

# 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10回会合議事録

1.日時 平成25年7月30日(火) 9:32~12:14

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

(汚染物質部会)

圓藤座長、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、  
福島専門委員、村田専門委員、鰐淵専門委員

(化学物質部会)

青木専門委員、増村専門委員

(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、池田評価情報分析官、前田評価調整官、  
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22-24年度食品健康影響評価技術研究 用量反応性評価におけるベン  
チマークドース法の適用に関する研究

資料2-1 飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定について

資料2-2 飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定に用いた飲水量、食事由来の  
無機ヒ素曝露に関するデータ

資料2-3 飲料水中濃度から一日総摂取量への換算結果のまとめ(第7回汚染物質部会

(改定)

資料3 化学物質・汚染物質評価書(案) 食品中のヒ素

資料4 食品中のヒ素 食品健康影響評価(案)

資料5 川村孝専門参考人の評価書案に対する意見

参考資料1 ヒ素遺伝毒性検討グループにおける検討結果の概要(第9回汚染物質部会資料)

## 6.議事内容

○圓藤座長 それでは、時間になりましたので、ただ今より第10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、専門委員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。本日は前回に引き続き化学物質・汚染物質専門調査会の専門委員で遺伝毒性の検討グループのメンバーであります青木専門委員、増村専門委員に御出席いただいております。なお、香山専門委員、白井専門委員、吉永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は、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。

本日の議事には、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、事務局より配布資料の御確認をお願いいたします。

○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、専門委員名簿に続きまして、資料1「平成22-24年度食品健康影響評価技術研究 用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究」。

資料2-1から2-3までが一つにまとめてある資料になってございますが、資料2-1が「飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定について」、2枚おめくりいただいたところに資料2-2がございまして、「飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定に用いた飲水量、食事由来の無機ヒ素曝露に関するデータ」、その次が資料2-3でございまして「飲料水中濃度から一日総摂取量への換算結果のまとめ(第7回汚染物質部会(改定))」でございます。

続きまして資料3といたしまして、「化学物質・汚染物質評価書 食品中のヒ素(案)」。

資料4といたしまして、「食品中のヒ素 食品健康影響評価(案)」。

資料5といたしまして、「川村孝専門参考人の評価書案に対する意見」。

最後に参考資料でございますが、「ヒ素遺伝毒性検討グループにおける検討結果の概要(第9回汚染物質部会の資料)」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。

配布資料の不足等ございませんでしょうか。

続きまして、事務局より「食品安全委員会における調査審議方法について」（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お願いいたします。

○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の 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 提出いただいた確認書につきまして相違ございませんでしょうか。相違ないとして進めさせていただきます。

それでは、議事に入ります。

本日は、議事（1）「ヒ素の食品健康影響評価について」の審議に入る前に、議事（2）「その他」として広瀬専門委員から平成 22 年度から 24 年度まで食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究において実施された「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究」についての報告を行っていただきたいと思います。

ベンチマークドース（BMD）法については、食品安全委員会においても本日も御審議いただく予定となっているヒ素や、化学物質・汚染物質専門調査会全体で見れば清涼飲料水中の化学物質の評価などで活用されておりますが、BMD 法を適用する際には、現在は統一的な指針のようなものはなく、毎回、個別のデータを見た上で適用しているというのが現状です。また、専門調査会全体としては、過去に清涼飲料水の評価に係る化学物質を対象にした BMD 法の取り扱いについての検討が一度なされているのですが、その際には、少し再整理が必要となったという状況でございます。

本日は、まず広瀬専門委員から研究成果について御報告いただき、その後で、本専門調査会における BMD 法の活用について、先生方に少し御議論いただきたいと思います。

それでは、広瀬専門委員、よろしくをお願いいたします。

○広瀬専門委員 御紹介いただきましてありがとうございます。

（スライド 1）

私のほうからは、平成 22 年度から食品健康影響研究で研究費をいただいで行いましたその成果について、用量反応性の評価における BMD の適用に関する手法の統一的な案というものを提案できればということで研究を行ったところについて紹介させていただきたいと思います。

（スライド 2）

目的といたしましては、この調査会での議題でもありますし、以前は清涼飲料水等で BMD を用いてユニットリスク、あるいは遺伝毒性発がん物質の評価、あるいは NOAEL

が求められないときの代替の手段として有用な方法だというふうには知られているところです。ただ、実際に **BMD** 法というのは、**EPA** のモデル、あるいはオランダで開発されたモデルを適用して計算すればいいということになってはいるんですけども、細かい話ではありますけれども、そういうベンチマークレスポンス (**BMR**)、どこを有意な影響として取り出して **BMD** を計算する際の設定の根拠にするか、あるいはどんなモデルを採用して **BMD**、幾つかのモデルが適用されますので、どれを選択するのか、またその選択するときの基準として、後で説明いたしますけれども、**BMS** (**Benchmark Dose Software**) では **Restriction** をかけるかかけないかで多少の値の違いが出てきています。

細かい話については、実は 2010 年の **JECFA** のミーティングのときでも実際にはアクリルアミドの **Margin of exposure (MOE)** を計算する際の **BMD** の計算のやり方が 2005 年と微妙に違っていたということが具体的な問題としてありました。そのときにそういった計算のファクターをどうするかということが議論になり、今後の検討課題としてそれをハーモナイズしていこうという話もありましたけれども、**JECFA** のほうでは、それ以降は具体的には動いてはいません。ただ、**EFSA** とか **EPA** のほうではそれぞれに実は **BMD** を使う手法についてのガイダンスみたいなのができているといったところがありまして、そういったことをいつまでもハーモナイズを待っているというのもあるですし、日本独自でもこういったソフトを使っていくといったところで、こういった基準で使っていけばいいかということについて、主に実例をもとに実証検証してこういった値がいいかといった値を導き出していこうというのがこの研究班の目的になっています。

きょうお話しする内容はこういった流れになっているということで、これは飛ばします。  
(スライド 4)

では、ガイダンスの比較はどんなところが違うか。細かい話ではありますけれども、**BMR**、例えば非連続の場合は **EPA** は 10% デフォルトをとっていますし、**EFSA** は 10%、この辺はそれほど変わらないんですけども、連続値になると、今度は **EPA** のほうは **SD** をとって、**EFSA** のほうは 5% をとっている。あるいはモデルの適合度については、**P** 値は 0.1 以上、**EFSA** は 0.05 以上と。**IPCS** もガイダンスがありますが、これは余り具体的なガイダンスというか、解説のようなガイダンス、プリンシプルですので、それほどどうするかということは書いてありません。

もう一つは、モデルの選択について、**EPA** のほうは **BMDL** の幅が狭い場合は **AIC** をとる、そうでない場合は **BMDL** の低いのをとる。**EFSA** の場合は最初から最も低い **BMDL** をとるといったことで、多少こういったところでどういう **BMD** をとればいいのかというのは微妙な違いが出てきています。これで実は、何倍かの違いが実際には出てきますので、最後のモデルの選択には迷ってしまうということになります。

(スライド 5)

それに対して、実例的なポイント、実際の実験データからどういった **BMD** の値を、あるいはファクターをとった方がいいのかということを検証するために選んだデータとして、

実際には WHO の飲料水のガイドラインとか EPA の IRIS、主にこういったところで BMD が使われていますので、それを事例にとり、あるいはちょっとデータが少なかったもので、手元にあったということもありますけれども、化審法で使われている試験結果の中から、こういったエンドポイントを取り出してきまして、非連続については 226 エンドポイント、連続データについては 151 エンドポイントについて、それぞれいろんなやり方で BMD を表にして解析を行いました。1 つのエンドポイントについて、大体 10 種類ぐらいの BMD の条件等を変えまして計算しています。

(スライド 6)

まず、BMR をどうしたらいいかということについて検討いたしました。これは非連続データの話ですけれども、横軸を NOAEL、縦軸を BMD の値です。これは 10% でとったときの値が左側で、5% を BMR としたときの BMDL の値が右側の図になっています。

最も理想的には、NOAEL と BMDL が  $X=Y$  の軸の上に全部収束すれば最もいいということになりますけれども、ごらんになってわかるように、最も非連続データの場合にかなり集まっているのは BMR を 10% にしたときであったということがこれからわかります。

(スライド 7)

一方、連続データというのは、インシデンスではなくて、例えば血液生化学あるいは臓器重量が何% 変化したかということについて、BMD を計算するといったものです。そのときの BMR については、例えば EPA のやり方のデフォルトである 1SD あるいは 10%、あるいは 5% というところで計算を試行してみました。結果としては、1SD と 10%、それほど違いはなかったんですけれども、どちらかというとな全体の収束度からすると 1SD のほうが収束している。これは推奨として第 1 選択としては 1SD がいいのではないかとこのように我々は提案しているところです。

(スライド 8)

次は、Restriction。これは、例えば、傾きで原点では無限大の傾きにならないようにするとか、そういったモデルをフィッティングするときのファクターで、係数に、ある制限をかける場合、かけない場合で、実はそれぞれ違ったフィッティングの結果が出てきます。同じモデルでも、Restriction ありとなしで違ったモデルが導かれるということになります。

基本的には Restriction をかけないと、モデルはフィッティングするんですけれども、結果としてですけれども、NOAEL よりもかなり何桁も低い BMDL が計算されるといった現象が起きることがあります。原則的にはこういったことを嫌うという意味もあるんですけれども、EPA のほうではデフォルトでは Restriction ありというふうにしていますが、EFSA のほうは Restriction ありなしは特に規定しないで、最も低い BMDL を選ぶと。

(スライド 9) ただ、こういった BMDL から何倍も低いという値をとるのはどうかといった制限がある一方、この制限をもともと生物学的モデルで BMD を決定するのではなくて、モデルにフィットするかしないかといった BMD の適用原則からすると、生物学的

な理由でこれを外す根拠は実はもともとないということになります。基本的には、ここでは結論を保留して、とりあえずは今のやり方でやれば、EPA 方式はこれは Draft (2000) からは少し変わったんですけども、3 倍以内の場合は AIC の低いモデル、そうでなければ BMDL が最も低いモデルで、EFSA は、AIC に関係なく最も低い BMDL を採用するといったことにしています。

ただ、これについても、AIC という指標そのものは類似した同系統のモデルの中で比較はできる指標ですが、モデルが全く異なる系統の場合は直接値を比較できないといった性質があるということがあります。そういった意味も含めて、EPA は BMDL の値が近い場合については小さい AIC を用いる、離れている場合は低い BMDL を採用するといった中途半端な採用基準をとっていますけれども、これもモデルが数理的にフィットしたかしないかという観点から見ると、最も低い BMDL は安全側の観点からとるのが適切ではないかといったことが考えられます。

(スライド 10)

そうすると、先ほど言いましたように、この **Restriction** なしで、しかも BMDL が最も低いのをとるといった手法が選択されるところですけども、実はちょっと別な比較を検討してまして、BMD と BMDL の比を検討しました。これは要するにいい用量相関モデルがあった場合には、95%あたりの信頼限界値は狭くなりますので、元のデータがいいということを示します。

それと、実は全然違うんですけども、幾つかのモデルで計算していた BMDL が何倍の範囲にあるかといったのを相関でとっていきますと、大体同じ値になります。かなり相関がよくなります。これは何を意味するかというと、いいデータがあれば BMD と BMDL の比は小さくなるといったことを示していることになります。

(スライド 11)

そこで考えたのは、**Restriction** をかける、かけないということを議論するのではなくて、BMD と BMDL が 10 倍、これは何をもちって 10 倍とするというのは難しいところですけども、実際には BMD は原理的には LOAEL に近い値、BMDL が NOAEL に近い値だとすれば、不確実係数を 10 以上も掛けなければいけないようなデータの場合は、そもそも BMD を適用すること自体が難しいのではないかという感覚があります。

そういう観点から、**Restriction** をかける、かけないを、検討するよりも BMD と BMDL の比が 10 倍以下という基準を適用すると、ほとんどこういった NOAEL からかなり外れたデータがなくなります。これは要するに BMD と BMDL が幅が広がるようなモデルというのは、そもそも適用しないといった観点になりますと、ほとんど NOAEL との相関がかなりいいほうに収束するだろうということを見つけることができました。

(スライド 12)

さらに細かい条件として、前の条件で使ってもそもそも BMDL 自体が最低用量から低く計算される場合もあります。これも、もともとのデータが悪くてフィッティングが低用

量でうまくいかないといったことを示しているわけですが、その場合には実験の最低用量、LOAEL ですけども、それと BMDL の比が 100 以下ということにすると、こういったところでかなり離れているということも除外することができるといったことも見つけることができまして、最終的にはそういった、最後に説明いたしますけれども、BMR を 10%にして、さらに BMD と BMDL の比を 10 分の 1、さらに最低用量と BMDL の比を 100 分の 1 にするというので、こういった条件に合うものから一番低い BMDL を設定するといったことをやれば、ある意味理想的にできるのではないかというのを提案させていただいております。

(スライド 13)

この研究班では、今は実は動物の実験データから BMD を計算することを主眼にして行っていましたけれども、今回のヒ素の件もありますけれども、疫学についてもある程度指標なりが設定できればといったふうに考えて調査を行いました。

その結果、大きく分けて大体 3 つぐらいの方法が現在使われている。これは EFSA 法と書いてありますが、もともとそういう名前があるわけではなくて、EFSA が 2009 年に鉛の評価をしたときに使った方法なんですけれども、全データに合致した用量反応曲線を引いて、それに対して、かつこれは連続データでしたので、5%あるいは 10%変化する量として算出する方法を提唱しています。

それに対して、実は古くからあるんですけども、Hybrid 法という手法がありまして、これは非曝露集団で設けられた設定値をある異常率を正規分布の中から設定しまして、例えば 95%よりも低い値を異常値というふうを選択すると、その異常集団が何%ふえるか、これを 5%ふえるといったところを BMR と設定しまして、それを BMD の 95%信頼限界の計算から、BMDL を計算するという手法です。 もう一つは、疫学データをランク分けして、これは 2010 年の JECFA のときの、これもヒ素ですけども、ヒ素の肺がんの発症率についてランク分けをした計算をするという手法もあります。

(スライド 14)

これはその例ですけども、これはちょっと模式的にわかりにくいんですけども、それぞれの横軸が用量で、縦軸がこの場合は知能指数 (IQ) を示しています。対象群の分布、本当は曝露量ゼロの群の設定は難しいんですけども、こういった正規分布をとったとして、この集団が用量がふえるに従ってその分布が下がっていくと。

EFSA 法は、その中心の量が 5%下がるのを BMD ととっていますけれども、Hybrid 法の場合はこの分布の 95%である、例えば 75 あたりが実はこれ以下であれば異常値になる。この異常値の集団が 5%ふえる量を BMD として設定する。これで行っていくという方法でやっています。

それとは別に、これはヒ素の例ですけども、曝露量を幾つかのクラスに分けて、それに対して有症率の割合が出る。これのいい方法は、先ほど出た EPA の BMDS 法がそのまま適用できるといった、動物実験のデータに割り当てることができるというやり方で

できるといった3つの方法があるということがわかりました。

(スライド 15)

これは実例による計算で検討したという結果ではないんですけども、実際には生物学的有意をどこで見るか。この EFSA 法の場合は、単純に正常値の何%変化したかといった値ですけども、この場合は特にそうだったんですけども、IQ100 が 95 になるということがどれだけ生物学的に有意な減少であるかということよりも、異常の集団が何%ふえるかといった生物学的な疫学的な有意性といったものを BMR として設定するほうがいいのではないか。この方法、Hybrid の方法はソフトとしては、村田先生のほうで開発した方法がありますので、それを使えば実際には異常率 P0 もある程度、機械的ですけども計算できるといったところの利点もありますので、総合的な推奨方法としてはこういった Hybrid 法を第 1 選択としてとるのがいいのではないかとすることを提案させていただいているところです。

(スライド 16)

少し長くなりましたが、最終的なガイダンスの要点としては、BMDS または PROAST を使用する場合は、非連続データは 10%、連続データは対照群 1SD を推奨。ただ、一群の例数がもともと少ないと 1SD がすごく狭まるときがありますので、そういった場合は 10%も考えるということをご提案したいと思います。

一方 Restriction をかけるかかけないかということは基本的には両方でやってみる。その上で、BMD と BMDL の比が 10 以上、もしくは LOAEL と BMDL の比が 100 以上となった値の BMDL を除外して、その中から最も低い BMDL を採用する。実は、最終的にはグラフを見ないと、とんでもないグラフもたまにフィッティングするときがありますので、グラフを目視して適合性を見るといったことを推奨したいというふうに思っています。

(スライド 17, 18, 19)

こういったガイダンスについて、研究報告書では実はこういった簡単なガイダンスのエッセンスしかまとめていないんですけども、ホームページのほうではその比較した IPCS、EFSA、EPA のガイダンスの訳を研究費で行いましたので、その公開 (スライド 17) と実際のガイダンスとしてももう少しわかりやすいガイダンスを (スライド 18)、ちょっと長くなっていますが、こういった基準で選ばばいいかというのをダウンロードできるように用意してあります。これはバージョンが変わったりすると微妙に変わってくる場所なので、将来にかけてはガイダンスの更新ができるかなというふうに思っているところですし、実際には得られた表 (スライド 19) をどういうふうな論点で解釈するかという解説も一緒にここからダウンロードできるようにしていきます。

(スライド 20)

最後にこれはちょっとわかりにくいですけども、実際に今回計算して使った値、こういったデータをどう使ったかということについて、例えばこれはジメチルアニリンについ



てのあるエンドポイントをとったわけですけれども、これは CAS ナンバーを入れると、これがヒットして、そこで計算された BMD 何種類か出てくるわけですけれども、それをクリックすると、どういった表のどれをとったかといったことがわかるようにしたデータも一緒に公開しているといったところで、研究の成果の詳細な公開も一緒に行うことができました。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

議論の前に質問をお願いしたいと思います。

○遠山専門委員 まず初めに、この今御説明をいただいたこの趣旨というのはどういうことなんでしょうか。これを説明して、我々がこれを聞いて、一応説明を聞いたので BMD のこのモデルを使うことを前提に今後話を進めるといようなことになっていくんだとすると、ちょっと僕はほとんど 8 割方わからなかったので困るんですが。

○林課長補佐 事務局からお答えいたします。

過去に、先ほど座長から御紹介があったんですけれども、化学物質・汚染物質専門調査会の中で、清涼飲料水の評価の際に BMD 法を活用してやっていこうという話がございまして、その際に広瀬先生を中心に御検討いただいて、清涼飲料水中の化学物質の評価としてどのような形で BMD 法を使ったらいいかという検討がなされたことがあるんですけれども、そのときに少し内容とか情報を整理し直してからもう一回検討したほうがいいという過去の経緯がありました。

そういったことも受けまして、今回、平成 22 年から 24 年度にかけて広瀬先生に食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究を行っていただきまして、今回、ガイダンス案という形で提示をされておりますので、こういった提示されたガイダンス案を活用した上で、本専門調査会において BMD 法をどのように活用していったらいいのかということのガイダンス的なものを作成できたらいいなということで、今回広瀬先生に研究の報告をしていただいた次第でございます。

○遠山専門委員 これいろいろわからないことがあり過ぎて、これを質問しているとそれだけできょうの時間がなくなってしまってもいけないと思いますし、ですから、僕は基本的なスタンスとしては、リスク評価をしていくときにどういうモデルを使って、適切な安全基準のもとになる NOAEL/LOAEL あるいは BMD なり出すということですが、できるだけわかりやすい方法を使うほうがいいんじゃないかというのが基本的な考えです。

ですから、BMD を使ったときに特定のいろいろな前提条件、ソフトウェアが 2 種類あって、前提条件がいろいろあってということで、特定の専門の人でないとその数値が出せない、そしてその根拠が必ずしも検証できないということになると、必ずしもそれが妥当かどうかという、妥当じゃないんじゃないかという考えもあるだろうと思っています。

○広瀬専門委員 ありがとうございます。

実は、それがこの研究の、ちょっと説明が悪かったんですけれども、実際には EPA の

BMD ソフトをすると、幾つも計算がバツと出てきます。実際は、どれをどういう基準で選んだらいいかという基準を 3 つぐらい項目を絞りまして、きょうはどうやって出したかという説明ばかりしたんですけれども、基本的には BMR を 10% にしようとか、BMD と BMDL の比を 10 分の 1 にしようというのを、例えば事務局サイドでそのソフトを使っても、ある意味半自動的に BMDL が計算できるマニュアルをつくったつもりです。ちょっとわかりにくかったかもしれませんが。

ただ、きょうのヒ素のことについては、今のは実験動物を使ったモデルのほうが主だったんですけれども、疫学データの場合は、実は BMR をどうとるかというのが最も重要なところですので、それについてはまたこの後の議論で別途行っていただければというふうには思います。

○圓藤座長 ほかにございませんでしょうか。

村田先生、何か御議論をお願いしたいと思いますが。

○村田専門委員 遠山先生のおっしゃっておられるのは、今までの NOAEL/LOAEL 法を使わないで何故 BMD にするのかということだと思います。NOAEL/LOAEL 法では、サンプル数が少ないときは LOAEL/NOAEL 値が高めになり、サンプル数が多いと今度は低めになるという、サンプルに依存するという欠点があることが、1970 年代から出始めて、その NOAEL/LOAEL 法というのが本当に良いのかどうかと疑問視されていました。その中で生まれたのが最初 Hybrid 法という、先ほどの説明された方法を使えば、サンプル数にあまり依存しないで算出できるということで、BMD 法が考案されました。

ですから、これまでも旧態依然とした NOAEL/LOAEL 法を使うのが良いのかということで、食品安全委員会でも別の方法があるならば、それを一応導入してみようと、今回 BMD 法が提案されました。

今度は実際の今の広瀬先生の御提案されましたが、ガイダンスの要点 16 ページですが、この BMDs または PROAST を使用する場合、いろんな論文を使うが、おのおの論文の中で曝露用量区分が、疫学であろうが、動物実験であろうが、4 区分よりも少ない場合、すなわち 4 未満の設定の場合は、解析に使用しないというような制限を最初から加えるべきではないかと思えます。

それに、BMD と BMDL 比が 10 以下であればという話があったんですが、Hybrid 法なんかを使っておりますと、経験的には BMD と BMDL 比が 5 未満でも良いと思われまので 5 を超える場合は外すというのも一案かなとその辺についてはいかがなものでしょうか。

○広瀬専門委員 ありがとうございます。

この BMD、いろいろ 100 から 200 のエンドポイントを計算したんですけれども、先生がおっしゃるように、自動的に 4 区分あるので、だから解析しておりましたので、3 区分しかない場合はどんなモデルでも、ほとんど理論的には合ってしまうということがありません。ただ、全部 3 区分の場合はだめにしてしまうと、例えば 3 区分の NTP の試験なんか

を検討するといった場合は、統計学的には使わないほうがいいんでしょうけれども、何かの目安を算定するといったときの参考値としては 3 区分の場合も使えるかというふうには思われます。

ただ、先生がおっしゃるように BMD 手法の大前提として原則としては 4 区分であることを設けるのは確かに必要かというふうに、それはガイダンスの最初の設定から抜けていたということでは、設定した方がいいかというふうに思います。

あと、BMD と BMDL の比につきましては、これは実はあくまで動物実験のほうを想定したガイダンスになっておりますので、疫学データの場合は、先生がおっしゃるように Hybrid 法を使う場合はもう少し小さい方が良くもみれず、その検証計算を今回はほとんど行っていませんので、今後はそういった情報について少し事例を集めて検証してみたいと思います。ありがとうございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか、御意見いただきたいと思います。

○佐藤委員 先ほど村田先生から、いつまでも NOAEL/LOAEL 法じゃないでしょうという話があったかと思うんですけども、私も必ずしもそうじゃなくて、BMD 法のようなものを考えてもいいと思うんですが、ただ遠山先生から御指摘があったように、リスク評価に使うことにおいては、わかりやすさというか、再検証ができる、実際にやるやらないは別にしても、それができるかどうかというのは重要な問題だと思うんですね。

ソフトウェアに入れたら出てきますよという話なんだけど、実際の計算はブラックボックスでいいと思いますけれども、どういうことをやっているのかというような理論的な解説をわかりやすくやっておかないと、それはいかんのだろうなというふうに思っています。

それで、動物実験なんか、確かに農薬なんかですとガイドラインがきちんとあって、一群何匹使うとか、何十匹使うとか、あるいは公比もある程度設定の仕方というのがあるんだろうと思うんですけども、汚染物質なんかの場合には研究者が勝手にというか、予算規模で実験計画を立てているという、こういう言い方をすると悪いですけども、実際にはそういうところがあってなかなか NOAEL/LOAEL 法で行くのは難しいから、こういう話も出てきているんだろうというふうに理解します。

ですから、そういう方向で行ってもいいと思いますけれども、やはり透明性というか、わかりやすさみたいなものを大事にしていく必要があるだろうということです。

それから、BMR の話なんですけれども、動物実験の場合は御提案のような話でいいのかなというふうに思いますけれども、疫学データへの適用ということになると、BMR をどうとるのかというのはかなり難しい。よくわからない部分はあるんですけども、やっぱりその対象とするポピュレーションの中でのインシデンスみたいなものを考えた上で、BMR もとっていったほうがいいのかなど。

それから、後で紹介されると思いますけれども、きょう川村先生からコメントが来ていますけれども、やはりエンドポイントの深刻さというのかな、重篤性みたいなものでも考えなきゃいかんなど。BMR を決めるのは、疫学データの場合にはかなり難しいだろうと

いうふうに思っています。

ちょっと質問をし忘れちゃったので、1つ質問してもいいですか。

例えば、スライドの6でいいかと思うんですけれども、NOAEL と BMDL を比較したのがあるわけなんですね。その1枚どれでもいいんですけれども、かなり両方がフィットしているのと全然離れちゃっているのがあるんですけれども、全然離れちゃっているところのというのは、データに特徴みたいなのは何があるんですか。

○広瀬専門委員 全てではありませんけれども、データを選ぶときにはある程度中間用量、要するに最高でも最低でもない用量が必ずあるというのを選んだんですけれども、やはり割と最初からサチレーションしている、そういった例の場合が、ここに来ている場合が多いです。それでフィッティングかけるとどうしても低用量はすごく極端に低い値になるといった形態にあります。

○佐藤委員 ドーズの振り方があんまり上手でないという、結果としては。

○広瀬専門委員 結果的にはそういうことです。

○佐藤委員 ありがとうございます。

○遠山専門委員 では、質問をさせていただきます。ただそれが余り今度のヒ素のことを検討する上でそれほど重要じゃないというふうに広瀬先生なりに御判断いただくんだったら、別に今お答えいただかなくてもいいです。

1つは、今、佐藤先生おっしゃったことにも関係しますが、EPA とオランダとで別々のソフトウェアをつくっています。JECFA のときにもどちらかを使うとかとあって、それぞれ使うと微妙に値が違うというような議論があったように記憶しているんですが、2つソフトウェアが出てくるということは、アルゴリズムとかその背景にある若干の数式その他違うんだと思いますね。ですから、そこはやはり中身が何なのかというのがわかっていないと、ただ数値を入れて出てきたよと言われても、やはり釈然としないところは出てくるだろうというのが1つ目です。

2つ目は、さっき、連続、非連続の説明がありました。連続というのは、ウエイトとかブラッドバイオケミストリー、その他ヘマトロジーですとか何かのようなものだというお話で、非連続というのはインシデンスというお話だったんですが、それで絵を見ると、それぞれ打ってある点というのは、横軸が NOAEL とか LOAEL になっているので連続数値と言っても、別に特定の動物の連続数値じゃなくて、別々の実験データから得られてきた点を打ったわけですね。

○広瀬専門委員 そうです。

○遠山専門委員 ですから、連続と言っても全然連続じゃないんじゃないですか。

○広瀬専門委員 連続データというのは、例えばコレステロールの血液生化学検査値のように段階的データでないわけですね。例えば、56 だったり 70 だったり、そういったものの連続データというふうに。

○遠山専門委員 ボディーウエイトもそうですが。ボディーウエイトだとか、それはわか

るけれども、要するにこうやって点を打ったときには、それぞれ別々な研究結果から持ってきているのであって、それ自体が別に連続しているわけじゃないですよ、その値が。だから、ちょっとそこはよく意味が。特に連続と非連続とを分ける意味が。

○広瀬専門委員 連続、非連続データで適用するモデルが違うんです。

○遠山専門委員 このソフトウェアのですか。

○広瀬専門委員 ソフトウェアの中にはモデルが 10 個ぐらいあるのです。だから、その上で例えば非連続だったらこのように 7 つを使いますし、連続だったら全然違うタイプのモデルを 3 つ使ってやるという。要するにソフトとしては **BMDS** というソフトですけども、その中には 10 個以上モデルが入っています。

○遠山専門委員 それを分けるというのもちょっと、別々の実験結果から得られたものであれば、インシデンスであろうと、何かバイオケミストリーの何か連続的なコレステロールならコレステロールの値であろうと、余りそこで連続、非連続と区別する理由がよくわからない。それは疑問としてはわからないところです。

あと、**Restriction** のありなしというのも意味がよくわかりませんでした。

それから、**AIC** というのは、これ何なんですか。

○広瀬専門委員 **AIC** も……

○遠山専門委員 いえ、**AIC** というのは何の略ですか。

○広瀬専門委員 アカイケ……

○遠山専門委員 **AIC** の最も低いモデルとおっしゃった **AIC** というのは何のアプリビエーションかという。

○林課長補佐 事務局からよろしいですか。**AIC** は **Akaike's Information Criterion** の略だったと思います。

○遠山専門委員 それが何だかよくわかりませんけれども。

ということで、まだほかにもあるんですが、そういう点がわかりませんでした。

○広瀬専門委員 連続データと非連続データは、そもそもデータの扱い方が違うので、フィッティングさせるモデルそのものが違うモデルを使っているということがあります。モデルというのは、**BMDS** の中でモデルも幾つもあるんで、非連続で対応するモデルと、連続に対応するモデルはそれぞれ違うモデルが使われます。だから、ソフトと言ってもどういうデータを使うかによっても、最初から全然スキームが違うので、それでそれぞれに検討を行ったというのがこの研究の趣旨です。

もう一つ、次のオランダと……

○遠山専門委員 オランダと **EPA** で……

○広瀬専門委員 それについては、特にどれがいいということは、実は提案では出していないんですけども、実はオランダの場合には割とソフトが自動的に計算してきてしまうというところがあって、ちょっと **BMDS** よりももう少しブラックボックス的になっているという事情があります。

ただ、同じモデルをとった場合は、同じモデルというのは、その中に入っている統計モデルが同じ場合は EPA と同じ値が出てきます。ただ、各々のソフトに入っているモデルセットが違いますので、最適な BMDL の結果がそれで違ってくると。

○遠山専門委員 同じモデルを使ったときには同じ数値が出てくるということですか。

○広瀬専門委員 ほぼ同じ数字が出ています。フィッティングのアルゴリズムは少し違うんですけども、基本的には本当に同じモデルの場合は小数点以下レベルの違いしかありません。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか、ございませんでしょうか。

○青木専門委員 もともと BMD というのが NOAEL とか LOAEL が実験計画の設計に依存する値になっているということでこれを使っていくというのは、動物実験のほうからのリスク評価に非常にいいと思いますし、大きな流れだと思います。また、そういう中で確かにいろいろな EPA とか、その機関によってやり方が違うのを比較していただいたのは、私たちにとっても非常に役立つ知見ではないかと思うんです。

ただ、疫学に関してはいま一つよくわかりません。というのは、疫学は曝露量とのレスポンスの関係を解析していくわけだから、曝露量の値が、もちろんモデルの解析のせいではないのですけれども、もともと曝露量の推定の不確実性がかなり高いわけですね。そういうものをわざわざ、モデルで解析していこうという考え方の基本はどこなのでしょう。つまり、曝露量がかなり不確実なわけだから、そこがかなりしっかりしていないと、モデルはちゃんと動かないように思うのです。そこはどうなのでしょう。数として推定値は出せるかもしれないけれども、不確実性というのはこのモデルの中では解消できないわけですね。そこをどういうふうにモデルのほうでは考えられているのでしょうか。

○広瀬専門委員 疫学データのほうには、こんなにたくさんデータを拾ってこれなかったもので、十分解析できなかつたので、単に調査した程度になっていますけれども、例えば疫学データの場合の NOAEL/LOAEL をどう定義するか。もちろん今、先生がおっしゃったように、最初から不確実なところで論文を見ると、多分どこかクライテリアを切って、それを LOAEL と言っている。でも、その切った根拠というのは難しいですね。

そういう意味では、ある用量反応の曲線をフィッティングさせて、そのうちのどこかの点を BMD として定義して使っていこうと。今、実はそのどこかの点というのは BMR をどう定義するかが一番大きく依存してしまうので、それは難しいですけれども、そこは Hybrid 法であれば臨床的に有意なところを、つまり生物学的に有意な反応率をを BMR として、それに対応する用量を BMD として計算上求めていこうというのが疫学データに適用する利点だと思っています。

○青木専門委員 ちょっとわかりにくい質問で申しわけなかったんですけども、少しわかったように思います。

○圓藤座長 ほかにございませんでしょうか。

もともと BMD と考えられていたのは、動物実験から来たと思うんですけども、なぜ

動物実験するかというのは、あるかないかを見る、その次は量-反応関係があるかどうかを見る、その次には NOAEL/LOAEL をどの程度設定できるかというのを見るという流れの中で、よりきっちりした値を出したいということと、動物愛護の精神で、動物の匹数をできるだけ減らしたいというふうなこともあり、そういうようなことからこういう方法を開発されてきたと思うのですが。昔は公比 10 ぐらいでやっていたんだけど、公比 10 では余りにも荒っぽい値で、NOAEL/LOAEL 法というのに向かないんだと、もっと細かいのが必要だという実験計画の段階での議論と解析の上での方法論との両方でしてきたのでこういう問題が起こってきたんだらうと思います。

理屈では、BMD もいいんですが、佐藤先生がおっしゃられたように、外れ値の場合どう扱うのかというふうなところの議論とか、今後まだまだ詰めていく必要があるんじゃないかと思っております。

私、個人的には NOAEL/LOAEL 法のほうがわかりやすくいい。ただ、村田先生のおっしゃられたように、NOAEL/LOAEL 法だけで決めるのには弊害がある。ですから、それをやはり補うためには、こういう BMD 法でもって補っていくというのは妥当であろうというふうに思っておりますので、とりあえず今の段階では両方やっておいて、妥当かというのをしたい。NOAEL/LOAEL 法にせず直接やってしまうと、飛び離れた値が出た場合に間違った解釈をしてしまわないかというのが気になりますので、一応 NOAEL/LOAEL を見た上で、BMD の値を決めておきたいなというふうに考えております。

それは間違っていないでしょうか。広瀬先生、そんな考え方でいいのでしょうか。

○広瀬専門委員 それをなるべく計算でとんでもない値を出さない、しかも誰でも再現できるという方法として一応提案させていただきました。例えば BMD と BMDL の比が 10 以下にするということは、NOAEL から大きく外れないように制限かけていますし、さらに LOAEL と BMDL の差を 100 分の 1 にするというところで、実験動物の用量域からは離れない。要するに実験動物の用量域の近くでしか BMDL を算定しないというガイダンスにさせていただいています。

○圓藤座長 次の段階は、BMD の手法でもいろんなやり方がある、いろんなモデルがあるようですので、少しそれを整理していただく必要があるのかなということと、国際機関でもいろいろ議論があるようで、まだこれだという決定打がないように思うんですが、少し現在進行形といいますか、整理されている段階ではないかなと思うんですけれども。そういう意味で、ガイドラインといいますか、ガイダンスといいますか、方向性を決めていただくという、例えば先ほど村田先生おっしゃるように、3 つしかないようでは難しいんだと。4 つ以上の用量がなかったら難しいんだとおっしゃられていた。そういうのを含めまして、今後さらに食品安全委員会の中で議論していただければと思っております。

それで、1 ついいんじゃないかと思うんですが。

もう一つあるのは、もうこれは動物実験で進んできたんですけれども、疫学の場合どこ

まで使えるか。疫学というのは、もともと先ほどの動物実験と違いますので、NOAEL/LOAELを出すために疫学をやってきたわけではないので、目的が違いますのでそのまま適用していいのかどうかというふうな議論の対象でありますので、祖父江先生、疫学ではこのBMDの考え方、どのように考えたらよろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 曝露の絶対量が個々の人について評価できる場合はいいですけども、このヒ素の場合で今回出てきた津金先生のグループのデータは、相対的な順位というのか、グループ内での曝露の大きさを相対的にランクづけしましたみたいなものなので、絶対値と余り関連していないんですね。そうすると、LOAEL/NOAELのような絶対量を定めるというところには、あんまり向かないです。だから、因果関係の検証には役に立つと思いますけれども、そういう基準となるような量を定めるためには余り決定的な証拠にならないようなものが疫学データには多いと思いますけれども。

○圓藤座長 そうしますと、疫学についての使い方はもう少し検討していく必要があるんじゃないかなというふうに思っております。

事務局のほう、食品安全委員会のほうでこの問題をヒ素に限らずいろんな化学物質系のものについての評価をしていく上で使っていくと思うんですけども、他の調査会のほうでの議論はどのようになっているか、御説明願えますでしょうか。

○磯部評価第一課長 私のほうから、先ほどうちの林のほうから申し上げたように、このBMDをどう使っていくのか。特に私どもの問題意識としては、各国いろいろこういう評価手法を検討して、そういう形でも進んでいると。いろんな方法がある中で、我が国の食品安全委員会としてどういう方法をとっていくのかというのは、いろいろ議論もして、検討もして、特に先生方ともいろいろ議論も深めてやっていかなきゃいけないと思ってこのような形を進めてきましたし、ここまでまとまってきましたので、何とか我が国として、特に食品安全委員会としてどういう形でこれを使っていくのかということについて、ガイダンスなりの形でまとめていただきたいと思ってございます。

現実には、どういう場面で使うか、またこれからの議論だと思うんですけども、私ども思っておりますのは、特に数理モデルを使う場合というのは、清涼飲料水分野で使っているフローチャートにもございますけれども、どちらかというよりはやはり遺伝毒性があって、閾値が設定できないというようなケースが実際には使ってくる場面が多いのではないかなというふうに思っています。NOAEL/LOAELの議論も当然考えておかなきゃいけない話ではあるんですけども、そこを中心にどう考えていくかということを考えていった場合には、現時点では特にBMD法の議論は、この圓藤先生の化学物質・汚染物質調査会で御議論をいただいて、その上でまた親委員会のほうにも報告をさせていただいて、ほかの調査会との話も少し考えていくという形で考えていったほうがいいのではないかなと。また、今後の進捗を見ながら、ほかの調査会との関係をどうするかはまた考えていくということにさせていただければと思っています。

○圓藤座長 ありがとうございます。



○遠山専門委員 先ほど質問したことで 1 点だけ追加で質問させていただきたいのですが、**Restriction** のありなしなのですが、例えばこの詳しい説明が書いてある「**BMD** を用いたベンチマークドース法適用ガイドランス」の非連続データの場合の 2 のところで、「モデルへのフィッティングパラメータとして係数の **Restriction** の有無」と書いてあるんですが、そこでいろいろ **Gamma** から始まって幾つかの「モデルについては、フィッティングパラメータとして係数の **Restriction** の有無を選択できる。Default では、**Restriction** が on となっているが、選択したモデルの生物学的意義付けによる **Restriction** の有無の選択に科学的理由が無い限り、**Restriction** が on と off の両方でのフィッティングを試行することを推奨する。」となっているんですが、一般的にこういうモデルに関してなかなか生物学的な意義付けというのは、通常は困難だと僕は理解しているんですよね。それが 1 つと。

それからまず **Restriction** というのは何なのかというのがよくわかっていないので、on、off の **Restriction** というのは何を制限するのかという、制限の内容を簡単に結構ですから教えてください。

○広瀬専門委員 まず先生がおっしゃるように、生物学的に、もともと **BMD** 法を適用すると考えた時点で、すみません、モデルは基本考えないので、これはちょっと余計な文章だったかもしれませんが、基本的には両方やるというのを **Default** にしたいという意味で、ちょっとくどいですがけれども、わざわざ。

例えば **Restriction** を一番端的な例は、原点から傾きが無限大になると、要するに上に凸になるようなモデルとなり、生物学的によくある低用量では下の凸となるシグモイド曲線ではなくて、最初からこうなるようなモデルもフィットしてしまふことがあります、単なる数理モデルによるフィッティングなので。でも、それを最初から意識的に選択されないように、例えばモデル式の中のある係数を、例えば 1 以下にするという制限をかけてフィッティングさせるということをする場合があります。しかし、単なる数理的なフィッティング手法である **BMD** として、その **Restriction** 適用を排除する正当な理由が生物学的にない以上は、最初から **Restriction** 有りあるいは無しとして両方の手法で検討したほうがいいのではないかというのが基本的な考え方です。

○遠山専門委員 あともう 1 点は、用量がかなりたくさんあって、要するに横軸に点がたくさんあるときは、それがこの **BMD** のモデルかどうかは別にして、数式モデルを使って、できるだけ外挿していくという、それは僕かなりそれなりに使えるのかなという気はするんですが、数が少ないときは余り無理やりにこの式を当てはめるといことは、それ自体が余り意味がないので、それだったら初めから **LOAEL/NOAEL** 法とかわかりやすいほうを使ったほうが妥当ではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 そうだと思います。それを条件で排除していくと、例えば **BMD** 法で **BMDL** の比を 10 以下にすると、そういうのは **BMD** 法が使えないという選択肢、これはちょっとあえて明示的に書いてありませんけれども、条件に合わないときは計算しないと

いうのになることにしています。要するに BMD 法はそのときは使えないという条件になります。

○遠山専門委員 ありがとうございます。

○圓藤座長 ほかにございませんでしょうか。

BMD 法のガイダンス案を提示していただきましたが、今後、本専門調査会においてガイドライン的な評価を行うためには、BMD 法を適用する場合の一定の方針を決定していく必要があるのではないかと。その作業につきまして、事務局に情報の整理をお願いいたしますが、この研究成果を行っていただきました広瀬専門委員やほかの先生方の御協力をいただきまして進めていきたいと思っております。

事務局のほう、整理をお願いしたいと思いますですがよろしいでしょうか。

○林課長補佐 はい、承知いたしました。広瀬先生や座長と相談した上で、作業を進めてさせていただきたいと思っております。

○磯部評価第一課長 先ほどもちょっと御説明で、まさしく今の圓藤座長の方向で我々も協力させていただきますし、この調査会中心で御議論させていただきたいと思っておりますが、ほかの調査会での話で、少し私の説明で足らなかったことがあるんですが、現実には遺伝毒性がある物質が出てきて、その場合閾値が設定できないというのが通常のお考えですので、そういったものの評価をどういうふうにしていくかというときに、現実的には BMD 法ぐらいしか今はないので、ほかの調査会でもそういう物質が出たときにその議論をして、今、広瀬先生が御議論していただいたこういう数理モデルも使いながら評価を進めている案件があるのは事実でございます。

例えば、今動いているものでいきますと、例えばカビ毒のオクラトキシンですとか、最近やったものでいきますと、添加物の PVP（ポリビニルピロリドン）の中の不純物のヒドラジンとか、幾つかのケースで、調査会でやってきておりますが、事務局のほうで整理する際に、あわせてそういった過去の事例ですとか、検討しているものとか、そういったものもお出しさせていただければというふうに思っておりますので、そのようなことでほかの調査会での状況も御説明するようにできればと思っております。

○圓藤座長 化学物質・汚染物質専門調査会だけでなく、広くこの問題に対応する体制づくりをお願いいたします。

この問題は以上でよろしいでしょうか。

広瀬先生、どうもありがとうございました。

それでは、議題（1）「ヒ素の食品健康影響評価について」の審議に入ります。

前回、6月25日の第9回汚染物質部会では、遺伝毒性と発がんメカニズムに関して検討グループの検討結果について御議論いただくとともに、疫学調査知見の飲料水中ヒ素濃度からヒ素総摂取量への換算について主に御議論いたしました。前回、換算方法について専門委員の先生方から多くの意見をいただきましたことから、その内容を踏まえて吉永専門委員を中心に換算方法について改めて検討を行いました。

まず、その総摂取量への換算について御議論いただき、その後、ヒ素の評価の取りまとめに向けた審議をしたいと思います。

それでは、摂取量への換算について議論したいと思います。

吉永専門委員が御欠席ですので、事務局から御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、事務局から前回の経緯からこれまでの経緯を含めて御説明をさせていただきます。

ヒ素の飲料水濃度から総摂取量の換算につきましては、前回の汚染物質部会におきまして 2 つの方法を提示させていただいておりました。まず方式 1 として提示をさせていただいた方法は、食事由来の無機ヒ素の摂取量や飲水量の値を JECFA や EFSA 等の報告書に記載のある各国や地域別の値をそのまま当てはめた方法。方式 2 というのが、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、食事重量のデータをもとにして食事中の含水量を一律食事重量の 80% と仮定して飲料水中濃度を乗じて食事由来の無機ヒ素摂取量を算出していたという 2 つの方法に基づいて換算結果を示していたところでございます。

その前回の議論の中で、方式 2 を中心にさまざまな御意見が出されております。大きなものとしては、食品中に含まれる水分含量の中に含まれるヒ素は、井戸水とはヒ素の成分濃度が異なるため、考え方としては少し乱暴過ぎるのではないかと、科学的根拠が方式 2 のほうは少し足りないのではないかと、そういった御意見もある一方、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入ることにより、より安全側に立った数値でないかという御意見や、アジア地域における食事からの主たる無機ヒ素の摂取源が米からであることを考えると、米を炊くときの水が飲料水と同じであることを考慮に入れることも少し必要ではないかということで、そういったことを踏まえて方式 2 についてはもう少し再検討をする必要があるというふうに御意見をいただいたところです。

また、方式 1 についても、少し使用するデータの質の精査を含めて再検討するよう御意見をいただいたところでございます。

また、前回の汚染物質部会後に、花岡専門参考人から方式 2 に対して御意見をいただいております。口頭で御紹介申し上げますと、前回の資料の方式 2 による換算結果の中には、皮膚病変の知見で 1 日摂取量が 38.7  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、2.5  $\mu\text{g}/\text{日}$  となる非常に低いものがあり、これを日本の水道水質基準の 10  $\mu\text{g}/\text{L}$  の上限まで飲料水中に無機ヒ素を含んでいたとすると、それぞれ 4 L とか 250 mL の水道水を飲むと皮膚病変を起こす可能性があるという結果になってしまい、現在の日本の状況を踏まえると非現実的である、というような趣旨のコメントをいただいているところでございます。

こういった御意見を踏まえまして、本日残念ながら御欠席でございますが、吉永専門委員に御協力いただきまして、方式 1 については実際の摂取量調査のデータに基づきデータを整理し、地域ごとに無機ヒ素摂取量を固定値として用いる方法、方式 2 については前回と少し考え方を変えまして、方式 1 をベースにしつつ飲料水濃度の違いによって調

理水から無機ヒ素寄与が異なることを考慮した上で、調理に用いる水中無機ヒ素濃度の関数として食物からの摂取量を表現する方法として換算を行ったというところがございます。

以下、資料 2-1、2-2、2-3 を用いて御説明を申し上げたいと思います。

まず資料 2-1 でございますけれども、「飲料水汚染地域の一日無機ヒ素摂取量の推定について」と題した資料でございますけれども、今回のヒ素の評価で用量反応評価の対象となった疫学調査では、飲料水中の無機ヒ素濃度を曝露指標としていますが、食事由来を含めた無機ヒ素の総曝露量は明確にされていないというところがございます。そのため、食事由来の曝露量を加味した一日総摂取量の換算を行う必要があったということで、用量反応評価とした報告の調査対象であるインド西ベンガル、バングラデシュ、中国内モンゴル自治区、台湾及びチリにおける食事由来の無機ヒ素の摂取量、飲料水摂取量等の情報を整理したものでございます。

以下、1. から実際の各国・地域ごとの状況が記載されておりますが、この内容をまとめたものが資料 2-2 でございますので、2 枚目をおめくりいただいて、資料 2-2 をごらんいただきたいと思います。

この資料については、バングラデシュ、台湾、チリ、インド西ベンガルについての記載がございます。先ほども申し上げましたとおりに、これ以外にも中国内モンゴル自治区の用量反応評価を行うようなデータもあったんですけれども、中国内モンゴル自治区については、食事からの無機ヒ素の摂取量ですとか飲料水摂取量に関するデータが入手できなかったことから、この表には記載しておりません。

まず、この表の見方でございますけれども、左が国・地域、その隣に文献名が略してございますけれども、各論文上に記載のあった情報についてまとめさせていただいているものでございます。横バーになっているところについては、論文上に記載のない情報を示しているものでございます。ここに記載の各論文については、それぞれ JECFA ですとか EFSA で摂取量の換算に用いている文献ですとか、さらに幅広く情報検索をいたしまして集めた文献の情報をまとめているものでございます。

左側から飲料水のヒ素濃度、飲水量、食事からの総ヒ素摂取量、食事からの無機ヒ素摂取量、摂取量算出に当たり算入されている食材、調理の有無についてまとめさせていただいております。このうち飲水量については、調理水は含まないデータとしてまとめているものでございます。また、本来なら無機ヒ素の摂取量が各論文に記載があればよかったんですけれども、論文によっては食事からの総ヒ素摂取量しかわからないものがございましたので、食事からの総ヒ素摂取量しかわからないものにつきましては、表の下に「\*2」と注釈でございますけれども、さまざまな文献の情報をもとに、例えば、コメ中の総ヒ素に占める無機ヒ素の割合を 0.7、野菜は 1、魚は 0 と仮定をした上で、総ヒ素摂取量から無機ヒ素摂取量の換算を行った値を示しているものでございます。

ただ、バングラデシュの上から 3 番目の知見につきましては、実際の論文上に実測値に基づいた無機ヒ素割合が 82%という記載がございましたので、その数値を総ヒ素から

無機ヒ素摂取量への換算に使わせていただいているところでございます。各論文から得られた情報はこの資料 2-2 に記載されているとおりでございます。

こういった数値を使いまして、どのように換算を行ったのかという記載がございますのが、資料 2-1 のほうに戻っていただきまして 3 ページ目の 2. でございます。

先ほど資料 2-2 の表をごらんいただいたように、入手した食事からのヒ素の一日摂取量に関する知見というのは、総ヒ素に関する知見も含めて、このぐらいしかないという状況で非常に限られているという状況でございます。また、調査対象としている食品群にも偏りがございまして、ほとんどが米とかパンとかイモとか、そういったものでございますし、同一国・地域における摂取量にも調査ごとに差が見られているという状況でございます。

また、文献によっては調理水が含まれているもの、含まれていないものと、摂取量のところ値がございまして、必ずしも調理水が含まれている場合であっても食事からの総ヒ素摂取量が多いとは限らないという状況でございます。

こういう状況ではございますので、換算に用いる知見としては、できるだけ飲料水濃度、飲料水摂取量、食事からの総ヒ素、または無機ヒ素摂取量の情報がそろっていることに留意することということで、今資料 2-2 にまとめているようなデータが換算に使えるのではないかとということで対象としております。

なお、先ほど申し上げましたが、中国内モンゴル自治区につきましては、一日総摂取量の換算に必要なデータが入手できなかったことから、換算の対象から除外することをさせていただいております。

飲料水中の無機ヒ素濃度から一日総摂取量への換算は次の 4 ページの上のほうに式を記載してございますけれども、飲料水からの摂取量と食事からの摂取量を足し合わせる方法により行っております。

換算は、まず入手した情報を加味した上で、まず 1 つ目の方法としましては、当該地域での調査結果をもとに、できる限り調理済みデータに基づいた地域ごとの無機ヒ素摂取量を推定した値を固定値として用いる方法、もう一つの方法が、調理に用いる水中無機ヒ素濃度の関数として食物からの摂取量を表現する方法の 2 通りの方法により行っております。なお、方式 2 については、飲料水ヒ素濃度の関数として食事からの無機ヒ素摂取量の推計値を算出してございます。

その数値をまとめているのが先ほどの資料 2-2 の表の右側にまとめてございますので、少し説明をさせていただきたいと思っております。

まずバングラデシュについてなんですけれども、一番上の Watanabe らの知見につきましては、食事からの無機ヒ素摂取量が調理水なしのものでございますので、方式 1 ではなく方式 2 で活用してございます。We となっているのが、用量反応評価に用いた論文の飲料水中無機ヒ素濃度でございまして、その 1.3 L と横にあるものが調理水が 1.3 L であるという数字を掛け合わせてございます。これで We 掛ける 1.3 により、例えばお米を炊くときの摂取量を加味しているというところでございます。その隣の「(127+83)

12] というのは、食事からの無機ヒ素摂取量が男性、女性それぞれ 127 と 83 でございますので、その平均値を足しているものでございます。

バングラデシュで方式 1 に用いた文献といたしましては、上から 2 番目と 3 番目の Smith と Kile らの論文でございまして、Smith からは食事からの無機ヒ素摂取量が 114 という値が出ている。ただし、これは米のみの調査でございます。Kile らのほうが、これは陰膳調査の結果でございますけれども、女性のみデータとして 39 という 1 日当たりの無機ヒ素摂取量が算出されておりましたので、ただ、Kile らのほうは女性の分しかないので、それで全体をあらわすのはというところもでございますので、吉永先生からの御提案としては、同じバングラデシュの同じような汚染地域のデータである Watanabe らの男女比の摂取量の比に基づいて男性摂取量を加算した上で、さらに男女混合平均を算出して、それで 49 という値が出されております。この Kile らの 49 と Smith らの 114 を足し合わせて 2 で割った平均値である 82 を換算に用いようというところでございます。

台湾については、飲水量についてのデータもございませぬし、調理済みのデータも得られませんでしたので、食事からの無機ヒ素摂取量は 50 といたしまして方式 1 で活用しているところでございます。方式 2 といたしましては、飲水量のデータはなかったのですが、同じアジアというくくりでいいのかどうかというところはあるんですけども、バングラデシュの Watanabe らの調理水として 1.3 L という数値を用いて方式 2 で出しているところでございます。

チリについては、飲料水のヒ素濃度と食事からの無機ヒ素摂取量が入手できましたので、方式 1 では食事からの無機ヒ素摂取量の平均値である 43 を用いて換算に用い、方式 2 のほうでは注釈の「\*5」でございますけれども、飲料水濃度が 41、572  $\mu\text{g/L}$  のときの食事からのヒ素摂取量 31、55  $\mu\text{g/日}$  をそれぞれ 2 点でございますので、それで線を引っ張った上で回帰式を導出しているという状況でございます。

インド西ベンガルについては、上の論文につきましては、食事からの総ヒ素摂取量から無機ヒ素の摂取量を換算した 123 と 137 の平均値である 130 を方式 1 の換算に用い、下の Signes らの論文では、飲料水ヒ素濃度と食事からの無機ヒ素摂取量が入手できましたので、注釈の「\*6」にございますように、飲料水濃度が 50、250、500  $\mu\text{g/L}$  のときの食事からの無機ヒ素摂取量 104、199、750  $\mu\text{g/日}$ 、この 3 点を用いて回帰式を導出してこの式を換算に用いているところでございます。

こういった値を用いまして、計算をした結果を示したものがその次にございます資料 2-3 でございます。

資料 2-3 の 1 枚目が方式 1 で示したものの、2 枚目が方式 2 で示したものでございまして、それぞれ資料上から NOAEL、LOAEL、BMCL0.5、BMCL1、BMCL05 の値が算出されている状況でございます。計算された値は、それぞれ資料 2-3 にある数値のとおりでございます。

ただし、この試算についてなんですけれども、今、申し上げましたように、非常にデー

タが不足していることもございますし、あと多くの仮定を置いた上で行った総摂取量の換算によるものであることから、かなり不確実性があるものかなという印象はあるのですが、今あるデータを用いて計算するとこのような形になったというものでございます。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

御議論いただきたいと思いますが、いかがいたしましょうか。

食事からの影響はかなりウェイトを占めるということですが、食事は1人ずつ違いますので、それを1人ずつどれだけ摂取したかというのは評価しづらいかと思います。したがって、論文の多くは飲料水のヒ素濃度でもってあらわしているということですので、飲料水中のヒ素濃度でもって食事からの曝露も含めてあわせて評価していく必要があるかと思いますが、鰐淵先生。

○鰐淵専門委員 ちょっと2-3の確認ですけれども、この一日総摂取量とは無機ヒ素と理解していいのか、総ヒ素ですか？無機ヒ素ですよね。

○林課長補佐 無機ヒ素です。

○圓藤座長 ほか、ございませんでしょうか。

事務局のほうがまとめていただきました値は方式1のほうが素直であろうという御意見も事前にいただいておりますし、併記していくのも妥当かなというふうに思っていますが、最終的にどのような取りまとめにしていくというのがよろしいでしょうか。

私どもの論文の中にも、飲料水の濃度と尿中のヒ素濃度の関係を一部の地域で見ているのも、例えばバングラデシュでは見えていますので、そういうのもってこの換算したのが妥当かどうかというのを補うことは可能かなと思います。ただ、それも地域の特性によりますので、世界中同じ基準というふうにはならないのかなというふうに思いますが。

資料2でまとめていただいたのを正直にこのような形で出すということではいかがでしょうか。現実問題として、多くのデータが不足しておりまして、またいろんな仮定を踏まえた上での総摂取量への換算でありますので、どの方法をとりましたも限界はあろうかと思いますが、より真に近い方式というのを考えたいと思いますし、また、その信頼性についても議論しておきたいと思いますが。

○遠山専門委員 いろいろ大変な作業をしていただいてありがとうございます。

それで、大体考え方はわかりました。ただ、資料2-3で曝露量だけではなくて、エンドポイントとの関係で、NOAEL、LOAEL、BMCLでもって出てきているんですけども、とりあえず今は曝露量だけを議論するのかなと思ったんだけど、その縦のほうのNOAEL、LOAELとの関係というのもここで今議論をしなくてはいけなくなるんですか。

つまり、曝露量とどうしてこのNOAEL、LOAELが今ここで一緒に出てきているかがちょっとよく理解できなかつたんですけども。

○林課長補佐 申しわけございません。この資料の構成上、そこは問題があるんですけども、今事務局として御議論いただきたいのは、曝露量といますか、この換算をした結

果どのようなことになるのかということをお示ししておりますので、その方法の妥当性のみについて御議論いただきたいと思います。

また、NOAEL/LOAEL を使うのか、BMD 法のほうを使うのかにつきましては、この摂取量の検討の後に、冒頭座長からお話でしたが、ヒ素の取りまとめに向けた議論をする予定ということもございますので、その際に少し御検討いただければと思っております。

○圓藤座長 今のところは、直接 2-3 のところで、飲料水からの一日摂取量の換算、それから食事・食品からの一日摂取量の換算した数字、そしてトータルの一日の摂取量と、こういうのを計算しますと、こういう値になりましたということでありまして、それを NOAEL/LOAEL とかでもっての値にしますとこうなっているということでありまして、NOAEL/LOAEL を使うかという議論はこの後にしたいと思っております。

○遠山専門委員 そうしますと、例えば資料 2-3 の方式 1 の、別に方式 1 でも 2 でも何でもいいんですけども、文献番号 25 だったら 25 の集団で一日の摂取量というものが、この今回の方式の計算方式で調べたときにどの程度の幅のレンジをもって曝露しているかという、まず集団としてのデータがあって、その上で、今度その次にそれをさらに用量反応関係というか、それを調べて結果として NOAEL/LOAEL というものを導いて整理するところの表になったということなんですよね。

○圓藤座長 幅というより平均値でもって説明していますから。

○林課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

例えば今、遠山先生がおっしゃった方式 1 の皮膚病変の 25 番のバングラデシュの知見の場合ですと、このどの知見もそうなんですけれども、各文献からは飲料水中濃度しかわからないのでございますので、実際この集団はトータルでどのくらい摂取しているのかわからないというところをまず出発点としてございました。

したがって、先ほど幅ということを遠山先生おっしゃってございましたけれども、例えば方式 1 のデータを用いて 25 番の文献について計算をすると、例えば一日摂取量が体重当たりで  $1.8 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となります、というものを示したものでございます。

同じ文献について、1 枚めくっていただきまして、仮に方式 2 の方法により計算いたしますと、25 番の文献の皮膚病変の場合ですと、一日摂取量が  $2.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という値になります、ということをお示した資料でございますので、この計算結果をどのような形で最終的にまとめるのかという点も含めて御議論いただければと思います。

○遠山専門委員 多分、僕の理解が十分じゃないんだと思うんですけども、そうすると例えば資料 2-3 の方式 1 で LOAEL のところで文献番号 25 の場合に、バングラデシュですが、一日摂取量が  $3.1 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となっていますよね。ということは、同じバングラデシュの集団がいて、その人たちでどのくらい摂取しているかというある程度幅があって、それについて、ある何か皮膚病変をエンドポイントにしたときに摂取量と曝露量とのエンドポイントの間に一定の関係があって、そこから NOAEL と LOAEL を出してきたとい



う作業をされているわけですよね。

○圓藤座長 先生のおっしゃる幅というのは、論文間の幅ですか。

○遠山専門委員 曝露量です。用量のレンジです。

○圓藤座長 一つの論文からは、平均値しか求めていないので。

○遠山専門委員 でも、平均値って、でも 25 番で NOAEL/LOAEL が出てきているというのとは……

○圓藤座長 NOAEL の値は 15 というのが 25 の文献からは出てきているわけですよね。それを一日摂取量にすると、方式 1 なら 1.8  $\mu\text{gkg}$  体重/日と。2 の方式だったら 2.3 になると。計算の換算の仕方は、15 というのからスタートしても 1.8 から 2.3 まで計算式によって差が出てくる、そういうことですが。

いずれにせよ、飲料水からの摂取量よりも食事・食品からの摂取量のほうが多いので、仮定がかなり大きいというふうに思われます。余りいろんな仮定を置くより、できるだけ素直なほうがいいのではないかと思いますので。

いかがいたしましょう。2 通りありましたので、両論書いた上で最終的にこの資料 2-3 というのを残した上でやってはいかがかと思えますけれども。

事務局のほうに確認ですが、4 ページのところ、例えば非発がん影響において皮膚病変の LOAEL が 4.3~5.2 となったのは、この 4.3~5.2 という表現は方式 1 と方式 2 の値ということですか。

○林課長補佐 それぞれ例えば資料 2-3 のほうもあわせてごらんいただければと思いますが、LOAEL の皮膚病変の幾何平均値、エンドポイントを皮膚病変としたもののエンドポイントで方式 1 が 4.3、方式 2 が 5.2 となっておりますので、そういう幾何平均値の幅を持たせた形で現在は提示させていただいております。

といいますのも、これまでの部会の審議の中で幾何平均値を求めてはどうかというようなところがありましたので、それぞれの方式において幾何平均値を出されたものを資料 2-1 の文書のほうにも記載させていただいております。ただ、資料 2-3 をごらんいただきますように、同じ皮膚病変におきましてそれぞれの文献 25 から 92 までございますけれども、それぞれ換算すると方式 1 の中でもかなりばらつきが見られているようなところがございますので、1 つの案として幾何平均値の幅を示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 ありがとうございます。

○遠山専門委員 今、もしこのヒ素の推定値の出し方についてを議論するのが目的であれば、そしてなおかつこの資料 2-1 のタイトルが「飲料水汚染地域の一日無機ヒ素摂取量の推定について」となっているので、要するに推定値の方式 1 と 2 の値だけについて出せばよくて、資料 2-3 でエンドポイントの、要するに用量反応関係までここを出すから話がややこしく、だから用量反応関係はここに出す必要はないことだと思います。

○林課長補佐 ただ、そうは申しまして、その換算をした結果、どのような数値になる

かということは一応お示したほうがよいかなと思いましたがお示しました。といいますのも、換算の方法だけお示しただけでは、実際どのぐらいの値になるかというのがなかなかつかみにくいかなと思いましたが、非常に複雑な資料になっていて恐縮ではございますけれども、例えば、NOAEL、LOAEL、BMCL で濃度の値から計算したらこういう値になりましたとお示したものです。

○圓藤座長 方式 2 つあるんですが、どちらを採用いたしましょうか。とりあえず両方とも残す形で幅を持たせて表記するというのが、この現在の方針にしておりますけれども、必ずしもこれがベターかどうかというふうに御議論あるかと思えます。

前回議論ありまして、一長一短あるような気がいたしますが、方式 1 のほうがシンプルでいいというのであれば 1 だけにして、2 のほうはあくまで参考値というふうにしてしまうことも可能ですので、御意見いただければと思います。

○遠山専門委員 これは方式 1 も 2 もそれぞれそれなりの根拠があつて妥当なんだと思います。ただ、方式 2 のほうは、実測値ならばそれを尊重しなくちゃいけないと思うんですが、例えば資料 2-2 で Watanabe et al. 2004 の調理の有無で、調理水として男 1.6 L、女 0.95 L と書いてあるんですが、ちょっと調理水の量が倍ぐらい高いんじゃないかなと。普通は感覚的にこの半分ぐらいじゃないかなという気はするんですよね。そうすると、少し方式 2 の値と方式 1 の数値が若干ですが近づくかもしれないという気がいたしました。基本的には 1 と 2 は両方あったほうがいいだらうと思いました。

○圓藤座長 調理水の根拠は何かありましたか。

○林課長補佐 文献上にこのような記載がございました。机上の緑色のファイルの 57 ページから Watanabe らの文献が入ってございますが、そこに調理水として男性 1.6 L、女性 0.95 L という値がございましたので、そのまま資料に記載をさせていただいてございます。

○圓藤座長 現地調査した上でその数値を出しておりますので、その数値を尊重させていただきたいと思えます。

それでよろしいですか。

○福島専門委員 私はそれでいいと思えます。

聞き漏らしたのですけれども、この方式 1 と 2 の全エンドポイントというのは、どのようにして出したのですか。

○林課長補佐 資料 2-3 の全エンドポイントという数字でございませうか。これは資料 2-3 の例えば方式 1 の NOAEL の表の場合ですと、右から 2 番目の一日摂取量のそれぞれの数値の幾何平均値でございませう。それが 5.4 と。LOAEL ですと、皮膚病変から生殖・発生までの全ての数値の幾何平均値をとっているものでございませう。

○福島専門委員 それぞれの病変について幾何平均値を計算するのは意味がわかるのですが、全エンドポイントで出すのはどういう意味があるのでしょうか。

○林課長補佐 意味合い的には余り大きいものはないと思えますけれども、試しに計算

するとこのような値になったという形で、第 7 回の汚染物質部会のときに、それぞれのエンドポイントで出すだけでなく、全体として計算したらどのような値になるのかということがございましたので、そのままの表の形でお示しさせていただいております。

今回その評価に当たりまして、どのような値を幅で持たせるのか、どういった値を用いるのかについても先生方に御議論いただければと思っております。

○圓藤座長 いかがでしょうか。全エンドポイントというのは、それぞれのエンドポイントと違いますので、それを幾何平均することの意味というのは少し理解しづらいと思いますので、これは削除していただけますか。

それで方式 1、方式 2、一長一短ありますので、このような形で幾らから幾らまでという形で全てまとめさせていただきますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、この「一日無機ヒ素摂取量の推定」は併記するという形でまとめさせていただきます。

最後に評価書の取りまとめであります。評価の仕方でございますが、事務局から前回からの修正点と先ほどの 2-3 のところを含めまして御説明願いたいと思います。

○佐藤係長 それでは、資料 3 評価書（案）につきまして、前回からの主な修正点について説明いたします。

最初に 46 ページ 29 行目ですが、本年 5 月に Sawada らによって日本人における食事からのヒ素曝露と肺がんとの関連を示す知見が示されたことから、「実際に食品で発がん性を明らかにしたコホート研究や症例対照研究は見当たらなかった。」を削除し、「最近では日本人におけるヒ素摂取と男性現在喫煙者における肺癌のリスクとの間に用量反応傾向が認められたとの報告がなされている。」を追記しております。

また、これに関連しまして、51 ページ 10 行目ですが、49 ページから続く (c) 肺癌の最後の部分でございますが、この Sawada らの知見には肺がん以外も含まれておりますが、肺癌で影響が示されていることから、肺癌の項目に記載しました。追記の概要を紹介させていただきます。

「Sawada らは、日本の 10 か所の地域における 90,378 名を対象として約 11 年間の追跡調査を行った。個人ヒ素摂取量は食物摂取頻度調査により推定された。調査した 138 項目の食品及び飲料水について、ヒ素含有食品として 12 群に分けて摂取量を推定したところ、本コホートにおける総ヒ素摂取量は平均で 170.0  $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。」。続いて 19 行目ですが、「追跡期間中に 7,002 名ががんと診断され、ヒ素摂取量により四分位群に分けて解析を行ったところ、男性において、総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率、無機ヒ素摂取量と肺癌の罹患率及び腎臓癌の罹患率に統計学的には有意に達しないが量反応関係がみられた。」。27 行目ですが「また、肺癌におけるヒ素曝露と喫煙の相乗効果を検討したところ、喫煙歴の全くない男性で総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の関連がみられた。」  
「一方、現在も喫煙している男性では総ヒ素摂取量の増加に対する肺癌罹患率の HR の

増加がみられ、第1四分位に対する第4四分位のHRは1.37であった。」。35行目ですが「これらの結果から、著者らは、現在喫煙している男性においてみられたヒ素曝露と肺癌発生のリスクの正の関連が多仮説検定の結果である可能性はあるものの、他の研究との一致性および説明可能なメカニズムが存在する点から、因果関係を示唆するものとしている。また喫煙が修飾効果として関わっているとしている。」。40行目から次の52ページに続く部分ですが、「本報告から観察されたリスク比は、1.3程度と比較的小さく、強い危険因子である喫煙の影響を調整しきれていない可能性がある。また、喫煙歴が全くない男性と総ヒ素摂取量と肺癌の罹患率に負の相関があることについて、十分な説明がなされていない。これらは、食品摂取頻度調査による個人の摂取量を推定することの困難さに基づいていると思われる。」とまとめていただいております。

続きまして85ページから112ページまでの遺伝毒性ですが、前回の部会では別資料として評価書には入っておりませんでした。前回の議論を踏まえ評価書に盛り込んでおります。修正部分は御指摘を踏まえ、単位の訂正、わかりやすい表現への修正のみでございます。

続いて112ページから117ページまでの毒性のメカニズムですが、遺伝毒性同様に前回の議論を踏まえ評価書に盛り込んでおります。

112ページ8行目ですが、前回の部会におきまして青木先生から指摘がございましたヒ素でなかなか遺伝子突然変異が見られないのは、従来用いられていた試験系の影響があるということ本文に「従来用いられていた遺伝子突然変異やDNA損傷などの検証は、必ずしも酸化的DNA付加体の形成などの間接的な影響を検出することに適していない試験系もあり、そのような知見も含んでいることを考慮する必要がある。」と追記しております。

また、前回の部会におきまして長谷川先生及び遠山先生から御指摘がございました同112ページの(1)についてですが、遺伝子突然変異について述べられてから、より複合的な流れにしたほうが良いという御意見をいただきましたので、表題の順番を、遺伝子突然変異、染色体異常、DNA損傷に訂正するとともに、疫学研究に関する文章を冒頭に移動しております。

また、遠山先生から御指摘がございました114ページ6行目の「酸化的DNA損傷のマーカ―」の部分ですが、「8-OHdGの形成」に続く「シクロオキシゲナーゼ-2発現は」の部分、遺伝子損傷とはすぐにつながらないことから、山添先生の意見も踏まえ、削除しております。

このほか、より適切な表現にするため文言の整理、順番の入れかえを行い、また125ページからの略号、128ページからの参照文献の修正を行っております。

以上でございます。

○圓藤座長 どうもありがとうございました。

修正しました評価書のところで御意見いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

この評価書は何回も改訂して、だんだんまとまってきている段階で個別に議論していったのを織り込んでいただいておりますが、特によろしいでしょうか。

○遠山専門委員 今の 112 ページの 8 行目のところ、文章をもうちょっとわかりやすくしていただいたほうがいいと思いますが。ここで議論するほどのことはないと思うんですが。

○圓藤座長 また、関係の人と御相談させていただいて、ここの文章、修正をお願いいたします。本質的なところではございませんので、このほか細かく修正すべき箇所たくさんあるかと思いますが、それは議論するまでもないことでありますので本日は省略させていただきますまして、後日、「てにをは」の修正、わかりやすくするための修正等御指摘いただければと思っております。

本日、大きく加えましたところはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の議題のほうに移らせていただきます。

最後は一番重要なところで、食品健康影響評価の審議に移ります。

本日は、前回までの審議の内容を踏まえて食品健康影響評価の案を作成したいと考えておりますので、御確認いただきたいと思っております。

それでは、事務局から資料 4 の「食品健康影響評価（案）」の説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それではお手元に資料 4 を御用意いただければと思っております。

資料 4 の「食品中のヒ素 食品健康影響評価（案）」でございますけれども、これまでの審議の内容、評価書案の内容を踏まえてまとめさせていただいているものでございます。内容を御紹介させていただきます。

まず 3 行目から項目ございまして、4 行目から本文がございましてけれども、この 4 行目から 14 行目の冒頭の部分につきましては、評価書案の評価対象物質の概要の部分をベースに記載してございます。ヒ素の化学物質としての特徴ですとか由来等の記載がございまして、どういったデータを用いたのかについて説明がなされております。

続きまして 16 行目からの体内動態でございますが、これも評価書案の体内動態の項目の内容をまとめさせていただいているものでございます。まず 17 行目から 21 行目にかけて無機ヒ素の吸収について記載をさせていただいております、「吸収率はヒ素化合物の溶解性、胃腸管内の他の食品成分や栄養素の存在により低下する。ヒトでは生体内において吸収された無機ヒ素化合物はメチル化され、尿中にはヒ酸及び亜ヒ酸のほか DMA(V)と MMA(V)が主として排泄される。」という記載がございまして。

その後からは、ヒ素の代謝には種差があることについて記載をさせていただいております。

また、29 行目からは有機ヒ素に関しての紹介でございますけれども、「有機ヒ素に係る体内動態の知見は極めて少ないが、経口摂取された MMA(V)、DMA(V)及びアルセノ

シュガーは、ヒトではそのほとんどが消化管から迅速に吸収され、主に尿中から排泄される。アルセノシュガーはヒトでは主として DMA(V)に代謝されるが、AsBe はほとんど代謝されずに迅速に尿中から排泄される。」と記載をさせていただいております。

2 ページにまいりまして、毒性についてまとめさせていただいております。

2 行目からはヒ素の毒性についての概要を記載させていただいております。御紹介申し上げますと、「ヒトでは、事故等による無機ヒ素の経口摂取による急性曝露、亜急性曝露により神経毒性が認められている。また、無機ヒ素の長期摂取が皮膚病変、がん、発生影響、発達神経影響、心血管疾患を引き起こす可能性が報告されている。このうち、がんについては、皮膚癌、肺癌及び膀胱癌において用量依存性が認められる。」。先ほど評価書案に追加した Sawada らについても触れてございまして、「最近、日本人におけるヒ素摂取と男性現在の喫煙者における肺癌のリスクとの間に用量反応傾向が認められたとの報告がなされている。」というふうにはヒトについてまとめさせていただいております。その後、動物についての知見の紹介をさせていただいております。

12 行目からは有機ヒ素についてでございますが、有機ヒ素については、ヒト、動物についても非常に知見が限られており、食品健康影響評価に資するような知見は確認できなかったと記載をさせていただいております。

続いて 16 行目から 25 行目までが遺伝毒性について、26 行目から 30 行目までが発がんのメカニズムに関する記載でございますが、この記載の内容につきましては、本日、参考資料 1 としてお配りしております前回の遺伝毒性検討グループにおける検討結果の記載内容に基づき記載をさせていただきますので、基本的に同じ内容が記載されておりますので、本日は紹介を省略させていただきます。

2 ページ目の 31 行目にまいりまして、「以上より、本専門調査会においては、体内動態や毒性発現において種差が大きいことから実験動物のデータを用いて評価するのではなく、信頼に足る疫学知見がある無機ヒ素について用量反応評価を行うことが妥当であると判断した。なお、毒性に係る知見がほとんどない有機ヒ素については、用量反応評価の検討対象とはしなかった。」とまとめてございます。

続きまして 3 ページにまいりまして曝露量でございますが、こちらも資料 3 の評価書案に記載のあるものをまとめているものでございます。

曝露量についてかいつまんで御紹介いたしますと、2 行目からでございますが、陰膳調査、Mohri らで 10.3 $\mu$ g/人/日、Yamauchi らで 33.7  $\mu$ g/人/日、Oguri らで 6.52  $\mu$ g g/人/日、食品安全委員会の調査事業の結果では 18.6  $\mu$ g g/人/日という数字が出されているところでございます。いずれも平均値でございます。

8 行目でございますが、「いずれの調査も対象者数が必ずしも十分ではなく、Oguri ら及び食品安全委員会では 1 日分のみを調査対象としているものであり、これらの平均値を無機ヒ素摂取量の代表値とみなすには不確実性があるが、調査の時期や場所も異なる対象において、一定の範囲にあることから、参考値として示す。」として、曝露量としてお

示してございます。

続いて 13 行目から用量反応評価でございます。

用量反応評価は、14 行目からの非発がん影響と、次のページの 9 行目からの発がん影響に分けて記載をさせていただいております。

15 行目からは非発がん影響について本文記載してございますが、これまで皮膚病変、神経系への影響、生殖・発生への影響について、非発がん影響で用量反応評価に用いることができる知見ということで、ここに挙げさせていただいております各文献について選択をさせていただいているところでございます。なお、このうちの皮膚病変については、前回も参考資料 1 を用いて御議論いただいたところでございますけれども、皮膚病変は発がんそのものを見ているわけではないということで、皮膚病変は非発がん影響の慢性影響として評価を行うこととして整理をしてございます。

これらの知見について、NOAEL/LOAEL の設定ができるかどうか、また NOAEL/LOAEL を補うために BMD 法を用いて BMCL の算出が可能かどうかという検討を調査会の中で行っておりますので、そのことについて記載をさせていただいております。

BMCL の算出に当たっては、BMCL が算出可能な文献が 8 文献しかございませんでしたので、その 8 文献のデータについて EPA のソフトでございます BMDS の ver2.1.2 を用いて解析をしているところでございます。その解析の結果、適合したモデルのうち p 値が 0.1 以上であり、BMCL 付近のフィッティングがよく、AIC が低く、そのうち最も低い BMCL を算出したモデルを採用することを原則としてございます。ただし、算出された BMC と BMCL の差が大きいものについては信頼性が低いと判断し、BMC、BMCL 比が 10 以内に入るモデルを採用することとしてございます。また、解析の結果、算出された BMCL が外挿により得られるモデルは除外してございます。なお、BMR の選択に当たっては、BMCL が NOAEL と LOAEL の間になることを重視してございますが、前回からの引き続きでございますけれども、本日、その BMR を幾つにするかについてもこの後御審議いただければと思っております。

この BMCL の算出の結果を示したものが、後ろのほうにございます表 1 が非発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL と BMCL をまとめているものでございますので、数値についてはそちらをごらんいただければと思います。

続きまして 4 ページにまいりまして、発がんの影響でございますけれども、この発がんについては、これまで御議論いただきましたように皮膚癌、膀胱癌、肺癌において用量依存性が認められているところでございますが、用量反応評価に用いられるものとしては肺癌と膀胱癌についてここに記載の文献が選択されているところでございます。

これらの知見につきまして、先ほどの非発がん影響の場合と同じように NOAEL と LOAEL の設定、それから NOAEL/LOAEL を補うための BMCL の算出が可能かどうかということの検討を行いまして、その結果について示したものが先ほどの表 1 の次にご

ございます表 2 でまとめてございますので、そちらをごらんいただければと思います。

続きまして 24 行目から (3) 無機ヒ素の飲料水濃度から一日摂取量の換算についてでございますが、先ほど御議論いただきました資料 2-1、2-2、2-3 の内容に基づき今後記載をさせていただく予定でございます。この資料 2-1、2-2、2-3 については、先ほど御審議いただいておりますので、その内容を踏まえてこちらに記載をいたします。

最後に 27 行目からまとめ及び今後の課題についてでございます。

ここに記載の内容については、参考資料 1 の遺伝毒性検討グループにおける検討結果の 3 ページ目から 4 ページ目にかけて記載のある内容をまとめさせていただいております。

御紹介申し上げますと、28 行目から「無機ヒ素曝露により、非発がん影響として、ヒトでは皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が用量依存的に認められている。」

「無機ヒ素曝露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。このような物質については、これまでは発がんには閾値がないとしてリスク評価が行われてきたが、近年、」「間接的遺伝毒性物質による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。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ことも提言されている。したがって、本専門調査会においては、現在得られている知見から、総合的にヒ素の発がん性に関する評価を行った。」というふうに記載をさせていただきます。

5 ページにまいりまして、「ヒトでは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が、現在得られている知見からは、ヒ素の直接的 DNA への影響の有無についての判断はできない。また、ヒ素による発がんメカニズムについては、突然変異誘発など DNA に直接作用し付加体を生成するというよりも、間接的な作用により DNA 損傷を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。

以上より、本専門調査会としては、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にないと判断した。」

1 行あけまして、最後のまとめでございますけれども、「陰膳調査による日本人の推定無機ヒ素平均摂取量と本評価において試算した皮膚病変、神経系、生殖・発生、肺癌及び膀胱癌における NOAEL 及び BMDL の値は、それぞれ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。また、我が国では通常的生活環境におけるヒ素曝露と健康影響との関連を示す明らかな証拠は示されていない。

したがって、今後、曝露評価や用量反応データを裏付けるための、我が国における曝露実態及び食事由来のヒ素曝露を明らかにした上で、通常的生活での曝露レベルの集団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。また、有機ヒ素に



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、更なるデータの蓄積が必要である。」とまとめてございます。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

それでは、順を追って確認していただきたいと思います。

まず 1.体内動態、2.毒性、3.曝露量までの部分につきまして、御意見等ございませんでしょうか。これはもうよろしいですか。

それでは、続きまして 4.用量反応評価の部分についてでございます。

非発がん影響と発がん影響に分けて、それぞれ NOAEL/LOAEL の設定及び BMD 法の適用について記載があります。NOAEL/LOAEL だけでなく、BMCL についての記載をしていますのは、前回の議論で「ヒ素については、現状ではいろいろな解釈があり、いろいろな数値との解釈ができるというのをなるべく示す」という御意見が出ておりますので併記した形にしております。

また、前回までの議論の中で、参考資料 1 の 2 ページの下のほうに記載してありますように、BMD 法を適用する際の BMR をどうするかという点が論点に挙がっていたと思います。この点につきまして、本日は御都合によりお越しいただけなかったのですが、専門参考人の川村孝先生からの意見が提出されておりますので、事務局より御紹介いただきたいと思います。

○佐藤係長 資料 5、川村孝専門参考人の評価書案に対する意見、BMR について概略を紹介いたします。

EFSA の指針では連続量については 5%、非連続量については 10%が標準とされ、ヒトで対象者数が多ければ 1%も可とされ、また別の項では遺伝毒性や発がん性を持つ物質については 10%が適切とされていますが、BMR のパーセント値は本来は社会的に許容できるリスク増加の上限によって決められるべきものであり、がんのような重大疾病の発症割合では 1%あるいは 5%、非致命的な疾患では 5%あるいは 10%として、疾患あるいは健康度とのつながりが明確なものに限定し、「臨床的に意味のある最少の差」に従うべき。

また、モデルに大きく依存することや、交絡因子の関与を考慮する必要があるとした上で、皮膚病変はがんほど致死的でないことともあわせて、BMR は 5%でもよい。

との御意見をいただいております。以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。

広瀬先生、何か御意見を申し上げます。

○広瀬専門委員 ガイダンスのときも少し御説明しましたように、BMR というのはやっぱり臨床的にあるいは有意な変化というところをとったほうがいいというのは私も賛成しますので、5%ぐらいを BMR として採用するというのはいいのではないかと思います。

評価書の中で、実際に 0.5%も 10%も計算しているので、これを削除するかどうかまではちょっと難しい、せつかく計算したのに何も消す必要はないということはあるはず

れども、最終的な結論として **Margin of exposure**MOE で曝露量との比較という意味で使うという **BMR** としては、5%がいいというのは、いいのではないかと思います。

○圓藤座長 それでよろしいでしょうか。

事務局お願いいたします。

○林課長補佐 広瀬先生が 5%とおっしゃったのは、発がんも皮膚病変等の非発がん影響を含めて両方とも 5%でということでしょうか。

○広瀬専門委員 基本は皮膚病変だけのつもりです。

○圓藤座長 発がんのほうはいかがいたしましょうか。

川村先生は、発がんのほうは幾らとおっしゃっていますかね。

○林課長補佐 川村先生の御意見ですと、上のパラグラフの真ん中あたりに「がんのような重大疾病の発症割合では厳しく（1%あるいは 5%）」というような御意見をいただいております。

○圓藤座長 としますと、厳しいほうの 1%にしておきましょうか。

○広瀬専門委員 がんのほうは少し厳し目のほうがいいと思います。1%はいいと思いますけれども。村田先生のほうは何かその辺。

○村田専門委員 サンプル数次第ですけれども。サンプル数が多いという前提で考えるのであれば 1でもよいという気はいたします。

○圓藤座長 表 1 に列記していますけれども、非発がんの皮膚病変に関しましては 5%の値でまとめていきたいと思います。

発がんのほうにつきましてはサンプル数、これらの文献から考えて広瀬先生いかがでしょうかね。でも 7 ページのところを見ると横バーがありますね。求め切れない。

○広瀬専門委員 多分、発がんに対しての **BMCL** を 1%にするか、5%はちょっと計算できているのがないので、1%か 0.5%かという話になりますけれども、閾値あるかなしかで解釈が変わるので、もし閾値なしだとすれば、この差はちょうど 2 倍ですので、どちらをとっても基本的には **MOE** の解釈は変わらないような、この場合はどちらでも基本的には一緒だと思います。

○圓藤座長 7 ページのチリの文献は 5%のだけ出しているんですね。これは 0.5%、1%は。

○広瀬専門委員 適合するモデルがなかったんだと思います。

○圓藤座長 かといって肺癌に 5%というのは問題ありますよね。

○広瀬専門委員 ちょっと高いのではないかと思います。

○圓藤座長 ということは、チリの 30 の文献に関しては、**BMCL** は求められなかったという形にしましょうか。そして台湾のほうは 1%の値だけ残しておくというのでいかがでしょうかね。

○広瀬専門委員 いいと思います。

○圓藤座長 そして発がんでない病変に関しては 5%の値をとっていくということで。

仮定の段階でしたらたくさん書いておきたいんですけども、最後のところですので余りたくさん数字を残していますと混乱を招きますので、できるだけ代表値 1 つにまとめておきたいと思いますので。86 番、25 番、29 番、26 番については 5%の BMCL の値にしておきたいと思います。

問題は 11 番、バングラデシュの生殖・発生のところについてはいかがいたしましょう。これは逆に 5%は求められなかったんですか。

○林課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

11 番につきましては、横バーとなっているものについては BMD 法で計算されてくるモデルもあるんですけども、この資料 4 の用量反応評価のところ、3 ページの 29 行目から 35 行目あたりに記載がございます条件に照らし合わせると当てはまるものが何もなかったというところがございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。

エンドポイントが胎児死亡、乳幼児死亡という、死亡という非常に重要な事柄でありますけれども、胎児死亡、乳幼児死亡というのはいろんな要因が絡んでおりまして、必ずしもヒ素曝露だけによって起こっているとは思えない状況で、ヒ素の高濃度曝露をする地域というのはいろんな環境面が悪く、乳児死亡やらが高いというのは予想されますので、ひょっとしたら BMCL で求めるのは無理があるのではないかなというふうな気もいたしますけれども、どうしましょう。

○広瀬専門委員 生物学的な有意な反応で BMR を考える観点から、一般毒性ですので、やっぱりこれは 5%ぐらいか 10%がいいと思うという意味で、適合する BMD モデルがなかったのも、この文献については BMD 法の適用そもそもが、余りよくなかったのではないかとというふうに解釈してはいかがかだと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。

そういうような整理をさせていただいてよろしいでしょうか。

ほかに御意見ございませんか。ありがとうございます。

そして、そういうような整理をした上で 3 ページのところ……

○佐藤委員 座長、ちょっとよろしいですか。今の整理でよろしいかと思うんですけども、結局 BMR をどう選択したかというのは、やっぱり 35 行目のところには「NOAEL と LOAEL の間になることを重視した」だけしか書いていないので、もう少し何か書き込んでいただいたほうがいいんじゃないかと思うんですけども。余り詳しく書くこともないと思うんですけども。

3 ページ、35 行目から 36 行目の間に BMR の選択に当たってのことが書いてあるんですけども、ここらあたりでもう少し何で 1 を選んだのか、5 を選んだのかというのをちょっと書いておいていただいたほうが良いように思いますが。

○圓藤座長 ありがとうございます。評価手法の選択として、少しどうなんですかね。かなり BMD 法について議論しましたので、それはどこかに織り込んでいましたか。

○林課長補佐 BMR につきましては、今までのところ、今後検討しようというような形でずっと来ておりましたので、それ以外の BMD 法の結果得られた値をどのように選択するかということについては、3 ページの 29 行目から 34 行目まで記載されているような形で整理がなされているんですけども、BMR のどのように選択するかについては、これまでしっかりとした御議論をいただけていないという状況でございますので、本日、資料 5 で提示させていただいております川村先生の御意見ですとか、先ほど広瀬先生からいただいた御意見を踏まえた上で、この 3 ページの 35 行目から 36 行目のところに記載するのかなというような気はいたします。

○遠山専門委員 時間が限られてきているので座長がちょっとお急ぎになるのはわかるんですが、今の佐藤先生の御意見のところにも関係しますが、私、このまとめの文章でかなり大事なこと、結論に関係するところですので、この本体のほうにちゃんと書かれていないと僕はまずいと思いますが。

この本体の資料 3 の中にある程度該当する部分があって、そこでそれをまとめた形でここにある程度書かないとまずいと思います。

それから、0.1%、1%、5%どれを選ぶか。その辺は余り恣意的になっているように見られないように、ちゃんと統計的な有意差のレベルをそのときに応じて 1%にするのか、5%にするのかというような、そういうのと同じような意味で余り移動させないほうが僕はいいと思います。初めからちゃんと基準を決めて、ここではこうするというふうに決めて、それで行ったほうがいいと思います。

○圓藤座長 この資料 4 が資料 3 と別に来るのではなくて、資料 4 が資料 3 の中の最後のところにはまってくると思うんですが。

ただし、先生おっしゃるとおりでして、どのような評価手法を選択するのか。NOAEL/LOAEL、BMD 法についての評価を項を挙げまして記載したいと思っておりますけれども、非発がん影響の中でこれだけ書くのではなくて、評価法として項を改めてはいかがかと思いますが。そして川村先生、それから広瀬先生がおっしゃられていたことをもう少し丁寧に書いたほうがいいのではないかと、織り込みたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

それを踏まえて、この非発がん影響についての。ですから、3 ページの 24 行から 36 行までのところを別項立てにして、さらに佐藤先生がおっしゃられたようなことを含めて詳しく書き足したい。それをどこかのところに入れてはいかがかと思いますが。

○林課長補佐 ちょっとよろしいでしょうか。

まさにこの話というのは、評価そのものの話でございますので、この「食品健康影響評価」の中でしか書けないのではないかなという気がいたしますが。

○圓藤座長 その中の。

○林課長補佐 「食品健康影響評価」の中に別項目として起こすという位置づけでございませうか。それであれば整理はできます。

○圓藤座長 「IV. 食品健康影響評価」の中で 1、2、3 と書いて 4 の用量反応評価の前に、3 と 4 の間ぐらいに持ってきてはどうかと思います。評価手法の選択というふうな。

○林課長補佐 それであれば、4 の「用量反応評価」の中に評価手法をどうするかというこの項目を設けさせていただいて、その後ろに非発がん影響、発がん影響という項を記載するとしてはいかがでしょうか。

○圓藤座長 では、そういうふうな形で、4. の中で (1)、(2)、(3) の項立てで行いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

続きまして、非発がん影響と発がん影響につきましてはいかがでしょうか。

そしてその後に、無機ヒ素の飲料水濃度から一日摂取量への換算の部分につきましては、先ほど議論していただいたのを織り込みたいということでもとめたいと思います。

そして最後、まとめ及び今後の課題についてこのようにまとめていただきましたが、4、5 のところについて御議論いただきたいと思います。

○遠山専門委員 最終的にいわゆる TDI といいますか、それについての数値というか、それは出すんですか、出さないんですか。

○圓藤座長 いかがでしょうか、TDI につきまして。いろんなファクターがありまして、現時点では TDI を出すのは難しいのではないかな、その TDI を出す前の段階でとどめておいてはかがかと思っておりますけれども。

○遠山専門委員 これだけのいろいろ議論をしてデータもある中で、数値を決めないというのは、逆のマイナスの影響もあると思うんですね。ですから、非発がん影響、皮膚病変を中心としたエンドポイントならエンドポイントを用いるなりして、一応の NOAEL とかそういう値が出てきているわけですから、そしてかつヒトのデータもあるわけですから、少なくとも最低限これこれしかじかのレベルというふうなことを現在の科学的知見に基づいて決めるというのは、やはりやらないとまずいのではないかと思います、いかがですか。

○圓藤座長 その点につきましては御議論いただきたいと思いますが。

○佐藤委員 私が発言していいのかどうかちょっとわからないというか、やめたほうがいいのかもしれないんですけども、どなたもおっしゃらないので、ちょっときっかけになればと思って発言させていただきます。

遠山先生がおっしゃることも確かだと思うんですけども、ただ、これずっと議論に参加したり、あるいは聞いたりしている中で、今まで議論してきた、あるいは NOAEL とか何かは今の日本の現実と全然フィットしないんだらうと思うんですね。

外国のデータを持ってきてやって、確かに数値としては出るかもしれないけれども、フィットしないものをわざわざ出す必要があるのかどうか。フィットしない理由というのは何だかというのはまだよくわかりませんが、データと現実を見た場合に乖離があった場合に、今までの科学で解明してきたことが全てではないわけですよ。多分、残っている部分というのがどこかにあるんだらうというふうに考えたほうがいいんだらうと思

ます。

そういう意味では、残念ながらというか、勇気を持ってそういう現実を見るという選択肢も私はあるんだろうというふうに考えていますけれども。

○鰐淵専門委員 まさに今、佐藤先生が言われたことが、最後から 2 つ目のパラグラフのところに書かれていると思うんですけども。だから、「したがって、今後」というまとめ方になっているということで、今後のデータの積み重ねが要るということにとどめておく必要があるんじゃないかなと。数字が出ちゃいますと、それがひとり歩きするのが逆に怖いところだと僕は思います。

○圓藤座長 このところは一番重要なところですので、十分議論したいと思いますけれども。

○青木専門委員 よろしいでしょうか。

今の両先生の御意見、非常に重い点だと思います。やはり、今のまま曝露量の評価だと NOAEL なり LOAEL の評価から言うと、MOE が非常に狭い、そういう状況をどういうふうに考えていくか、このリスク評価をどういうふうに考えていくかというそもそも論のところに行きますので、かなりそこは慎重な議論が要るのではないかなというふうに思います。

ですから、特にこの資料 4 の 5. の「まとめ及び今後の課題」のところで、書かれていることの趣旨はよくわかるんですが、かなり丁寧に説明していかないと。佐藤先生のおっしゃったような内容を、例えばそういうふうにするならば、なぜここでいろいろな評価機関である指針となる値を出してきているという状況で、ここでなぜ出さなかったのかということに関しては、かなり丁寧な説明が必要なのではないかなというふうに思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。

ほかに御意見いただきたいと思います。非常に重要なところでございますので。

また、これは食品安全委員会が行う使命と対策を行う行政機関の使命と、その受け渡しをするところの議論でございますので。この NOAEL/LOAEL、BMDL という値を出すことによって行政機関としたら対応も可能かと思えます。また、TDI という考え方を従来やってきましたけれども、このヒ素の評価に関して果たして使えるのかなと。使い方を誤りますと、これがひとり歩きしてしまって規制のほうにも影響を与える事柄になるかというふうに危惧もしておりますが。

遠山先生いかがですか。

○遠山専門委員 僕は基本的にはこの委員会のミッションというのは、それなりの今の科学的知見に基づいて、少なくともこのレベルぐらいは人の健康に対してこれこれしかじかの影響を与えることはないかというような意味でのインフォメーションのメッセージを送るのがミッションの食品安全委員会だと思っています。それは基本だと思います。

それで、先ほど佐藤先生おっしゃったようにいろいろな不確かな部分があるというのであれば、一応そういうことを青木先生も言われたようにもうちょっと丁寧に書いて、メッセ

ージとしてある程度のものが出るようにしないと、何かこれを読んだだけだと、皮膚の病変を非発がんの影響のエンドポイントとしましたとか、発がんに関してはこれこれしましたとか、NOAELとかLOAELだけだと不十分で古色蒼然としているから、何だかわからないけれども、BMDLの難しいソフトウェアを使ってやりましたとか、それが一般の人にとってどういう意味があるのかというのがというふうなことになりますね。

ですから、やはりある程度、もうちょっと丁寧に、一応の意味のあるメッセージとして出さないといけないと思っています。

○圓藤座長 わかりました。

それでは、今までのところをきっちりまとめていただく作業をした上で、先生方にも御参加いただきまして資料3に全て織り込みまして、最後のところをどのようにしていくかというのは次回議論したいと思いますので、さまざまな案を出していただきたいと思うんですが、いかがでしょうか、次回の議論で。

非常に重要なところですので、本日いろいろまだまだ考える余地があるかと思っていますので。事務局、よろしいでしょうか。今日は結論出さずに次回で議論したいと思いますけれども。非常に重たいところですので。

○磯部評価第一課長 座長のお話、よくわかりました。

この調査会としての方向性は大体見えているんであろうけれども、文章にどうやって起こしていくのかということで、先ほど遠山先生からも丁寧な書き方とか、どういうメッセージなのかと。それは文章でどういうふうな形でやるのがいいのかということですが、これはこれでまた大事なことだと思いますし、座長の御発言でございますので、そういう形で我々もなるべく早く文案の作業もしまして、次回の汚染物質部会を開催できるように準備したいと思います。

○圓藤座長 いろいろな意見がございまして、まとめ方について先生方に御提案いただいた上で、今回はどのようなまとめにするのかと。白紙の状態で議論しますと、なかなかまとまりませんので、それぞれ素案を出していただいて、そしてまとめるという方向にしたいと思いますので。これは本部会だけでなく、社会に対しての責任ある事柄ですので、最後のまとめのところがひとり歩きする可能性がありますので、最後の締めが一番重要かと思っています。

ということで、次回でよろしいでしょうか。

ほかに何か次回までにしておくべき事柄ございましたら御提案いただきたいと思います。

細かい文言とかは個別に先生方に、修正箇所を御指摘いただければと思います。

○遠山専門委員 ごめんなさい。これ、そもそもどういうきっかけでこの諮問が来たのかというのを、もう一度整理を共通認識としておいていただきたいんですが。

(「自ら評価です」と声あり)

○遠山専門委員 自ら評価ですか。じゃ、なぜ自ら評価にしたのかでもいいですけども。とにかく、この後、初めから結論出さないんだったらする必要がなかったわけですし。

○林課長補佐 なぜ自ら評価なのかという点については、この評価書案の 6 ページの背景に一般論的なことの記載があるのですけれども、その自ら評価の案件を絞っていく中で、「国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、危害要因等の把握の必要性が高いもの、評価ニーズが特に高いと判断されるもの」ということでいろいろ案件が候補として挙がっているのですけれども、その中で当時の企画専門調査会の中で検討いただきまして、さらに国民からの意見、情報の募集などを行った上で、この食品安全委員会として食品中のヒ素の評価をしたほうが良いという判断が下ったものでございます。

また、今回は自ら評価ということで、今、ヒ素の御検討をいただいているところではあるのですけれども、ヒ素については別途、平成 15 年に清涼飲料水の規格基準の改正の中で 48 物質の中の 1 物質として評価要請が来ているという状況ではございます。

○遠山専門委員 今、御承知のように浄水に関して世界的にも基準があるわけですよ。それとの関係で今回のこの検討してきた数値といったものはどんなふうな関係になり得るのかどうか、少しそれも含めて考えたほうが良いと思うのですけれども。

つまり、それを踏まえて、多分自ら評価をしたということは、その問題もあるでしょうし、ひじきのその他食品から由来するものもあるでしょうし、そうしたものの全体として健康にひよっとしたら影響があるかもしれないということで、このように評価を始めたんだとすれば、やっぱりそれなりに、繰り返しになりますが、今の知見を踏まえてメッセージを出す必要があるだろうというふうに思います。

○圓藤座長 これ全体がメッセージですので、メッセージを出さないというわけではありませんので、どういうメッセージを出すかということにつきましてまた御議論いただければというふうに思っております。

よろしいでしょうか。

では、事務局から今後のことにつきまして、あるいは何かございますでしょうか。

○林課長補佐 本日のヒ素の「食品健康影響評価」のまとめの部分については、本日、さまざまな御意見をいただいておりますので、そういった内容を事務局のほうで整理をさせていただきたいと思っております。

また、本日は御提案いただけなかった部分も少しはあるかと思っておりますけれども、この評価書のまとめのところに盛り込んだほうがよいと思われるものがございましたら、事務局まで先生方のほうから御提案いただければと思っておりますので、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。

それでは、以上をもちまして第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会を閉会いたします。

長時間の審議ありがとうございました。少し延長いたしまして申しわけございませんでした。