DNA 修復の変化でございます。

ヒ素の毒性のメカニズムには、DNA 修復の変化によるものだというふうに報告している知見もございましたので、その知見について 3 ページ目にまとめさせていただきます。

ヒ素による変異原性の増強は、核酸除去修復及び塩基除去修復のいずれにも影響することにより生じる可能性があるとされている。IARC は、ヒト皮膚線維芽細胞における核酸除去修復の阻害は、MMA(III)で最も強く、次いで DMA(III)、As(III)の順であったとしているということでございます。

以下、①無機ヒ素化合物、3 ページの下に有機ヒ素化合物について、それぞれ具体的に知

見をまとめているところでございます。

続きまして、4 ページにまいりまして、DNA メチル化の変化でございます。

この DNA のメチル化の変化についても、ヒ素の毒性の発現に関与しているのではないかという知見が報告されているということでございまして、2011 年に報告されております Rossman and Klein のレビューに記載されている情報を中心にこちらの項目についてまとめさせていただいております。

最近、ヒ素化合物が、培養細胞及び生体内でエピジェネティックな影響を及ぼすことを指摘する報告がふえてきている。例えば、ヒ素及びヒ素代謝物の広範な DNA メチル化及び遺伝子特異的な DNA メチル化に対する影響、並びにヒ素化合物曝露によるヒストン修飾、クロマチン構造及びマイクロ RNA に対する影響が報告されている。

ヒ素による DNA メチル化の変化は、がんの進行に関与している可能性があり、*in vitro* 及び *in vivo* 研究において、ヒ素による発がんが DNA のメチル化状態の変化や過剰なメチル化や低メチル化によっても誘導されていることが示唆されている。また、ヒ素化合物による遺伝子増幅や、DNA メチル化の変化による遺伝子発現の変化についての報告がなされている。IARC で引用されているヒ素化合物による DNA のメチル化に関する報告は、以下のとおりであるということで、以下 IARC で引用されている知見をそのまま引用しているということでございます。

4 ページ目の下のほうにまいりまして、(4) 細胞形質転換でございますが、細胞形質転換につきましても、ヒ素の毒性発現のメカニズムに関与していると言われていたところでございます。

ヒ素の曝露により、細胞の形質転換が誘導されることが示されている。

ヒ素は、シリアンハムスター胚細胞、BALB/3T3 細胞及びラット肝細胞 TRL1215 において細胞の形質転換を誘導する。後者の細胞をヌードマウスに接種することにより、肺への転移を示す線維肉腫の形成が確認されている。

また、ヒト骨肉腫細胞における As(III)の長期間かつ低濃度の曝露により、遺伝的不安定性の二次的影響として変異及び形質転換を生じるが、これらの変化は MMA(III)はみられないとしているという報告がございました。

続いて、(5) の細胞増殖の変化でございますが、ヒ素の曝露による細胞増殖の増加は、さまざまな実験系で直接的、または間接的に示されている。IARC によると、例えば *in vitro* では、ヒ素により正常なヒト皮膚角化細胞で細胞増殖がみられ、DMA(V)を投与されたラットにおいては、膀胱の肥厚化が観察されている。また、細胞増殖のバイオマーカーであるオルニチン脱炭酸酵素活性の増加は、ヒ素を投与されたラットの腎臓又は肝臓で認められているというものでございます。

また、(6) 細胞シグナル伝達の変化についても、毒性のメカニズムで関与しているという報告がございまして簡単に御紹介させていただきますと、As(III)により影響を受ける重要なシグナル伝達の経路の一つは、腫瘍抑制遺伝子である *p53* を介した経路である。無

機ヒ素化合物は、*p53*を含む細胞増殖及び防御に関連したさまざまな遺伝子発現を修飾することが示されているということで、*p53*が関与しているのではないかということについて、以下詳細に知見がまとめているところでございます。

続きまして6ページにまいりまして、(7)のステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化でございますが、無機ヒ素は、糖質コルチコイド受容体へのステロイドの結合を阻害するが、アンドロゲン、エストロゲン、鉱質コルチコイドまたはプロゲステロン受容体へのリガンド結合に影響は及ぼさない。この阻害は、乳がん組織に含まれるプロゲステロン受容体の評価を行う上で糖質コルチコイド受容体への選択的阻害剤として、ヒ素を活用できる可能性がある。しかし、MCF-7細胞では、ヒ素はER- α への結合を阻害したという報告もある。さらに、ヒ素は乳がん細胞系においてER- α の発現を阻害するが、ER- β の発現は影響を受けないことから、ヒ素はER- α 陽性乳がんに対して新規治療手法となり得るとする報告もあるという紹介でございます。

また、8でございますが、遺伝子増幅もヒ素の発がん性に関与する一つのメカニズムとして考えられているということでございます。

最後(9)でございますが、突然変異/遺伝毒性の促進ということで、ヒ素の発がん作用は、発がんの促進作用に起因する可能性が示唆されているということで、ヒ素単独曝露ではマウスで皮膚腫瘍を引き起こさないが、ヒ素と紫外線の複合曝露により、紫外線単独曝露によって生じるものより個数や大きさが増加した皮膚腫瘍を生じることが報告されている。紫外線を含む多くの遺伝毒性を持つ因子との組み合わせにおいて、ヒ素は相乗的に遺伝毒性を増強する共変異原であるとされているというものでございます。

この資料3-6の内容を踏まえまして、検討グループの検討結果を示したものが資料3-1の「3.」の2段落目でございますので、資料3-1を御覧いただければと思います。ヒ素による発がんについては、遺伝子突然変異に基因する可能性は低く、染色体損傷、DNA修復の変化、DNAメチル化の変化、細胞形質転換、細胞増殖の変化、細胞シグナル伝達の変化、ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化、遺伝子増幅、突然変異/遺伝毒性誘導の促進が作用機序として示唆されているが、いずれの機序についてもその寄与の程度は明らかではない。

以上がメカニズムに関する検討グループの検討結果でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

メカニズムについては、非常に膨大な研究がなされておりまして、さまざまな意見が出されておりますので、それらをまとめて評価するというのは大変な作業であろうかと思いますが、その作業を担当していただきました山中先生、一言御意見いただけますでしょうか。

○山中専門参考人 今事務局のほうから御説明あったことについては、おおむねあれですけども、一つ補足させていただくならば、資料3-1の「3.」のところなのですが、レビューしてみますと、おおむねヒ素の発がんメカニズムについては、点突然変異(直接的DNA

作用)は起こさず、活性酸素(酸化ストレス)を介したメカニズムというのがおおむね支持されているのではないかと思います。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか御意見ございませんでしょうか。

青木先生、コメントいただければ。

○青木専門委員 確かにヒ素の場合、突然変異といいたいでしょうか、活性酸素を介したいわゆる毒性の発生というのが今のところ大きいのかなという、知見が多いものだと思います。

確かに、突然変異という観点からすれば、ヒ素そのものがDNAに結合して付加体を形成するという知見というのはほとんどないので、いわゆる直接的な変異原物質であるとは考えにくいわけです。けれども、例えば、幾つかこの文献のレビューでもありましたけれども、酸化DNA損傷、DNA付加体を形成したり、あと場合によっては、活性酸素の発生によってDNAの一本鎖、あるいは場合によっては二本鎖の切断が起こるのかなと。そういうことが一つメカニズムだとは思っています。けれども、ただ、それに付随してさまざまな細胞内の、それこそシグナル伝達系の活性化なり、さまざまな、あとメチル——いわゆるエピジェネティックな影響、そういうものも発生しておるので、毒性の発生というのは、出てきている結果というのは、例えば発がんする場合によって非常に明確なデータが得られているデータ、知見もあると思うのですけれども、なかなかそのメカニズムは複雑なかなというふうに思っております。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。鰐淵先生、コメントございますか。特にございませんか。

メカニズムに関しては、わかればわかるほどわからなくなるというふうな逆説的なことがございまして。

どうぞ、長谷川先生。

○長谷川専門委員 資料3-6のところの最初の書き始めのところはちょっと気になったのですが、(1)のところはDNA損傷、それから遺伝子突然変異、染色体異常という、この三つで始まる項目になっているのですが、先ほど御紹介があった3-1の資料から見てわかりますように、今いろいろお話があつてわかりますように、遺伝子突然変異に関しましては、「基因する可能性は低い」というのが最初に来ているわけですが、ここのタイトルが、まず「DNA損傷」が最初に来ていて、順番的に少し書きぶりと違うのではないかと。そここのところは、遺伝子突然変異に関しては「可能性が低い」ということを最初に述べるのであれば、それを最初の項目に持って行って、その後「ほかのメカニズムについては、多分複合的にいろいろ関連するのであろう」と。そういう流れにしたほうがよろしいのではないかと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。この三つを分けて評価をして、遺伝子突然変異を最初に持つてくるという評価の仕方です。

では、そのようにさせていただきますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほかメカニズムの検討と今までの知見との関係を御覧になられて、何か御意見ございませんでしょうか。

どうぞ、遠山先生。

○遠山専門委員 僕は1年ぶりに近いので、記憶が定かではないこともあるので、間違っていたらお許しいただきたいと思います。

まず3-1、資料3の、あと番号がついているこの資料は、今後の取り扱いとして、これが認められると資料2の中に入ると考えればよろしいのですか。

○圓藤座長 組み入れるという考え方でございますが。

○遠山専門委員 そうですか。それでは、質問をさせていただきます。

資料3-6、「ヒ素の毒性のメカニズム」でありますが、一つは今長谷川専門委員がおっしゃった意見と全く同感です。

それから、二つ目は細かい話になりますが、2ページ目の一番下の段落です。ここは、遺伝子損傷が膀胱癌にとって重要な役割に関係しているということを行っているわけですが、その例示が、その場合は「酸化了的 DNA 損傷のマーカーとして用いられている 8-OHdG の形成」、それはいいのですけれども、次の「シクロオキシゲナーゼ-2 の発現は」という話は、「遺伝子損傷」とはすぐにつながらないので、例としては余り適切ではないのではないかなと思われるのですが、いかがでしょうか。細かい話なので、場合によっては、別にこれは書かなくてもいいのかもしれないのですが、とりあえず気がついたので申し上げます。

全部言ってしまうていいですか。

○圓藤座長 まず、これは少し文言の修正を検討するというところでよろしいですか。

IARC の原典に当たりまして、文言を適正に修正するというところで。

○遠山専門委員 あと引用文献のところ「IARC」が頻繁に出てきていて、IARC の 2004 と 2012 と、あともう一個、2002 という 3 つあるのです。引用されています。この机の上にある IARC の資料は、たしか 2004 と 2009 なのですよ。開かれた日かもしれませんが、発行年は違うのかどうかわかりませんが。ボリューム 84 は 2004 となっていて、次のボリューム 100 のほうは書いていないので、よくわかりません。

だから、いずれにしても 4 種類あるのですが、整理したほうが、できるだけ新しいほうを使ったほうがいいと思います。

○林課長補佐 今遠山先生の御指摘についてなのですが、IARC の「2002」というのは「2004」の誤記になりますので修正させていただきます。

あと 2009 年と 2012 年の問題ですけれども、その点につきましては 2009 年に IARC のワーキンググループが開かれたというのはあるのですけれども、実際モノグラフとして IARC のウェブ上に公表されたのが 2012 年で公表されておりますので、今回ここで引用しているのは「2012」という形で統一させていただいているという状況でございます。

○圓藤座長 先ほどの2002に関しても会議が2002年で、ペーパーとしてなったのが2004年になっています。

○遠山専門委員 今の御説明でわかりましたので。

○圓藤座長 統一していただく形で整理したいと思います。

○遠山専門委員 あとは今お話しするのが適当かどうかわからないのですが、ヒ素だけではなくて、むしろ、こういう化学物質全般のリスク評価の文書全般にもつながることなのだと思うのですが、余り——要するに、食品安全委員会で標準の、要するにスタンダード、あるいはガイドラインを提示して厚労省からの諮問に答えるという観点の文書をつくるときに、メカニズムの子細にわたるようなことまで余り書かなくてもいいのではないのか。むしろ、何が本質かわけがわからなくなってくるような気もするので、かつ事務局初めとして、労力もこれものすごく大変だと思うので、できるだけ簡素化するという方向でされたほうがいいのではないのかなということで、これは食品安全委員の先生、佐藤先生、山添先生いらっしゃるので、そちらにお任せしますけれども。

○圓藤座長 そこら辺は一つメカニズムによって評価手法が変わってくるということがあり得るので、少しヒ素に関しては詳しくメカニズムを書いておかないと。

○遠山専門委員 そうですね。だから、もちろん、必要なものはいいのですが、余りに…

…。

○圓藤座長 今回はそういうふうな意味合いがありまして、丁寧に議論していただいたということです。

というのは、この後評価について議論したいと思いますので、今までのところを踏まえた上でということになりますので。

事務局、お願いいたします。

○前田評価調整官 先ほど遠山先生から御指摘いただきました資料3-6の2ページの一番下から3行目の「シクロオキシゲナーゼ (cox) -2 発現」というところが例示としていかがかという御意見でございますが、今 IARC の 84、2004 年の資料を確認いたしまして、その中に「シクロオキシゲナーゼ-2 の発現」というのは例示として記載がございましたので、この IARC の 221 ページの「4. 5. 3.」の「induction of oxidative stress」、その中にこの記載があったことを今確認いたしました。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほかの評価のことにつきまして。

遠山先生。

○遠山専門委員 いや、IARC がそう書いたから正しいというふうに言われても、僕は研究者の一応端くれとして納得ができないので、それは専門委員の先生にお任せします。

○圓藤座長 この辺の知見について、詳しい先生はございませんでしょうか。IARC のほうが舌足らずでこういうふうにした可能性もありますので。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 僕は別に詳しいわけではないのですけれども、遠山先生おっしゃるように、cox-2 の発現、炎症に伴って出てくると思うのですけれども、選択性という概念では必ずしも最適とは言えないので、ここでは 8-OHdG でいいのではないかという気もいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。そのように修正させていただきます。

ほか御意見ございませんでしょうか。青木先生。

○青木専門委員 メカニズムのほうの資料 3-6 の (1) のところで先ほどから御議論ありますように、DNA 損傷とか、そういういわゆる遺伝子突然変異というのはヒ素でなかなか起こらないというのは、これは、いわゆる試験法で検出されてきていることだと思うのです。ただ実際、例えば、後段のほうで活性酸素によるいろいろな現象が起こる、例えば、DNA 損傷とか起こるといことが報告されているのですが、これは私の理解がもし足りなかったら、どなたか修正していただきたいのですけれども、従来用いられてきた遺伝子突然変異の検出とか、そういうのは、必ずしも酸化的 DNA 付加体の形成とか、間接的な影響を検出するに必ずしも向いていない系が多いのかなと思います。そこは、この文章自体は、従来の知見というのをまとめていたものであると思うので、これでよろしいかと思うのですけれども、議論していただくときに、今そういうバックグラウンドがあるということは御理解の上で御議論いただけたらというふうに思います。

むしろコメントでございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。もし、必要なら、その一言そこに追記していただければありがたいと思います。

ほかございませんでしょうか。

それでは、次のほうに移らせていただきます。

評価手法の検討結果について事務局より御説明願います。

○林課長補佐 それでは、資料 3-1 の 2 ページ目の「4.」を御覧いただければと思います。

「4」のところでは、「ヒ素の発がん性評価の検討」ということで、これまで汚染物質部会で検討が進められておりました疫学調査でみられた発がんについてと、今御紹介いたしました検討グループからの検討結果について、そういった発がんと遺伝毒性からどのようにヒ素の発がん性の評価を検討したらよいかということを検討グループで検討いただきましたので、それについてまとめている項目でございます。

まず、(1) の①でございますが、まず発がん性についてのこれまでの汚染物質部会での審議の確認をさせていただきますが、あわせて参考資料 1 を御覧いただければと思います。

経口摂取によるヒ素のヒトへの影響については、ヒ素を含む飲料水を介した曝露による知見に限られているところがございますが、このヒ素というのが無機ヒ素でございます。この飲料水中の無機ヒ素の曝露によって、皮膚癌、膀胱癌、肺癌が一般的に認められているところがございますが、汚染物質部会において、用量反応評価に用いることができる文献は、どのような文献があるかということで、時間をかけて検討したところ、参考資料 1 に 16 報報告があるのですけれども、第 7 回汚染物質部会の検討におきまして、この 39 番

については NOAEL、LOAEL、要は BMCL、BMDL の評価に用いるのは適切ではないと判断されておりましたので、残りの 15 報については評価に用いられる候補の文献として残っている状況でございます。

このうち、がんに関しましては、この参考資料 1 におきましては、肺癌が 3 報、膀胱癌が 2 報あるという状況でございます。したがって、遺伝毒性検討グループにおきましても、肺癌及び膀胱癌を発がん性の評価における検討対象としたという状況でございます。

この発がん性の評価を行うに当たりまして、ベンチマークドース法を適用できるものが参考資料 1 を御覧いただきますと、肺癌で 2 報、膀胱癌で 1 報にデータの関係上、絞られてしまうのですけれども、このベンチマーク法を適用するに当たる BMR を何%にするのが適切なのかどうかという手法についての課題があるという状況でございます。今後、汚染物質部会における検討が必要であるという状況でございます。

なお、検討グループにおきましては、BMR の選択に当たりまして、3 ページにまいりまして、ベンチマーク濃度の 95%信頼下限値、すなわち BMCL の値は、NOAEL と LOAEL の間にあることが重要であるということが確認されているところでございます。

また、参考資料 1 におきまして、エンドポイントとして皮膚病変があるのですけれども、先ほど申し上げましたように、飲料水を介したヒト曝露により皮膚癌が認められているという状況もあることから、皮膚病変を前がん病変として捉えるのかどうか、慢性毒性としてみるのかという検討も検討グループで行いました。

その結果、皮膚病変におきましては、がんそのものをみているわけではないので慢性毒性扱いをする。

ただし、参考資料 1 の BMCL や NOAEL、LOAEL の数値を見ますと、一番センシティブな指標は皮膚病変と考えられるのではないかとございまして。

また、そもそもとして評価においてベンチマークドース法を用いて BMDL を評価値として用いるのか、NOAEL、LOAEL 法を用いて NOAEL を評価値へ用いるかについては、今後汚染物質部会について詳細に検討していただく必要がある、というところでございます。

発がん性を初めとする毒性に係る知見がほとんどない有機ヒ素につきましては、今回検討グループにおける発がん性の評価の検討対象とはしておりません。

以上が発がん性についてのまとめでございます。

続いて、②の遺伝毒性です。遺伝毒性につきましては、先ほど資料 3-6 までおまとめいただいているものがあるのですけれども、疫学研究では、ヒ素により遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はないが、染色体異常、SCE、小核形成がみられていることが報告されている。

ヒトではヒ素により染色体異常が誘発されるが、現在得られている知見からは、ヒ素が直接的に DNA にどう影響するかについての判断はできない。資料 3-6 のメカニズムについても、前項の 3 で述べたように、DNA に直接作用し付加体を形成する突然変異誘発など

をするというよりも、間接的な作用により、DNA 損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムを仮定できる可能性もあるが、現時点においては知見が不足しているということでまとめております。

また、その下の (3) におきまして、こういったことを踏まえまして、ヒ素における発がんリスク評価の考え方をどうするかということを検討いただいてまとめてございます。

ヒ素によりヒトにおいて発がんが認められ、また染色体異常等の遺伝毒性がみられている。

一方、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の評価におきましては、本日の参考資料 3 でお配りしております清涼飲料水の評価ではおなじみなのですが、それでも、「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き」を元に発がんに対する遺伝毒性の関与を考慮した上で TDI 又は発がんリスクの設定について検討しているという現状がございます。

その際には、参考資料 3 の最後のページのフローチャートを御覧いただければと思うのですが、非発がん影響と発がん影響の評価は独立して実施しているという状況でございます。発がん影響については、発がんに対する遺伝毒性の関与がないのか、不確実なのか、強く疑われる又は関与があるのかということで、TDI 又はユニットリスクの設定をするのかということで評価をしているという状況でございます。

こういうことを今のところ清涼飲料水の評価ではやっているという状況なのですが、その下の「・」にもありますように、遺伝子毒性発がん物質の場合、これまでは閾値がないとしてリスク評価が行われていたという状況ではありますが、近年、染色体数異常、酸化ストレス、DNA 合成阻害などのメカニズムによる間接的遺伝毒性物質により発がんには閾値が存在するとの考え方が導入されつつあるという状況でございます。

また、直接的遺伝毒性発がん物質であっても、遺伝毒性の強さや発がんにおける二次的作用メカニズムの関与を考慮した場合、実質的閾値を設定可能であるということも提言されているという状況でございます。

こういう状況を鑑みて、現在得られている知見から、総合的にヒ素の発がん性に係る評価を行うこととした、ということで考え方についておまとめいただいております。

この考え方に基きまして、検討グループについてヒ素の発がん性に係る評価の方向性についておまとめいただいているのが 4 ページの (4) でございます。

御説明申し上げますと、多くの疫学知見がある無機ヒ素について検討を行った。

ヒトにおいて、無機ヒ素により染色体異常が誘発されることから、無機ヒ素曝露による発がんには遺伝毒性が関与していることが示唆されるものの、現在得られている知見からはメカニズムが不明であり、発がん曝露量における閾値の有無について判断できる状況がないという状況でございます。

また、参考資料 2 を御覧いただければと思うのですが、参考資料 2 は第 7 回汚染物質部会におきまして、飲料水中濃度から 1 日推定摂取量の換算をしております、その

換算結果をまとめたものでございます。

というのも、疫学調査の発がん性に係る知見では、飲料水中の無機ヒ素の濃度しかわからないという状況でございまして、各論文からは対象者が 1 日どのぐらい無機ヒ素を摂取しているのかということがわからない、記載がないということもございましたので、EFSA や JECFA で採用している計算方法で計算したのが方式①です。具体的にどういう計算方法かといいますと、それぞれの文献からわかる飲料水中濃度と飲料水が 4 L、一番上だと 4 L とか 1.5 L とか 2.8 L とかあるのですが、それぞれの数値は JECFA とか EFSA とかに記載のあるそれぞれの地域における飲料水量は何 L 飲んでいる、摂取しているという文献上の値をこの飲料水量として当てはめて、さらに食事からはどのぐらい無機ヒ素を摂取しているのかという数値については、JECFA 等に記載のある各国や地域別の無機ヒ素の 1 日摂取量の値を用いております、必ずしも汚染地域の数値ではないのですけれども、例えば、バングラデシュでしたら、バングラデシュの 1 日当たりの無機ヒ素摂取量と書いてあるところがございましたら、JECFA からその数値を引っ張ってきているというような数値を使って、1 日摂取量を出しているというところでございます。

体重につきましても同じく JECFA に記載のある体重を用いております、これらの飲料水量ですとか、食事、食品からの 1 日摂取量、体重を用いて換算したというのが参考資料 2 の方式①の一番右側に書いてある 1 日摂取量の体重当たりの数値でございます。

もう一つの方法で試算をしているのが参考資料 2 の裏側の方式②なのですが、方式②の場合が水だけでなく汚染地域は汚染された真水を使って育てられた米とかも摂取しているという仮定を置きまして、そういった現地でのヒ素汚染状態を食事からの曝露にも反映させるための試算方法をしております。

具体的な手法といたしましては、FAO 等から入手した食事重量に関するデータをもとに、食事の含水量を食事重量の 80% と仮定しています。仮に 80% とした場合に、飲料水中濃度を乗じると 1 日摂取量が計算できるということで、その方法によって算出した 1 日摂取量が方式②の 1 日摂取量のところに記載がある数値なのですけれども、こういった換算方法で無機ヒ素の 1 日摂取量を試算いたしますと、例えば、肺癌におきましては、仮に幾何平均値を御覧いただく場合ですと、NOAEL が 6.9 又は 4.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、膀胱癌で NOAEL が 4.7 又は 6.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BMDL の 0.5 が 4.9 又は 6.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、BMDL₀₁ が 9.2 又は 13.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったという状況でございます。

ただし、今申し上げましたように、この NOAEL や BMDL の試算については、データの不足や多くの仮定を置いた上で行った摂取量への換算であることから、かなりの不確実性があり、過去の汚染物質部会においては、換算方法についてはさらなる検討が必要とされているところでございましたが、検討グループにおきましても、もう少しこの換算方法については考える余地がある、ということでお考えをおまとめいただいております。

以上が NOAEL と BMDL の値なのですけれども、一方、資料 3-1 の (4) の上から四つ目の「・」にまいりますと、評価書にも引用されているのですけれども、これまでに報告

されている陰膳調査における無機ヒ素摂取量の平均値は、Mohri らで 10.3 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、体重当たりになると 0.206 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、Yamauchi らで体重当たりになりますと、0.674 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、Oguri らで 0.130 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、食品安全委員会の調査事業で行いました陰膳調査の結果によると、0.315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったという報告がなされているという状況でございます。

こういった BMDL の NOAEL の値と陰膳調査における無機ヒ素摂取量の平均値を御覧いただきますと、陰膳調査による日本人の無機ヒ素摂取推定量と本評価において試算した NOAEL 及び BMDL の値は、不確実性があるものの、それらの値の差は大きいものではないというところが読み取れるという状況でございます。

しかしながら、日本において通常の生活での曝露レベルの集団を対象とした疫学調査報告がないため、正確なところは不明であるが、日本では通常の生活環境におけるヒ素曝露と健康影響の関連を示す報告はなされていない。

したがって、今後、曝露評価や用量反応データを裏づけるための日本における曝露実態及びヒ素曝露を対象とした疫学調査並びに毒性メカニズムに関する研究が必要である。

最後に有機ヒ素についてですが、有機ヒ素については、評価に資する有機ヒ素に関する毒性学的な影響に係るデータが不足していることから、さらなるデータの蓄積が必要である。

以上、検討グループの先生方にはヒ素の発がん性に係る評価の方向性ということでおまとめいただいております。

事務局からは以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ただ今の御説明につきまして、何か御意見いただけますでしょうか。

検討グループの先生方で追加のコメントをいただければ幸いです。

長谷川先生。

○長谷川専門委員 すみません、よく理解できていないところもあるのですが、今の御説明の 4 ページの肺癌とか膀胱癌の NOAEL、ベンチマークドースの記載の部分なのですが、肺癌の NOAEL が 6.9 又は 4.9 というふうに書かれているのですが、これ今方式①とか方式②とかというところの出てきたソースの違いなのだろうと思うのですが、そうですか。

○林課長補佐 長谷川先生の御指摘のとおりでございます。この参考資料 2 の①と②の数値をそれぞれ記載しているものでございます。

○長谷川専門委員 多分そうだと思いますのですが、多分この文章を読んでいると、何で二つ数字があるのかなという印象を持ちますし、それから肺癌と膀胱癌の NOAEL の次にベンチマークドースがここに書いてあるのですけれども、このベンチマークドースに関しても、どちらのがんに関するものかというのがこれを読んだだけではわからないと。やはりここで独立して読んで、一応わかるような書きぶりにしないとぐあいが悪いのではないかなと思います。

○圓藤座長 一つの論文から数字を求めていく場合、二つの手法があった場合、どちらのほうを採用するかというのを決めないとまずいですよね。いかがですか。先ほど参考資料2の方式①とか②とかがありましたが、どちらのほうが妥当かということで一つに絞っていくという作業も必要かと思います。

それから、論文が二つあって、それぞれから導き出した NOAEL が二つあるというのなら併記するのもあり得るのかなと思いますので、そこがわかるように——香山先生。

○香山専門委員 この評価方式①と②なのですけれども、先ほどの御説明では①が水のみが汚染、ヒ素が高いということで、②のほうは食事の含水量率 80%として、それが食品にも水の汚染があるということで計算したということだったのですが、むしろ、②のほうデータが低くなっているのです。それは、1日の摂取量の幾何平均が①のほうが高いのですが逆ではないのかなと一瞬思ったのですが、いかがですか。

これは、むしろ水のことだけで、最後の右端の幾何平均値というのは、水からのみの摂取量と考えていらっしゃるのですか。それだったらわかるのですけれども。

○林課長補佐 方式②の一番右側の幾何平均値というのは、水のみではなく、実際の計算方法としては飲料水、飲水量と食事の水分量を足し合わせたものに飲料水の濃度を掛けたものを体重で割っているものでございますので、計算上は食事からの摂取量も足された数値になっているのですが、どうしても、食事からの計算される摂取量というのが飲料水の濃度を掛けているので、その数値が低ければ低いほど、その値に引っ張られてしまうという、そういう状況になっている。そういう計算結果になっているという、そういう状況でございます。

○香山専門委員 確かに、汚染の高いところは高いですね。

○林課長補佐 ですので、方式②のほうで見ていただくとわかると思うのですが、飲料水中濃度が高いものについては最後の幾何平均値も高くなっておりまして、飲料水中濃度が低いものについては幾何平均値が低くなっているという状況でございます。

○香山専門委員 わかりました。どうもありがとうございます。

○圓藤座長 香山先生、方式①と②、どちらのほうが評価に適切とお考えでしょうか。

○香山専門委員 これは多くの推定が加わっておりますので、これを二つ併記して、それをこの間にあるという評価をするしかないかと私は思うのですけれども、これは一番低い仮定と一番高い、かなり高い仮定との間の、実際にはその間の値をとっているだろうというのが評価としてよろしいかと思うので、その仮定を書いた上で両方を併記するのがよろしいかと私は思います。

○圓藤座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。できるだけ一つに絞っていきたいのですけれども、二つになるのであれば、平均ですかね。

青木先生。

○青木専門委員 私、実は香山先生と同じ意見なのですけれども、これはある意味決めの問題なのですけれども、少なくともこの段階ではそれだけの幅があるのだということの前

提にというか、意識した上で今後の議論をしたほうがいいのではないかと思うのですけれども、その点いかがでしょうか。もちろん、評価書として最終的に書くときはさすがに二つあるのは、ちょっといかなものかと思うのですけれども、まだこれ議論の途中だと思うので、両方書いておいたらいかがかなと思うのです。どうでしょうか。

ほかの先生方の意見もぜひ伺いたいのですが。

○圓藤座長 二つ書く場合の書き方が先ほど長谷川先生おっしゃられたように誤解のないような表記したいので、片方を書いて、片方を括弧にするのか。あるいは何々から何々という形にするのかというので、一つのものであるということがわかるような形で併記したいなと思います。

ほか御意見ございませんか。

長谷川先生、そのほかの評価手法に関しまして、何か御意見ございませんか。

○長谷川専門委員 一応私の理解では、NOAEL かベンチマークドースかはともかくとして、その出てきた数値と、それから実際の摂取量、陰膳調査による摂取量との違いがここではその値の差は大きいものではないという表現をとっているわけですが、これをどんなふうに理解されるのかなというのが不安な面もありますが。

○圓藤座長 非常に厳しいところでの議論になっておりますが、広瀬先生、NOAEL、LOAEL と、ベンチマークのところとの御議論をお願いします。

○広瀬専門委員 私もワーキンググループで議論には参加していて、いろいろな不確実性といろいろな仮定でいろいろな数値が出されてきていると。この評価書の結論をどうするのか、あるいはどう使われるのかということを考えて書くのか。それとも、いろいろなデータがあったから併記するのか。今曝露というか、水分量から総摂取量の平均も幾つか数字があるのと同時に、多分毒性評価のほうもいろいろなベンチマークドースがあり、NOAEL があり、もしかしたらリニアなエクストラポレーションの数値も出るかもしれないということなので、結論としては今の状況ではどこにも数値なりをつけられないという状況であるというふうに考えるしかないのかなと。

清涼飲料水のほうはもうちょっと簡単で、NOAEL とスロープファクターだけを出して、厚労省のほうにどちらか安全側となるかで現実を見て選んでくださいという、割と二者択一的に選べるのですけれども、このヒ素の場合はもっといろいろな数値が出てきているという感じがするので、最後どうするか、これで評価書を完結にするのかという議論、ほかの鉛もまだ終わっていないという状況もあるというところから、最終形はわからないのですけれども、現状ではいろいろな解釈があって、いろいろな数値と解釈ができるというのをなるべく示すということしかできないのかなというのが私の意見です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか御意見ございませんでしょうか。

ヒ素に関しましては膨大な資料がございまして、それらから評価するに当たって、非常に難しい部分が多々あるかと思いますが、ほか御意見ございませんか。

遠山先生。

○遠山専門委員 まだ理解ができていないので大変恐縮ですが教えていただきたいのですが、方式の①と②で①のほうは、とりあえず計算のやり方は大体わかりましたが、方式の②のほうで特に食事重量と食事中水分量とそれから食事からの摂取量、ここの例えば NOAEL のところで言うと、3.4 とか 2.8 とか 2.8、9.6、23.5、28.2 と出ていますが、この部分がどのように計算されているのかということをお聞きしますが、もう一度教えていただけますでしょうか。

○林課長補佐 それでは、事務局から申し上げます。

まず、食事重量なのですが、これは参考資料 2 にはお示ししていないのですが、事務局のほうで FAO の食事重量に関するデータが公表されておりますので、それぞれの国別について食事重量がわかるものについては、1 日当たりの食事重量を計算したものをこの参考資料 2 の食事重量欄に記載しております。

食事中の水分量というのは、この重量掛ける 0.8——80%と今仮に仮定した場合の水分量ということで、食事重量掛ける 0.8 をしております、その値が食事中の水分量という値になっております。

この食事中の水分量と飲水量について飲料水の無機ヒ素の濃度、一番左端にある濃度を掛けて出した値が 1 日当たりの摂取量、 $\mu\text{g}/\text{日}$ となっている欄に記載されている量でございます。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

遠山先生。

○遠山専門委員 食事中に含まれるヒ素の濃度と、それから一方で飲水中のヒ素の濃度というのは、これは全然意味が違うと僕は思っています。つまり、バングラデシュだったら、まさに井戸水から飲んでいて井戸の水の中に含まれているヒ素の濃度が問題になるわけですね。

一方で食事の食品中に含まれる水分含量、それは井戸水の水とは全然ヒ素の成分濃度は違うわけですから、掛け合わせるのには理解ができないのだけれども、僕の理解がもし追いついていない可能性もあるのですが、いかがでしょうか。

○圓藤座長 この根拠となる考え方、どなたかございますでしょうか。

○香山専門委員 遠山先生は現実的なことをおっしゃっていて、特にインダス川にしる、ガンジス川にしる、表層水のヒ素濃度は低く、地下水が高い。ですから、表層水で——黄河でも、内モンゴル自治区でもそうですけれども、黄河の水を灌漑して農作物をつくっている、食品中の 80%の含水量があったとしても、それは表層水であるから、ヒ素は少ないということなので、それは考え方として、ディスクレパンシーがあるということをお聞きされていることだと思います。私もそれは確かにそう感じます。

○吉永専門委員 基本的にはほぼ同じなのですが、でも、ほかに食事からの摂取量を見積もる方法が思いつかないので、仕方ないのかなという気もいたします。

○圓藤座長 日本のように流通が発達しているところでしたら、食事からの摂取というのは、世界各国からの食品が来ますけれども、地域によったら地産地消ですので、汚染地域での食物はとれる野菜類は同じように高いという考え方も成り立つのではないかと思いますので、どちらをとるかというのは、非常に難しいと思いますが。

○福島専門委員 聞き漏らしたのですけれども、方式①のほうの食品からの1日摂取量は、どのように算出したのかも一度お願いできますか。

○林課長補佐 事務局から申し上げます。

方式①のほうは、例えば JECFA や EFSA の報告書に、各国や地域別にどれだけ1日当たり無機ヒ素を食事から摂取しているというデータがございましたので、その値をもとに食事、食品からの1日摂取量、 $\mu\text{g}/\text{日}$ の値を記載しております。

そういった報告書に記載されている食品からの1日摂取量に飲料水濃度と飲水量を掛け合わせたものが飲料水からの1日摂取量になりますので、この飲料水からの1日摂取量と食事・食品からの1日摂取量を合計したものが1日摂取量として値を出しているというものでございます。

この方法は、JECFA や EFSA の評価の中においてもとられている手法でございます。

○福島専門委員 でしたら、この食事、食品からの1日摂取量、例えば陰膳かなにかで実際に測られたものが実際にデータとしてあって、それをここにその国のものとして活用したということですか。

○林課長補佐 そういうことになります。

○福島専門委員 かなり実態に近いということですね。

○圓藤座長 香山先生。

○香山専門委員 確かにバングラデシュとか暑いところでは、たくさん水を飲まれると思うのですけれども、4Lのものはかなり大変な量なのですよ。1日の飲水量、平均的に4Lというのは、ひょっとしたら食事の水も入っているのではないかなとも思うのですけれども、いかがなものでしょうか。

○林課長補佐 その点についてですが、香山先生の御指摘のとおりで、例えばアジアとしては、今4Lを1日当たり飲水量として出しているのですけれども、これはEFSAに「3~5L」という記載がございましたので、その平均をとりまして4Lを使っております。この4L、3~5Lという中には調理用の水が入っているということでございます。

○香山専門委員 これは、EFSAが使った食事摂取量というのは、GEMS/Foodのデータではないですよ。これはまだ国で分かれていますから。

○林課長補佐 例えば、アジアのものですと、EFSAがBMDLを計算するに当たりまして、1日当たりの摂取量を50~200 $\mu\text{g}/\text{日}$ という記載がございましたので、その平均値である例えばモンゴルとインドについては各国の値が得られませんでしたので、この125という数値を用いております。

台湾のデータにつきましては、JECFAの報告書に成人当たりの摂取量の記載がございま

したが、そこには 75 µg/日という記載がございましたけれども、またそれ以外の報告書の中には、台湾においては 2 µg/日という摂取量だという報告もございましたので、その 2 と 75 ——適切かどうかは議論あるところではあるのですが、2 と 75 の間の 38.5 という数字を台湾の食事・食品からの 1 日摂取量として計算しているというものでございます。

○香山専門委員 今 75 とか、µg/日というのはヒ素の摂取量ですか。

○林課長補佐 そうです。

○香山専門委員 それから食事量を換算したという、バックしたわけですね。なるほど。

○林課長補佐 食事量というのを無機ヒ素としてこれだけとっていますという。

○圓藤座長 おわかりになっていただけましたでしょうか。方式①、②は一長一短あるろうかと思えますけれども、妥当なほうといえますか。

遠山先生、何か御発言。

○遠山専門委員 いろいろ限られたデータの中である程度のつかみの数字というか、それを出さなくてはいけないいろいろ御苦労はあると思います。ただ、②のほうは幾ら何でも飲料水の濃度を使って食品中の水分含量の中に含まれるヒ素の濃度に変えるというのは余りにも乱暴過ぎるので、僕はこれは論外ではないかと思いますが、いかがですか。それは個人的な僕の意見です。

○圓藤座長 ほかの先生、いかがですか。

福島先生、①、②、比較されて。

○福島専門委員 一長一短あるのですが、②のほうは今言われたように根拠が科学的かと言われると、その辺が問われるということを見ると、方式①のほうがいいのかなという気はします。

○圓藤座長 香山先生。

○香山専門委員 これだけでも、①だけで私は結構だと思います。

○圓藤座長 ほかの先生方。

○広瀬専門委員 曝露は専門ではないのですが、多分①のほうは、その国でも割と高い摂取量でやっているのです、要するに、1 日摂取量が高くなるのです。ということは、NOAEL が高くなるのです。②のほうは、ほかからの、食品からの摂取はほとんどないという仮定が今度は逆に入っているのです。そういう意味では②のほうは安全側で出てくるので、香山先生が最初に言ったように、①と②と間に実は僕はあると思うので、①に固定するのはいかがかと私は思います。

○圓藤座長 ほか、御意見ございますか。

吉永先生。

○吉永専門委員 私は、どちらかというと、むしろ②のほうがいいのではないかと考えていまして、というのは、恐らくこういうところ、大体アジアの地域ですと、お米が主な——多分食事からの摂取源としてはお米になると思うのですが、お米を炊くときの水というのは、多分結局飲料水を使っているのだとすれば、摂取量のかなりの部分を飲料水の濃

度と相関するのではないかという、これもほとんどある種の想像にしかすぎないかもしれないのですが、だから、私は決して②が荒唐無稽だとまでは全く思わなくて、むしろ①のほうのデータの——こんなにきちんと無機ヒ素の摂取量調査なんてやっているのかなという気が実はしますので、①のほうのデータはもう少しデータの質の精査が必要だと思えますし、②のほうに関しては、もう少し食べ方とかそういうことを詳しく調べてみると、②をベースにもう少し現実的な曝露評価というのもできるのではないかという気がしますので、②的な考え方を今捨ててしまうのは私としては反対です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

遠山先生。

○遠山専門委員 今の吉永先生の説明で僕の理解、大分変わったのですが、お米を炊くときに水を使っているというのが飲料水と同じである。そういう前提は非常に大事なので、それはそれでいいと思うのですが、先ほどのように、食品の中の一定の割合の要するに水分含量が飲料水のヒ素の濃度を反映しているというような説明だと、これは論理的に全く説明がつかないのではないかということなので、そこだけはっきりさせていただければ、場合によっては②をこのまま使えるかどうかは別にして、別の形で使うということが、つまり食事をつくる時に使う水が汚染されているものと同じものを使っているということであれば、一定の理解——②そのものではないかもしれませんが、ある程度②のような考え方というのはいり得ると思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。

時間が 4 時半まででございますので、本日できるところまで作業したいと思います、方式①、②、少し詳しく説明しつつ、それぞれの計算したものを書いておこうということで、それをどう評価するかはもう少し議論したいと思います。

それから、遺伝毒性までのところは、おおむね皆様方の御意見一致しておりますので、まとめることができるのではないかというふうに思いますが、最後の評価の方向性につきまして、資料 3-1 の 4 ページのところにも事務局がある程度書いていただいたのですが、これにどこまで追記して最終的なまとめができるかということにつきまして、次回議論したいと思います。

ただ、次回も同じようになっただけではいけませんので、できましたら、次回までに御意見をお寄せいただきまして、それらをもとにもう少し丁寧に記載していくという作業でいかかと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。本来でしたら、早く終えて結論のほうに持っていきたいのですが、最後のところになりまして、十分な議論が出尽くしていないのではないかと思います。

それにつきましては、次回検討したいと思っております。その際には皆様方の御協力よろしくお願いたします。

続きまして、議事 (2) のその他事項ですが、何かございますでしょうか。

○青木専門委員 青木でございます。今の (4) の「4.」目の陰膳の調査のデータ出してお

られるのですけれども、次回のときにもうちょっと数だけではなくて、どういうバックグラウンドでの調査かのようなことは出していただいたほうがいいのかなというふうに思うのですが、いかがでございましょうか。

○圓藤座長 ここに書いてあります資料3-1というのは全てまとめのところでありまして、もとの全部織り込む形になろうと思います。

○青木専門委員 了解いたしました。

○林課長補佐 既に評価書(案)に記載がございますので、そちらを御覧いただきまして、もし足りない情報があるようでしたら、また事務局までお知らせいただければと思います。

○青木専門委員 了解いたしました。

○圓藤座長 ほかがございせんか。

なければ、その他事項につきまして、事務局よろしく願いいたします。

○林課長補佐 特にございせんが、次回の汚染物質部会の会合につきましては、日程調整をさせていただいた上で、改めて御連絡したいと思っておりますので、どうぞ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。

結論の出ない会議になりまして申しわけございませんが、次回、まとまる方向へ持っていきたいと思っておりますので、御協力よろしく願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。