

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11回) 会合議事録

1. 日時 平成25年8月30日(金) 14:00~16:14
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
 - (汚染物質部会専門委員)
圓藤座長、香山専門委員、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、吉永専門委員、鱒淵専門委員
(化学物質部会/清涼飲料水部会専門委員)
青木専門委員、長谷川専門委員

(専門参考人)
川村専門参考人、高橋専門参考人、花岡専門参考人
(食品安全委員会委員)
佐藤委員
(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、前田上席調整官、
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
 - 専門委員名簿
 - 資料1 化学物質・汚染物質評価書(案) 食品中のヒ素
 - 資料2 BMDから基準値へ

6. 議事内容

○圓藤座長 時間になりましたので、ただ今より第 11 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、本日は前回までに引き続き、遺伝毒性の検討グループのメンバーで化学物質・汚染物質専門調査会の専門委員であります青木専門委員、長谷川専門委員に御出席いただいております。また、専門参考人として川村先生、高橋先生、花岡先生に御出席いただいております。なお、祖父江専門委員、白井専門委員、増村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が御出席です。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、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 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「化学物質・汚染物質評価書(案)食品中のヒ素」、資料 2 といたしまして「BMD から基準値へ」と題した資料でございます。

資料の不足等があれば事務局までお知らせください。

○圓藤座長 配布資料の不足等は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、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○圓藤座長 相違はないものとして、進めさせていただきます。ありがとうございました。

それでは、ヒ素の食品健康影響についての審議に入ります。

前回 7 月 30 日の第 10 回汚染物質部会では、疫学調査知見の飲料水中濃度からヒ素総摂取量への換算と、食品健康影響評価の部分について主に御議論いただきました。

本日は、まず前回からの評価書(案)の修正点について御確認いただき、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考えております。

まず、評価書案の修正点の確認ですが、事務局から、食品健康影響評価以外の部分につきまして、前回からの修正点の説明をお願いいたします。

○佐藤係長 評価書（案）における食品健康影響評価以外の部分につきまして、前回からの主な修正点について、資料 1 に基づき御説明いたします。

最初に、資料全体についてであります。削除した部分は 1 本の訂正線、追加した部分は二重の下線により見え消しで示しております。前回資料において表現がわかりにくい部分やおかしいと思われた点につきまして、原著論文等を再確認し、より適切でわかりやすい表現にするための一部加筆、修正または削除を行っております。

また、評価書本文中における参照論文の位置の訂正等を行っております。

この他の修正点としては、最初に、36 ページ 15 行目及び 35 行目にあるのですが、(2) 経口曝露量の推定、①総ヒ素及び②無機ヒ素に、食品安全委員会（2013）による一日の体重当たりの総ヒ素摂取量及び無機ヒ素摂取量の 95 パーセントイル値、8.88 µg/kg 体重/日及び 0.754 µg/kg 体重/日を追記しております。

同じ 36 ページ、26 行目ですが、厚生労働省トータルダイエツスタヂ調査による無機ヒ素摂取量については、これは測定値ではなく平成 20 年度の食品安全委員会食品安全確保総合調査の報告書に記載されていた総ヒ素摂取量から換算した推定値であることから、ここでの表現が適切ではありませんでしたので、削除しております。

続いて 59 ページ、35 行目ですが、Kwok et al. 2006 の論文につきまして、95%信頼区間の幅が小さく信頼性に欠けるのではないかとの御意見をいただきまして、専門委員の先生方に御確認をいただきました。しかし、このコホート調査は慢性的にヒ素に飲料水曝露された妊娠女性 2,006 名に対して行われた貴重なデータであることから、内容を「しかし、いずれも OR の値が低く、遺伝的影響や他の環境因子など多くの交絡因子の影響を十分排除できていないと考えられる」と追記することといたしました。

続いて 79 ページ、9 行目でございます。ここは 63 ページから続く無機ヒ素の実験動物等における影響の⑥発達神経毒性のところでございますが、12 行目から 18 行目に「EFSA（2009）は、実験動物における研究では、母体への経口投与を通じた無機ヒ素の子宮内曝露により」云々と追記しておりますが、これは 87 ページの 8 行目、有機ヒ素化合物の実験動物等における影響の⑧発達神経毒性に記載してあったものですが、内容が無機ヒ素に関するものであることから、こちらに移動いたしました。

次に、119 ページの 8 行目でございます。

遺伝毒性メカニズムに関してですが、前回、第 10 回の部会におきまして、文章がわかりにくいという御意見と記載場所を変えた方がいいという御意見をいただきましたので、121 ページの 11 行目、(1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷の最後の部分に移動いたしまして、「なお、遺伝子突然変異や DNA 損傷などの知見には、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必ずしも適していない試験系を用いて得られたものが含まれていることを考慮する必要がある」と訂正して追記しております。

この他、159 ページからの参照文献へ、食品健康影響評価に関して BMD 法及び遺伝毒性に関する新たな文献 2 報の追記などの修正を行っております。

○圓藤座長 ただいま事務局から説明の内容につきまして、何か御意見はございますでしょうか。特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。

その他、評価書（案）の「国際機関等の評価」の部分までについて、何かございませんでしょうか。

それでは、続いて食品健康影響評価の部分の審議に移らせていただきます。

前回、用量反応評価におけるベンチマークドース——BMD 法の適用について、飲料水汚染地域の一日摂取量の推定について、まとめ及び今後の課題の部分について主に御審議いただきました。

まず BMD 法の適用については、ベンチマークレスポンス（BMR）を非発がん影響では 5%、発がん影響では 1%を採用することに合意いただいております。また、評価法として NOAEL/LOAEL 法を用いるのか、BMD 法を用いるのか、BMD 法を適用する場合のベンチマークレスポンスを何%にするかについて、「その根拠を含めて、食品健康影響評価の部分に項目を起こした上で丁寧に記載する」とされました。

飲料水汚染地域の一日摂取量の推定については、疫学調査で得られた飲料水濃度から総摂取量の換算についても御審議いただき、2 種類の方法により摂取量を試算し、いずれの試算結果についても評価書に記載するとされています。

まとめ及び今後の課題の部分については、いろいろ不確実な点がある中でどのようなメッセージを出せるのか、また、意味のあるメッセージとして丁寧に記載すべきという御指摘があり、その点については次回議論するとされております。

前回の部会での議論を踏まえて、食品健康影響評価の部分の修正がなされておりますので、事務局より説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは資料 1、評価書（案）の 134 ページ、食品健康影響評価をご覧ください。

ただいま座長から御説明がございましたように、前回の議論を踏まえまして食品健康影響評価のところを大幅に加筆・修正させていただいております。

まず、大きな修正点について御説明申し上げますと、136 ページの 22 行目から、4. 用量反応評価に（1）NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用という項目を起こして追記してございます。

また、前回は別資料でございました摂取量の換算について、144 ページ以降に食品健康影響評価の中に組み込んでおります。

また、154 ページ以降のまとめ及び今後の課題につきまして、先生方のコメントを踏まえて大幅に修正しております。

では、個別に、少し丁寧に御説明申し上げます。

134 ページに戻っていただきまして、まず冒頭からでございますが、134 ページの冒頭の部分と体内動態の部分につきましては、前回からの修正点はございません。

その下、32 行目からの 2. 毒性の部分につきましては、表現の適正化のための修正を若干しているところではございますが、135 ページの 29 行目以降、大幅に加筆してございます。加筆した内容といたしましては、用量反応評価に用いた知見が 15 報あるということ、前回の食品健康影響評価では用量反応評価のところに記載があったものについて、前のほうに移動したという修正をしているだけでございます。

続きまして 136 ページの 3. 曝露量でございますが、先ほど事務局から説明しましたように評価書（案）の前のほうにも追記させていただいておりますが、14 行目から、食品安全委員会の陰膳調査の結果の 95 パーセントイル値を追加してございます。「0.754 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と報告している」と記載させていただいております。

また、その後ろに「Mohri ら（1990）、Yamauchi ら（1992）及び Oguri ら（2012）の調査は対象者数が必ずしも十分ではなく、」とか、その後もう一カ所修正点がございまして、いずれも意味が通りやすくなるように記載の整理をしております。

22 行目からの 4. 用量反応評価でございますが、前回の審議の中で、なぜ BMD 法を使うのか、BMD 法を適用する場合のモデルの選択や BMR の選択について、項目を新たに起こした上で記載するよう指摘がありましたので、前回の部会の議論ですとか過去の部会の資料をもとに記載させていただいております。

まず 24 行目からでございますが、「①Point of departure (POD) 選択の手法」でございます。

この部分につきましては、第 6 回及び第 7 回汚染物質部会の資料と EFSA（2009）、EFSA の BMD 法の適用に関してのガイダンスを参考に記載させていただいております。

読み上げますと、「通常、食品中の化学物質のリスク評価においては、その物質が発がん性をもたない場合、定量的な疫学データが利用不可能な場合は動物実験から得られる NOAEL 又は LOAEL が TDI を算出する際の POD となり、種差の不確実性係数が適用される。また、その物質が示す遺伝毒性が、発がん性の主要な原因であることが明確でない場合も、同様に NOAEL 又は LOAEL から TDI を算出する手法が適用されることがある。一方、定量評価可能な疫学データが利用可能な場合は種差にかかる不確実性を考慮する必要はないが、疫学データに NOAEL/LOAEL 法を適用した場合には、用量区分のカットオフ値を客観的判断基準に基づき設定することが困難であること、用量区分ごとの対象者数の多寡によることの数値の信頼性への問題があること、リスク比の大きさによらず LOAEL が設定されること、複数の研究を統合してメタ分析を行うと検出力が増して LOAEL がより低く算定されるように、複数の研究を統合するか否かによって LOAEL が変化すること等の問題点がある。こういった中で、近年、疫学データを用いた用量反応評価においても BMD 法が POD を定義する方法として採用されるようになってきた。EFSA（2009a）は、BMD 法は食品中のすべての化学物質に適用できるが、特に

NOAEL が得られず LOAEL しか得られないような場合や、発がん物質の曝露マージンや疫学的データの量・反応評価などで POD が必要とされる場合などで BMD 法を採用することを勧めている。しかしながら、BMD 法においても、前提となるモデルの選択基準が明確ではなく、利用するモデルに大きく依存する場合があること、交絡因子の調整が容易でないといった問題点がある。

本専門調査会において本評価における BMD 法の適用について検討した結果、・解析に使うことのできる文献が限定的である、・同一のデータにあてはまる複数のモデルの間で、BMCL の値の差が大きい、・EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) を用いた分析では交絡を調整することができないといった問題点がある一方で、・サンプルサイズが小さい場合やデータのばらつきが大きい場合には、信頼限界の幅が広くなり BMDL はより低い値となる、・調査が行われた用量設定に限定されることがない、・用量－反応カーブの形を考慮に入れることができるといった NOAEL/LOAEL 法の弱点を補う方法として有効である点が確認された。したがって、ヒ素の食品健康影響評価においては、問題点を考慮に入れた上で、NOAEL/LOAEL 法を補うために BMD 法も活用し、BMCL を選出することとした」とまとめてございます。

27 行目以降の「②BMD 法の適用」につきましては、前回お示ししました川村専門参考人の資料を参考に、ほぼそのままの形で記載させていただいておりますので、説明は省略させていただきます。

ただ、前回の部会での決定事項、BMR を何%にするかについても追加させていただいております、138 ページの 13 行目から「したがって、本評価における BMR を、発がん影響については 1%、皮膚病変についてはがんほど致死的ではないことから 5%、生殖・発生については飲料水を介したヒ素曝露でみられた乳幼児死亡及び胎児死亡はヒ素曝露以外の要因により生ずる可能性を考慮して 5%と判断した」とまとめております。

続いて、「b. モデルの選択」でございますが、この部分につきましては前回の資料に記載しているものと同じ内容を記載しておりますので、説明は省略させていただきます。

ただ、表 14 と 15 に、実際 BMD 法に用いた各疫学知見のデータを追加しております。続きまして 140 ページ、「(2) 非発がん影響」の部分でございます。

たくさん削除している箇所がございますが、例えば 9 行目から 13 行目につきましては、先ほど御説明申し上げました 135 ページから 136 ページの毒性の部分に移動しているだけでございますし、16 行目から 26 行目につきましても、137 ページから 138 ページの BMD 法のところに記載を移しているだけでございます。

その他、28 行目以降、修正箇所がございますが、前回の汚染物質部会の議論の中で、非発がん影響の BMR が 5%と限定されましたので、BMR 0.5%と 1%の数値は削除しております。

また、141 ページの「(3) 発がん影響」におきましても、前のほうに記載を移した部分については削除させていただいておりますし、今の非発がん影響と同様に BMR の 1%

以外の、発がん影響の場合は BMR を 1% とするとされておりますので、それ以外の 5% ですとか 0.5% の数値については削除させていただいております。

142 ページから 143 ページにかけての表でございます。前回の部会の資料でお示したものとほぼ同じものでございますが、修正箇所といたしましては、BMCL の 0.5 と 1% の数値を削除したことと、BMD モデルの欄を適切な表現に修正しております。

続きまして 144 ページ、「(4) 飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定」でございます。

この項目については先ほど申し上げたように、前回、別資料となっていたものをここに組み込んで、適宜記載の整備を行っているところでございます。

この中で大きな追加といえますか、修正をしたところでございますが、147 ページをご覧ください。25 行目から非発がん影響についての BMDL の算定値が記載されており、発がん影響の BMDL 及び NOAEL/LOAEL の算定値が 32 行目から記載されているのですが、その下の 36 行目以降におきまして、飲料水濃度からの摂取量推定結果の妥当性についての記載を追加してございます。

読み上げますと、「ただし、上記の NOAEL、LOAEL 及び BMDL の値は、上述のようにデータの不足や多くの仮定をおいた上で行った総摂取量推定の結果から算定したものである。また、コメのみのデータから計算を行っている事例もあり、全体的に摂取量が過小に評価されている可能性もある。さらに、皮膚病変の結果において一日総摂取量に占める飲料水の寄与が 5 割を下回るものも多く、飲料水濃度と量反応関係がみられているとする各種疫学調査で飲料水の寄与が高いことを前提としていることを踏まえると、本算定結果は汚染地域における曝露の実態と乖離している可能性も示唆される」と追加しております。

そこから続く表 18 から 22 でございます。表 18 については摂取量の推定の際に用いたデータでございますが、若干の記載の整備をしております。また、150 ページの表 19 から 22 につきましては「NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ」と題しておりますが、各疫学調査の飲料水濃度から推定総摂取量を算定するとどうなのかをまとめたものでございます。この表につきましては前回の資料でも同じような、前回は縦長の資料でお示しており、非発がん影響のところに BMDL₁ や BMDL_{0.5} の数値が入っていたりとか、発がん影響のところでは BMDL_{0.5} や BMDL₅ の数値が入っておりましたので、それらの情報を削除した形でまとめているものでございます。

最後に、154 ページの「5. まとめ及び今後の課題」でございます。

この部分につきましては、まず前半部分に非発がん影響のまとめと発がん影響のまとめを記載しておりますが、非発がん影響のところは簡潔に記載され過ぎているという御指摘を受けましたので、2 行目以降、記載を追加しております。

「無機ヒ素曝露により、非発がん影響として、飲料水がヒ素で汚染された地域における疫学調査では皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が飲料水中無機ヒ素濃度依存的

に認められている。これらの影響のうち、最も低い濃度で影響がみられたのは皮膚病変であり、LOAELは7.6~124.5 µg/L、BMCL₀₅は19.5~54.1 µg/Lであった」と修正させていただいております。

それ以降の発がんのメカニズムや閾値の有無についてのところですが、専門委員からの御指摘を踏まえて若干の修正をさせていただいております。

また、28行目以降でございますが、前回の資料では日本人における摂取量の数値ですとか実際に今回試算をしたNOAEL、LOAEL、BMDLの数値が記載されておりませんで、前回の部会で「どんなことを言っているのかわからない」というような御指摘がございましたので、それらの数値を記載しております。

読み上げますと「我が国では、事故や汚染による過剰な曝露ではなく、通常の生活を送っている場合において、陰膳調査による日本人の推定無機ヒ素摂取量は、複数の調査による平均値は0.130~0.674 µg/kg 体重/日、食品安全委員会（2013）——0が1つ多いですね——では平均値0.315 µg/kg 体重/日、95パーセンタイル値0.754 µg/kg 体重/日とのデータがある。他方、この数値と本評価において算定したNOAEL（又はLOAEL）あるいはBMDLの値（皮膚病変（LOAEL 4.3~5.2 µg/kg 体重/日、BMDL₀₅ 4.0~4.2 µg/kg 体重/日）、神経系（IQ）（NOAEL 3.0~4.1 µg/kg 体重/日）、生殖・発生（NOAEL 8.8~11.0 µg/kg 体重/日）、肺癌（NOAEL 4.1~4.9 µg/kg 体重/日）及び膀胱癌（NOAEL 5.0~12.1 µg/kg 体重/日、BMDL₀₁ 9.7~13.5 µg/kg 体重/日））の数値にはそれぞれに不確実性があるものの、両者の比は大きいものではない。ただし、日本人における高曝露集団の一部では今回算定したNOAELやBMDLを超える無機ヒ素を摂取している可能性がある」と記載させていただいております。

また、その後ろには、「我が国では通常の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。」という文が記載されていたところでございますが、前回御紹介いたしました国立がん研究センターのデータがあるので、「明らかな証拠は示されていない」と言うのは難しいのではないかと御意見をいただきましたので、今の案ではこの部分は削除させていただいております。

その下の3行目から、先生方に追加をいただいた部分でございます。

読み上げますが、「しかしながら、NOAELやBMDLの算定においては、飲料水からの曝露が高い場合においても表19~22で示すように食物由来の曝露の寄与が比較的大きい事例が散見されることから、飲料水濃度から摂取量への換算に大きな不確実性を含んでいる可能性がある。また、実際の曝露量が不明な飲料水中濃度を使用したヒ素摂取量推定の妥当性とそれらに基づく用量反応性評価の結果を飲料水からの寄与がほとんどない我が国のヒ素曝露状況の評価に使用する妥当性を考慮すると、NOAEL又はBMDLを算定してTDIやユニットリスクを判定する詳細なリスク評価を食品健康影響評価として実施するには解明しなければならない課題は多い。さらに、用量反応評価の根拠知見の対象である汚染地域と我が国の食生活、環境、衛生状態、医療体制及びライフスタイルの違いに伴

う様々な要因による影響が、無機ヒ素曝露による健康影響の発現の違いに関連している可能性もあり、NOAEL 及び BMDL の算定に用いられた疫学研究が行われた地域の曝露状況は我が国の現状と異なっている可能性が示唆される。また、無機ヒ素曝露でみられる健康影響に対する喫煙や他の化合物の寄与については不明な点も多い。

発がんメカニズムなど有害性評価に必要な知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、リスク評価結果には現時点の科学的知見では解明できないデータと現実との間の乖離を生む要因がまだ多く含まれていると考えるべきである。また、有害性評価結果と現在の我が国の状況との間が食い違う場合には、現実の状況を踏まえることが必要である」という文を追記させていただいております。

その後の「したがって、」以降は前回と変更はございませんで、今後どのようなデータが必要なのか記載させていただいております。

以上が食品健康影響評価の前回からの修正点でございます。

○圓藤座長 食品健康影響評価、一番重要なところでありますので、本日このところを丁寧に御議論いただきたいと思っております。

この部分は 20 ページ以上にもなりますので、少しずつ区切って御議論いただければと思います。

まず、冒頭の 134 ページから 136 ページの曝露量の部分について御意見いただければと思いますが、いかがでしょうか。特にございませんでしょうか。

では、後ほどお気づきになられましたらその点もお願いいたします。

続きまして、「4. 用量反応評価」の部分についてであります。BMD 法の適用について、過去の汚染物質部会での審議を踏まえて丁寧に記載させていただいております。この BMD 法の適用につきましては、川村専門参考人から資料が出されておりますので、まず川村先生から資料の御説明をしていただいた上で、他の先生方の御意見を伺いたいと思います。

川村先生、資料の御説明をお願いいたします。

○川村専門参考人 資料2を用意させていただきましたので、説明させていただきます。

2011年にこの部会で、ヒ素の評価における BMD 法の適用に関するワーキンググループを設置させていただいて、BMD 法についていろいろ議論してきたのですが、それ以降も折に触れて、この BMD 法の本質あるいは適用についていろいろ考えてまいりました。

これから 2 点、所感を述べたいと思っておりますが、1 つは BMR について、もう一つは BMDL についてです。

BMR につきましては、いろいろ文献を見ても 0.5 とか 1.0、1.5、2、5、10 といった値が用いられていますが、本文にも書き込んでいただいておりますが、どの値を採用するかについては 2 つの視点があるかと思っております。1 つは、社会としてどこまで寛容するかという問題、もう一つは技術的な問題で、どこまで検出可能であるかということであろうかと思っております。

社会としての寛容については、やはり食品安全委員会としては非常に重要かと思えます。がんの発生であれば、集団レベルで 1%増加するだけでも大きな問題であろうかと思えます。ただ、人では曝露ゼロが設定できないことと、低用量曝露領域では他の要因の影響のためにもともと変動があることから、1%の増加が必ずしも意味を持つレベルにならないというか、意味を持つレベルを示すかどうか、あるいはそこに設定できるのかといった問題があるかと思えます。

5%ぐらいであれば、感覚的ですがグラフ上も認知できるかとは思いますが、小さい値というのは、論理的には設定できるのですが、fluctuation がある中で実際の意味を持つ値になるかどうか、ちょっと疑問が残っています。いずれにしても、これは設定の問題ですので、何%増加を来すレベルということをしちんと明示した上で、そのつもりで解釈、適用することが重要かと思えます。

それから BMDL についてですが、従来カテゴリ法といいますか、NOAEL/LOAEL 法が症例数の影響をストレートに受けることから、このまま人の疫学研究を用いて基準値を設けることには大きな疑義があるということで、BMD 法の利用を考えてきたわけです。国際機関の評価でも我が国でもそうですが、ここで基準となる BMD において、信頼区間の下限值である BMDL が使われようとしているわけです。せっかくモデルを用いて回帰して、全体としてもっともらしい量-反応関係である BMD の図をかいているわけですが、ここでまたせっかく排除した症例数の影響を受けてしまう BMDL が前面に立つことが、ちょっと問題があるかと思っています。

資料 2 の 2 枚目と 3 枚目をご覧ください。

2 番目の図は「LOAEL 法」と書いてありますが、これは自験例で一つの試算をしたにすぎません。必ずしも毒性物質ではなくて、血圧と働き盛りの突然死の関連を見たものなのですが、量-反応関係は明白にあるわけです。ここに 120~140 という収縮血圧でリスクが 1.1 倍余りになって、しかし信頼区間が広いので有意ではない、だからこの場合、有意な基準、LOAEL 法でやるならば 2.1 のリスク比を持つ 140~160 の水準から上がっているということで、赤線の所で仕切られるわけですが、仮にこの対象者数が 100 倍になったとすると信頼区間が 1 桁減りますので、そうやって図をかいてみると、これは信頼区間が違うだけですが、120~140 の水準でも既に有意になるので基準値が左に動くということで、NOAEL/LOAEL 法では症例数が蓄積したり、あるいはメタ解析をやった大きなデータサイズになると、より信頼区間が小さくなって左に動くということを示したものです。

3 枚目のグラフ、「BMD 法」と書いたものですが、これはその反対に、全体で量-反応関係をモデルに従ってかかせるわけですが、当然のことながら信頼区間というものが設定されます。BMD のグラフの両側に BMDL と BMDH を示すグラフが添えられるわけですが、これは症例数が多くなると信頼区間が小さくなるので、BMDL の値はデータの蓄積とともに右側にシフトするというので、閾値が上がってくる。NOAEL/LOAEL 法と

は全く逆の動きをすることになります。これが安全サイドに立つことができるという一つの根拠にもなっています。

ですが、**BMDL** と **BMDH** という信頼区間は最尤値である真ん中の線の確からしさを示している指標であって、**BMDL** と **BMDH** のこの幅が狭ければ真ん中にかいた **BMD** のラインがより確かであって、広ければ不確か、そういう指標になります。ですので、**BMDL** とか **BMDH** というのは補助的な情報であって、この値は代表値になるものではない、単体で用いるものでもないと言えます。すなわち **L** とか **H** の値は添え字に相当するもので、通常は本来の最尤値を点推定で 1 個出して、その確かさを示すために範囲を添えるということになります。

4 枚目の図を見ていただきますと、先ほどと同じグラフですが、そういう範囲でかいてみたものです。信頼区間は推定の確かさを示す補助指標である、すなわち **P** 値と同義、表裏な関係にあって、推定値を操作するために用いるものではないということです。

BMD はせっかく症例数に依存しないようにできるのに、また持ってきて症例数に依存させてしまうというのも、ちょっと違和感があるところであります。

5 枚目の図、「**D50**」というのを示しております。実際にそういうものはないかなと思って探してみたら、この半数が反応する値、これは放射線ですが、**D50** で実際にそのように信頼区間を示すもの、最尤値と信頼区間、添え字で信頼区間を示すといった標記の仕方をしたものもありました。

こういうことで、**BMDL** を **BMD** から切り離して単独で基準値として使用することに対しては、疫学的な観点から非常に強い違和感を覚えます。

といいましても、やはり **BMD** で得られた値は不確かなものであって、基準値として示すものは安全サイドに立って伝える必要もありますので、**BMD** を示した上で、その範囲として **BMDL** とできれば **BMDH** も併記して、こういう範囲の確かさのものなのだというを示しながら、実際の基準値としては **lower bound** をとっていくことが現実的なのかなと思いました。

したがって、結果から言うと表現の仕方の問題になるわけですが、数字がひとり歩きするとどうであったかがわからなくなってくるので、途中のプロセスとしてはきちんと基準を出すべきではないかと思っています。

参考までに、6 枚目のグラフですが、これまた高血圧の基準値、これは今、世界中で使われている高血圧の分類のもとになったデータの 1 つですが、**Multiple Risk Factor Intervention Trial** という 35 万人くらいを長期に追跡してイベントの発生を見たものです。

右側の上下のグラフ、上が収縮血圧、下が拡張血圧です。その中の折れ線だけ見ていただければ結構ですが、折れ線の一番左端、114 までが **reference value** で、**Relative Risk** としては 1.0 のところです。これが 115 になりますと 1.18 で、もう 10%を超えていて、ちょっと上がっているのは目につきますが、その右が 1.05 なのですが、(血圧) 120 以

上。ほとんど（増加が）見えません。125 以上で 1.29 という相対危険度を持っておりまして、この辺から上がっているということで、基準値として 120 までを至適値としている。

こういうことになっていて、これは世界中で使われているわけですが、このときは、何も個々のカテゴリーごとに有意性の検討はしておりませんし、ベンチマークドースも書いているわけではなくて、どのようにやっているかという、見た感じで決められているようなものであります。ですので、臨床の世界でもこういうことはやっているのだが、ベンチマークドースという概念は必ずしも持ち込んでおらず、最尤値、本来はこれにベンチマークドースを描こうと思えば描けて、かつそれに信頼区間をつけられるだろうと思うのですが、実際にそういう操作はされず、実際の観測値の全体を通したコンセンサスで基準値が決められているところがあります。

そういうことで我々としては、この **BMDL** というのは国際的な評価機関においてもよく用いられていますし、それとの関連もあって否定するものではありませんが、由来がわからなくなって数字だけがひとり歩きすることがないような表現をすることが必要ですし、将来、データの蓄積によってそういうものが動いてくることも十分考慮しなければならないと思います。

現実問題として、先ほどの **BMR 1%**と **BMDL** という低いほうの数値を両方採用すると、かなり低い値になるのかなとも感じられますが、場合によっては、この **BMDL** というのはモデルから計算された値なものですから、現実に存在しない数値になることも理論上はあり得るということです。

そういうことで、ヒトを対象とした研究には種々の不確実性がありますし、また、今回、ヒ素の場合は水と食物の問題など他にも不確実な要素がいっぱいありますので、高い見地から総合的に判断することは必要ですが、**BMD** をこれから中心に据える場合において、いろいろ考慮しなければならない疫学的な視点についてコメントを述べさせていただきました。

○圓藤座長 ありがとうございます。川村先生からの御意見も含めて **NOAEL/LOAEL** 法、**BMD** 法の適用の部分について御説明いただきました。

BMD 法の適用に関しまして、先生方の御意見を伺いたいのですが。

特に詳しい広瀬先生、長谷川先生、村田先生、御発言いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 川村先生、詳しい説明をどうもありがとうございました。

特に補強するほどの説明はなくて、私のほうはどちらかというと疫学ではなくて動物実験のデータでやっていますので、そういう考え方というか、考え方はもともと同じです。ただ、例数が多いか少ないかで **BMD** の値自体の信頼性が大きく違う。動物実験の場合はもともと例数が少ないので、不確実性もヒトよりさらに多いので、**BMDL** を安全側にとってやるのが基本になっているというのが、自動的に今は疫学的に使われているように

感じられるのを、それはそうではないという注意喚起というか、本来的な BMD の説明ということで、川村先生の値はいいのではないかと思います。

本当に例数が多くて信頼性が上がっていけば、やはり BMDL よりも BMD のほうが多分、実態に沿っていくだろう。ただ、その不確実性の大きさをどのくらい見積もって L を採用するか D を採用するか、それはそのときのケースによってでいいのではないかとということでは、賛成できると思います。

ただ、1 点だけ、3 枚目の図で BMDL ではデータが蓄積すると閾値が上がるというところですが、これは多分、例数が増えると確かに NOAEL、LOAEL も下がっていくのですが、例数が増えると今度は検出限界が下がるので、BMD は BMDR を下げて見るので、要するに、単純にこうではないなということ、意見としてつけ加えさせていただきます。○長谷川専門委員 私も動物実験のほうから入りまして、動物実験での話ですが、BMD の L というのは、いわゆる経験的に NOAEL とほぼ一致するということから来るもので、ただ、NOAEL というのはあくまでも、ヒトの場合と違って動物実験でドーズ設定をした、その中のどれかということになるのですよね。そうすると、ドーズ設定によってもものすごくデータの出方が変わってしまいますので、用量依存性を考慮するには BMD の方法を用いたほうが的確なデータが得られるということで、特に EPA などそれを今、採用しているということで、今いろいろお話を伺いまして、やはり疫学調査との違いというか、データの質の違いを勉強させていただきました。

どうもありがとうございました。

○圓藤座長 村田先生は。

○村田専門委員 いえ、特に。

○圓藤座長 ありがとうございました。

今回の場合は、疫学データにつきまして用いるという、使い方につきまして、特に御意見ございませんでしょうか。この表記の仕方でもよろしいでしょうか。

それでは、私、少しもとへ戻らせていただいてもよろしいですか。

少し気になるところがありましたので戻らせていただきたいと思うのですが、134 ページの終わりから 135 ページにかけて「がんについては、ヒ素で汚染された地域における飲料水を介した曝露に関する疫学調査で皮膚癌、肺癌及び膀胱癌において用量依存性が認められる」ここまではいいと思うのですが、「また、最近、FFQ により推定されたヒ素摂取量と日本人男性における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」という箇所でございます。

これは、もとへ戻りまして 54 ページ、Sawada らの論文のことを指していると思われるのですが、この Sawada らの論文は今年出たものでして、9 万 378 名という非常に大集団での調査でございます。この結果をよくよく見ますと、12 行目「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」と。統計学的に有意に達しない場合は「量反応関係が認

められた」という言い方はちょっとまずいので、「量反応傾向があった」ぐらいでとどめておきたいと思いますが、それが今度喫煙で 2 つに分けまして、21 行目「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。同様に、無機ヒ素摂取量と喫煙にも相互作用がみられた」「相互作用」という言い方も、疫学的にはちょっと妥当か検討したい言葉だと思います。

それから逆に、非喫煙者はどこでしたかね。18 行目ですか。「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。第 1 四分位に対する第 4 四分位の HR は 0.49 であった」と。一応 95%CI が 0.27~0.86。

それらをまとめまして、31 行目から「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」とまとめております。

この論文をどう評価するかということが非常に重要であろうと思っております。

ヒ素と肺癌の関係については、大量曝露であれば当然であります。通常の食生活レベルで果たして妥当なのかということ、また、喫煙との相乗作用、相加作用があるのか否かについて十分な知見がない。また、動物実験でもそのようなものがない。それから、非喫煙者においてヒ素摂取量が多い人ほど肺癌が少ないという、これまた逆転している報告でありまして、他の論文がないということと動物実験でそのような証拠もないということで、喫煙で分けることが果たして妥当だったのか、偶然の産物でないかという気がしております。14 行目あたりにあるように全集団で量反応傾向があった程度で、明らかな証拠があると言うには至っていないのではないかと思いますので、私は、135 ページの記載の仕方として、2 行目の終わりから、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、非喫煙者では負の相関が認められたという事実を記載するにとどめておいてはいかかと思っておりますが、先生方の御意見をいただきたいと思っております。

疫学の場合、細かく分ければどこかに有意に出てくることはあり得ますので、ポジティブに出たりネガティブに出たりすることはありますので、あまり細かく分けずとかえって解釈を誤るおそれがあるということで、全体で見ていく。そしてなおかつ細かく見ても同じであるという傾向がある場合、採用していくという評価をしておるのですが、先生方の御意見を。

○川村専門参考人 今の座長のお考えに賛成ですが、喫煙者と非喫煙者で全く方向が反対である。これは相互作用と書いてありますが、英語で **interaction**、日本語では交互作用と言うことが多いですが、真反対を向くというのはやはり不自然で、程度の違いが出ることはよくあることですが、真反対を向くというのはよほど何か特別な、ケミカルなアクシ

ョンがない限りなかなか成立しにくい話だと思いますので、座長が言われたように、たくさん検定をやっていくとどこかに有意が出る、そういう多仮説検定の問題がここに出た可能性もありますし、生物学的にも説明されていないということであると、今の時点で強い根拠として採用するのは難しいと思います。

○吉永専門委員 恐らくまとめのところで持ち出すべきことは、この論文に関しては無機ヒ素との関係で、総ヒ素と負の関係がみられたという話はだいぶ違うのではないかという感じがいたします。多分この総ヒ素を使った場合は、どちらかというとならば海産物の摂取量との関係になってしまうので、少なくとも食品健康影響評価のまとめのところに持つてくるのは、無機ヒ素に限った知見にすべきかと私は考えます。

○圓藤座長 無機ヒ素の場合は、高いのかな。

○吉永専門委員 無機ヒ素の場合は、たしか一貫して正の傾向が見られていて、ところどころ有意になるという感じではないかと思います。総ヒ素についても、やってみるとところどころ負の関係が見えているというお話なので。

○圓藤座長 54 ページの 24 行目のところですか。

○吉永専門委員 これが女性を喫煙歴があるとないで分けた場合の話で、18 行目はあくまでも総ヒ素のお話。

○圓藤座長 ですから 21 行目のところは総ヒ素で、23 行目のところで無機ヒ素摂取量と喫煙の交互作用がみられた、HR が 1.38 というところですか。

論文を見たほうがいいかな。

○佐藤係長 グリーンのフラットファイルの一番最後に Sawada らの論文が入っております。

○圓藤座長 54 ページの表記の仕方は、これでよろしいですか。

そうしますと、今の 135 ページの表記ですが、これだけで用量反応関係を認めたという言い方はきついのではないかということで、ここでは「用量反応傾向が認められた」という評価の仕方をしているのですが、このままでいいという御意見でしょうか。

○吉永専門委員 ですから、まず無機ヒ素摂取量と特定したほうがいいのではないかとということと、それから、必ずしも男性の喫煙者だけではなくて女性の非喫煙者、Never smoker でもそういう傾向がみられているわけなので、余り男性とか女性とか特定しないで「無機ヒ素の摂取量との間に正の傾向が見られた」ぐらいに、そして、ただ「煙草の喫煙状況によってもちょっと違うから」みたいな感じの表現にされてはとは思いますが。

○圓藤座長 特に重要なのが、この論文の 78 ページの Table. 7 ですね。

Table. 7 の下半分、無機ヒ素曝露、Never smoker、Ever smoker、Past、Current の 4 つを Lowest、Middle、Highest と 3 群に分けて、Men と Women と分けているわけですが、Lowest を 1 にして Middle、Highest を見ていきますと、1 を挟んでいるのが大半で、ところどころ 1 を挟まないで出ておりまして、Never smoker の女性の Highest が 1.57 で有意に高い。そして *P*trend として傾向がある。Ever smoker に関しては、男性の

Highest で 1.36 と高い。あとは 1 を挟んでいる。Past に関しては、Middle で逆に 0.56 と低い。だが Highest になると 1 を挟んでいる。Current では Highest が 1.38 と 1 を挟まずに高い。女性の場合はすべて 1 を挟んでいる。Highest の中では幾つかの群で高いものがある、それから *P*trend で見ても少し 0.05 以下の部分が出てきておるということで、全体として用量反応の傾向を認めたという捉え方でいいのではないかという御意見でございますが、それでよろしいですか。

○川村専門参考人 Table. 5 と 6 に無機の量反応の関係が出ていますので、細分化すると動きがばらばらになって全体としての読みができないということで、Table. 5、6、男女だけ分けた無機に対する影響をまとめて掲載するということになるかと思えます。

○圓藤座長 そうですね。今、分けたのをまとめたものが、Table. 5 の Lung のところを見ていただいたらいいのですが、Multivariate HR が Lowest 1 に対して 1.15、1.19、1.28。これは *P*trend が 0.05 と若干あるように感じますが、女性の場合 1、1.18、1.28、1.37、こちらのほうはすべて 1 を挟んでいる、*P*trend も 0.08 とかなり大きな値になっております。それら全体をどのように読むか、どのように評価するかという御議論ですが。

○川村専門参考人 肺癌の場合、圧倒的に煙草の影響が大きいので、一応スモーキングステータスは調整したことはなっていますが、大まかに Never、Ever、Current の調整であって、喫煙の本数だとか喫煙年数等を精緻に入れることは困難だと思いますので、それは影響の非常に大きい因子がどのくらい紛れ込んでいるかが評価し切れないということもあって、他の裏づけがないから「明らかに関係がある」という断定は避けて、ただし、これは無視できない所見ですので「そういう傾向は認められている」と。ただし、喫煙の潜在的な影響については未知の部分があるという認識になるかと思えます。

○長谷川専門委員 もう 15 年くらい前なので申しわけないのですが、別の評価のときに喫煙による肺癌のリスクがどのくらいあるのかと。その当時 12 倍とか 14 倍とか言われていたのですが、現在どういう評価になっているのか。もし情報があれば入れておいたらいいかと思います、いかがでしょうか。

○川村専門参考人 喫煙の肺癌に対する影響は、JPHC という同じコホートの研究でも、喫煙全体を総じて 4.5 倍です。それは日本の厚生労働省のコホート研究、それから文部科学省のがんコホート研究、それから平山先生という日本の疫学研究の初期のころの方ですが、その研究でもすべて 4.5。男性に関しては 4.5 倍でほぼ固まっています。

○圓藤座長 重要な示唆をいただいたわけですね。用量反応傾向はあるようですが、喫煙、一応調整はしているわけですが、喫煙による肺癌のリスクが 4.5 倍であれば、そういう数字から比べて小さな値ですので、喫煙以外の交絡因子もいろいろ混ざった上での傾向かなと思います。

どのような記載にするのが妥当でしょうかね。私の表現の仕方ではかえって誤解を招くので撤回いたしますが。

○佐藤委員 私はこのままでいいのではないかと思います。というのは、これは多分、こ

の評価の中で一番のキーになる部分ではないことが 1 つ。それから、今まで議論されたように喫煙の影響が多分補正し切れていないのだろうということで、54 ページには 32 行目からリスク比の話とか喫煙の影響を調整し切れていないとか、いろいろ書いてあるわけですね。ただ、食品健康影響評価においてあまり詳しく書くわけにはいかないの、喫煙者においてはこういうことがみられたのだというのはこの論文にも書いてあるし、数は少なくなってしまうが P 値としては一番小さい値が出ているから、そこだけ書いてあと喫煙が書いてあれば、多分読む人が読めば喫煙の影響が補正し切れていないのだろうなといったこと、あるいは喫煙との何らかの *interaction* があるのだろうなということは読めるだろうと思うのですよ。

そういう意味においては、これはこのままでもいいように思うのですが。

それから、吉永先生が指摘された無機ヒ素というのは、このパラグラフを読むと無機ヒ素の話が書いてあるということは多分わかるので、「ヒ素摂取量」に「無機」を入れるか入れないかはどちらでもいいように思います。

○遠山専門委員 吉永先生が指摘された無機ヒ素に限定するというのは、私はちゃんと明記しておいたほうがいいと思います。

○圓藤座長 それでしたら、135 ページの 2 行目「**FFQ** により推定された無機ヒ素摂取量と」として、残りの部分は日本語の問題はありますがこの意味のまま、「おける」が 2 回出てきますので少し修文したいと思っておりますが、この内容で残しておくということでもよろしいですか。

○川村専門参考人 喫煙、非喫煙には触れなくてもいいというか、男女とも喫煙、非喫煙を分けないと傾向がありますので。ただ、詳しく見ていくと喫煙者と非喫煙者、男女で全然動きがばらばらになってしまうので喫煙との関連が背景にあることが示唆されるのですが、*over-all* で見ると男女とも傾向性はあるということで、喫煙者だけを出すというよりは、喫煙、非喫煙を区別しないで書いたほうがいいかもしれないと思います。

○圓藤座長 そうしますと「無機ヒ素摂取量と日本人における肺癌のリスク」そういう修文でもよろしいですか。喫煙等のことをどこかで触れておく必要はありませんか。なくてよろしいですか。

もう一度確認いたしますが、「**FFQ** により推定された無機ヒ素摂取量と日本人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」となりますが、妥当ですか。

○佐藤委員 やはり私は、この Sawada らの論文は多分、喫煙者においてヒ素の摂取量が多い人のほうがリスク比が上がっていたというところがポイントだろうと思うのですよ。それは、ヒ素だけではなくて喫煙との何らかの *interaction* が多分大事なのだろうなということで、低濃度曝露におけるいろいろなものの中では、やはりこういうことは起こり得るだろうと考えられますので、ここはやはり——確かに川村先生がおっしゃるように全体で見てもそういう傾向はあるわけですが、一応統計学的に有意に出ているのはこちらの、

日本人男性の **Current smoker** の中での用量反応関係が **P** 値で見れば一番低いわけだし、有意であるという意味では、これを挙げておいたほうが多分いいのだろうと思うのですが。

○川村専門参考人 ただ、引っかかるのが論文の **Table. 7** で、喫煙、非喫煙、男性、女性でそれぞれ向きが反対になってしまうことで、男女とも似たような傾向だったらいのですが、男性では喫煙者が、女性では非喫煙者がポジティブな関係になっている。動きに一貫性がないところがあるので、もし書くとしたら全体でポジティブな関係が示唆されたことと、ただし、喫煙状態によってかなり動きが異なる、喫煙の潜在的な交絡があり得るといったことで、一部分だけ書くとしどうしても反対も書かなければいけなくなりはないかという危惧がある。

ただ、一番悪いところだけを選択的に取り上げるという方針であれば、それはそれで納得はできますが、細かく書き出すと 4 パターン全部書かなければいけないような気がします。

○佐藤委員 確かにおっしゃるようなこともあるかと思うのですが、やはり女性の場合、かなり数少ないですよ。だから **by chance** というか、かなりそういうものはあり得るだろうと思うし、**Sawada** らの論文は最近の論文なので、多分、評価書をつくる中で一番最後に入れたもので、54 ページあたりにはかなり詳しく書いてありますが、先ほど申し上げたように健康影響評価をする中でキーになるところではないので、場合によってはここでは書かなくてもいいかもしれないとも思うのですが。

川村先生がおっしゃるように、多分正確に書くとすると細かく書かなければいけない。それは 54 ページにちゃんと書いてあって、ここでまとめを書いていく中で一部だけ取り上げるのはまずいというのも、先生おっしゃるようなこともあり得るかもしれないので、座長どうでしょう、ここはすっぱりやめてしまうという考え方もあるだろうと思いますが。

○圓藤座長 重要なポイントですので、他に御意見いただきたいと思いますが。

○遠山専門委員 やはり 9 万人を対象にした **prospective** な疫学研究のデータで、全くこれを無視してしまうのはちょっとまずいのではないかと思います。

かつ肺癌ということで、皮膚病変を中心に、非発がんの影響を中心に今まで見ていたのとは必ずしも同じエンドポイントではないのですが、でも、やはりこれはこれで人における重要な疫学研究だと思うので、残しておくべきだと私は思います。

○圓藤座長 もう一度論文を見させていただきたいと思いますが、論文の **Table. 5** と **Table. 6** の **Lung** を見ていただきたいと思います。

これは無機ヒ素曝露の **Lowest**、**Second**、**Third**、**Highest**、4 群に分けて **Lung** を見ておまして、**Multivariate HR** が **Lowest** 1 に対して男性の場合は 1.15、1.19 とどちらも 1 を挟んでおりますが、**Highest** で 1.28、1.00~1.62 の信頼区間であって、**Ptrend** が 0.05 とぎりぎりのところ。女性の場合は **Table. 6** で、**Lung** を見ますと **Lowest** が 1.00 に対して 1.18、1.29、1.37 といずれも 1 を挟んでおり、**Ptrend** が 0.08 と大きな値になっているということで、絞るとすれば男性に絞ってもいいのかなと。

その中で、細かく 4 つに分けたのが Table. 7 であって、無機ヒ素曝露の男性、女性を Non smoker と Ever smoker と Past と Current に分けて、Current smoker に関して特に男性の 1.00、1.20、1.38、*P*trend で 0.01 ということで、男性の場合ぎりぎり *P*trend 0.05。そして 4 群に分けた中で Current smoker の *P*trend が 0.01 と見れば、佐藤先生がおっしゃるような形もあり得るのかなということ、女性の場合、あまり傾向がない。男性のほうが smoker は多いですので、女性の場合は評価しづらいところもあろうかと思いますが、傾向はそんなに強くない。ですから、比較的ポジティブに出ているのは男性の Current smoker であるということで、佐藤委員のおっしゃる形で残させてもらうということではいかがでしょうか。

すみません、私が問題提起しまして紛糾させました。

「FFQ により推定された無機ヒ素摂取量と日本人男性における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」という形でまとめさせてもらってよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○圓藤座長 すみません、私が混乱を招きましたが、それではよろしくお願いいたします。

それでは、体内動態、毒性並びに曝露量、用量反応評価については終了させていただいて、次に移らせていただきます。

続きまして、非発がん影響と発がん影響の部分ですが、NOAEL/LOAEL、BMCL の計算結果をまとめています。前回の議論を踏まえて、BMD 法の結果については非発がん影響では BMCL₀₅ のみ、発がん影響については BMCL₀₁ となっております。この非発がん影響、発がん影響の部分について、御意見、御質問がございましたらお願いいたします。

○広瀬専門委員 多分このままでいいのかもしれませんが、先ほど川村先生の御指摘もありましたので、ちょっと見にくいかもしれませんが、BMD を一緒に追記しておいた方が BMCL の意味がはっきりしているのかなと思います。

○川村専門参考人 ありがとうございます。BMCL というのは、先ほど申しましたように BMC に付随して存在するというので、両方を書いていただくと信頼性の度合い、確かさの度合いもある程度読めるということで、煩雑になるかもしれませんが、消していた部分もあるので、BMC の 0.5 を書き加えていただくと評価の足しになるかと考えます。

○圓藤座長 それではよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○圓藤座長 それでは、追記していただくということで。

○遠山専門委員 細かいことですが、有効数字の桁数が 4 桁、5 桁になっているところがあるので、そこだけは、多分 3 桁ぐらいに統一しておいた方がいいと思います。

○圓藤座長 そんなに信頼性はありませんので、5 桁もありませんので、せいぜい 3 桁でお願いいたします。

他にございませんか。

それでは、続きまして「4. 飲料水汚染地域の一日無機ヒ素摂取量の推定」の部分について、御意見ございましたらお願いいたします。

換算につきましては前回までに吉永先生に御尽力いただきましたが、コメントいただけますでしょうか。

○吉永専門委員 特に追加のコメントはございません。

○圓藤座長 前回かなり議論いたしまして、それに基づいてつくっておりますのでよろしいかと思えます。

続きまして、「5. まとめ及び今後の課題」の部分です。

前回の部会以降、先生方からさまざまな御意見をいただきまして修正しておりますが、まとめの部分ですのでしっかり議論したいと思います。御意見いただきたいと思えます。

○遠山専門委員 論理が大分すっきりしてきてはいると思うのですが、まだちょっとわかりにくいところが幾つかあるので、意見を申し上げます。

154 ページの 38 行目「ただし、」となっているのですが、これは「ただし、」ではなくて「そのため」だったら私としては頭の中に文章がつながって入ってくるのですが、「ただし、」にしなくてはいけないのであれば議論していただく必要があるし、そうではなくて、「そのため」と直して構わなければそうしていただければと思えます。

○圓藤座長 よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○圓藤座長 私のほうから、その次の 39 行目「日本人における高曝露集団の一部では」とございますが、食品以外での高濃度曝露したものとか事故で摂取したものとかございますが、食事で高曝露集団という報告はございませんので、「日本人における一部の高曝露者では」という表記でいかがでしょうか。

遠山先生、よろしいですか。

○遠山専門委員 私の意見は接続詞のことです。接続詞が「そのため」でよろしければ、それで。

○圓藤座長 「そのため」は了承したいと思います。

その後、私が追加しての提起ですが、「日本人における一部の高曝露者では今回算定した NOAEL や BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある」と。集団としてそういうものが存在しているという報告はございませんので、修正させていただきたいと思えます。

○青木専門委員 「ただし、」というのは、たしか私が入れたような記憶があるので、今このことを前提としてなら、「そのため」ということでよろしいと思えます。

○圓藤座長 これは修文する中で、前後関係が移動してずれてしまったと思えますので。前のときは「ただし」のほうがよかったのではないかと思えます。

他に御意見ございますか。

○遠山専門委員 今と同じ 38 行目ですが、「それぞれに不確実性があるものの、両者の比は大きいものではない」という、両者の比、つまり **Margin of Exposure** ですよね。**Margin of Exposure** というリスク評価におけるちゃんとした概念があるので、それは大きいものではないと置き換えてはまずいのでしょうか。

○前田上席調整官 摂取量と **NOAEL** との比でしたら **Margin of Exposure** ですが、こちらは **NOAEL** または **LOAEL** あるいは **BMDL** なので、そこまで幅広くとって **Margin of Exposure** で括ってしまっているのかどうか、ちょっと迷ってございます。

○遠山専門委員 **Margin of Safety** とするかですが。

○圓藤座長 日本語にしたら、どうなりますかね。ありませんかね。

○遠山専門委員 日本語では、あれは何と言うのですか……。

○長谷川専門委員 私の理解では「**Margin of Exposure**」は通常アメリカで使っている言葉で、「**Margin of Safety**」はヨーロッパで使っている言葉なので、意味合いとしては同じだと理解しています。

○遠山専門委員 WHO の文章によると、専門家によって **Margin of Exposure** と **Margin of Safety** を別々の概念として考える場合もあるし、同一と考える場合もあって若干混乱するという記載が「**Environmental Health Criteria**」の glossary のところにあります。ですから、長谷川先生がおっしゃることもそのとおりだろうと思います。

○圓藤座長 とすると、逆に説明しないで使うとまた混乱を起こしますので、適切な、わかりやすい日本語か、代わりになる言葉はございませんか。

○広瀬専門委員 私がここに「両者」と入れたのは、本当はもう一回「曝露量と **NOAEL** または **BMDL** との比」と書いたほうが正確なのですが、ちょっとくどいので、しかも **MOE** とか **MOS** という言葉もわざと使わないで「両者」といたしました。

○圓藤座長 曝露量と **NOAEL**、**LOAEL** ですか。

○広瀬専門委員 文章が長いので、前のどれとどれを引いているか確かにわかりにくいので、もう一回書いたほうがいいのかもかもしれませんね。正確に言うのであれば「試算した曝露量と **NOAEL** または **BMDL** との比」だと思います。

○圓藤座長 ここは非常に重要なところですので。

曝露量というのを「推定無機ヒ素摂取量」とか、そういう言い方のほうがかえって……

○広瀬専門委員 もちろん、それでいいと思います。

○圓藤座長 ここは非常に重要なところですし、まとめのところですので、わかりやすく書いたほうがいいと思いますので「それぞれに不確実性があるものの、推定無機ヒ素摂取量と **NOAEL** あるいは **BMDL** との間の比は大きなものではない」という表現でよろしいですか。そのほうが誤解なく丁寧に伝わるかと思います。

○遠山専門委員 その部分は私、そのとおりで異論はないのですが、例えば「安全の幅」と書いてはまずいのですか。一般にわかりやすく言っているわけですから「安全域」とか「安全の幅」。「推定無機ヒ素摂取量と **NOAEL**、**LOAEL**、**BMDL** の比、すなわち」と

か「換言すれば」とか、学術的に少し曖昧な部分が出てくるかもしれませんが、ちょっと平たく、わかりやすく書くという意味で言っているわけですが「安全の幅はそれほど大きいものではない」

○青木専門委員 議論を混ぜ返すことになってしまったら申しわけありませんが、「大きい」という言葉にはある一つの価値観が入っているのですね。通常大きいか小さいかは、**Margin of Exposure** の場合にはある数を出して、それをどう判断しますかという議論のはずなのです。そうすると、「大きい」というのはある価値観が入っている言葉だから、私は実はこの「大きい」という言葉に若干抵抗があります。

ただ、この場で「大きい」とは何か、「大きい」ということはどういうことだという合意がとれれば、それはいいのではないかと思います。

○圓藤座長 「大きい」というのは、確かに先生がおっしゃるように価値観を含んでおりまして、また、「安全」という言葉も価値観を含んでおりまして、「安全」の使い方においてかなり研究者の間でも差があるかと思しますので、できたら使わないで、「推定無機ヒ素摂取量と **NOAEL** 及び **BMDL** との比は 1 桁程度である」ということですか。

○青木専門委員 私は、それがいいのではないかとということで提案しました。

○佐藤委員 このあたりは一番難しいところかと思うのですが、結局、かなり不確実性のある中でどのように考えていくかという話だと思うのですね。

最初の文章は「それらの値の差は」となっているのですが、何か私はこちらのほうがいような気がしているのですね。2 つの群の値を比べてみると差が大きくなかったというのは、これは数値が出ていて明らかだと思うのですよ。「比」にしてしまうと、どうしても我々の頭の中に **Margin of Exposure** が出てきてしまって、頭の中にはてなのランプがついてしまうような気がするので、むしろ素直にそれらの値の差、それらを細かく言うかどうかは別として、「差」にしてしまった方が、むしろ数値も出ていて読んでいる人たちにとっても「あ、これくらいの差なのだ」とわかるような気がするのですが、いかがでしょうか。

○遠山専門委員 ここはリスク評価をする場所なので、できるだけリスク評価の分野の概念を使って表現をするのがベターだと思います。

「差」と「違い」というのは、やはり区別して使う必要があつて、「差」というのはかなり曖昧で、「違い」だったらまだいいかもしれませんが、いずれにしても、私はやはり「比」、摂取量というはある意味で曝露量であつて、**NOAEL** とか **LOAEL** というのは影響の指標ですから。セーフティのほうの指標ですから、やはり「比」と言うのがいいのではないのでしょうか。

大きいかどうかというのは、さっき青木委員が言われたとおり、主観的な意味を持っているから、場合によっては使わないほうがいいというのはそのとおりかもしれませんが、「比」というのは、やはり使うほうが適当ではないかと私は思いますが、いかがでしょうか。

○圓藤座長 私も算数をやっていた関係で、「差」というのは引き算という意味を持っている。「比」は割り算であると思います。リスク評価をするときには割り算するということではないかと思いますが、余り「差」という言葉は使いたくないなという気がしています。

○佐藤委員 そういう御意見が多ければそれでいいかと思えます。

確かに、リスク評価という立場から見れば「比」のほうがいいだろうというのは私も同意いたします。

○川村専門参考人 「比」と書いてあると、何か殊更にこの比を計算する必然性があるような印象を文字から受けてしまうのですが、多分青木先生が言われたように、桁というか、オーダーが近いといったニュアンスに読めるのですね、全体を通して言うと。近傍の数字、オーダーがほぼ同等である、何桁も違うものではない、そういうニュアンスで書かれたのかなと感じるのです。

ここで「差」でも「比」でもそうですが、何か殊更に計算して潜在的に **Margin of Exposure** という言葉を言い換えたように見える「比」というのが、科学的に本来計算すべきものなのですよということを出した数字ではなくて、ただ比較的近いのだというニュアンスで書かれたのだったら、「比」ではない何か、近傍の桁の数字であるといったことを示唆する書き方がいいのかなと思った次第です。

○佐藤委員 今の川村先生の御意見を **second** したいと思うのですが、文章としては、例えば「それらの値の違いは大きくない」みたいな、そういう書き方でいいのではないかと思います。「それら」は先ほども申し上げたように、これに **NOAEL** とか何かを充てるのは後で考えたらいいと思うのですが。

○圓藤座長 この辺は見え消しになっているのでわかりにくいと思いますが、「我が国では、事故や汚染による過剰な曝露ではなく、通常の生活を送っている場合において、陰膳調査による日本人の推定無機ヒ素摂取量は、」云々「とのデータがある。本評価において算定した **NOAEL** あるいは **BMDL** の値、」云々「である。」として、「それぞれに不確実性があるものの、両者は比較的近い値を示している」ぐらいで止めておきますか。

○川村専門参考人 あるいは「大きく乖離したものではない」

○長谷川専門委員 乖離は……

○川村専門参考人 「乖離」はまずいですか。では、取り消します。

○圓藤座長 ここは非常に弱かったもので、修文は難しいのですが、この辺のニュアンスでまとめたいと思いますので、決定打を出していただきたいと思います。なければ「この辺の文章だ」ということで、どれがいいかもう一度修正しながらまとめていきたいと思いますが。

どなたか、これでどうだという決定打はございますか。

それから、「大きなものでない」というのを「1桁である」とか、それから私は今「近いものである」と。似たようなものですが、何かいい言葉があれば使いたいと思います。

「1桁」というのもかなり幅がありますので、1桁よりももっと幅のある言葉が適切かなという気もしますが。というのは、NOAEL、LOAELの値も不確実性の数自身に幅がある。この間だけでも1桁ぐらいの差がありますので。

○磯部評価第一課長 154 ページの今、議論していただいた38行目、39行目あたりの表現については、座長から基本的な文章の方向性も大分いただいたので、一言一句やり出すとこれまた時間もかかりますので、他にも確認していただくところがあるでしょうからそこを見ていただくことも考えますと、あとは事務局で引き取らせていただいて、座長と御相談させていただいた上で先生方に確認するという形のほうがよろしいかと思えます。事務局のほうで引き取らせていただければと思えます。

○圓藤座長 一たん事務局に引き取っていただいて、先生方の御意見を事務局に寄せていただく、そしてこのあたりが妥当なのかというものをを出していただいて、それをまた先生方に点検していただいてまとめたいと思っております。そうさせていただきます。よろしくお願ひします。

○青木専門委員 今のところで、「曝露マージン」という言葉はいろいろな機関で微妙に定義が違うのですね。NITE（独立行政法人製品評価技術基盤機構）と環境省でも微妙に違ったりしていますので、その点はちょっと確認をお願いします。

それから、「曝露幅」という言葉を使っているところもあるようなのですが、ただ、公的な機関で使っているかどうかはわかりませんので、これも確認していただければ幸いです。

○遠山専門委員 155 ページの1行目、2行目、削除してある部分ですが、これをこのままの表現にするかどうかは別にして、先ほどのSawada論文などのことも考慮に入れると、これを完全に削除してしまうのはまずいのではないかと私は思うのですが。何かこれを削除した特別な意図があれば御説明いただくほうがいいと思えますし、なければ回復していただくほうがいいかなと思っております。

○圓藤座長 いかがでしょうか。

先ほどのSawada論文をどの程度に読むか、あの論文では明らかな証拠があるとまでは言い切れないだろうということで、証拠の一部であろうと考えていますが、この1行目、2行目「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」

例えば食生活でヒ素の非常に多い食事をしたがために健康障害を来したという事例も余り聞いたことはございませんので、食品中に汚染されていたものを摂取した、これはございますが、通常市販されているもので食事しては起こっていない。製造過程でヒ素が混入してしまったものを食べての事件は起こっているが、それは通常的生活環境とは言わないということで、復活することでよろしいでしょうか。何か御意見ございますか。

○吉永専門委員 1、2行目の今、消えているところをまた復活させるという意味ですか。

○圓藤座長 はい。

○吉永専門委員 さっき座長がおっしゃったのは、Sawada 論文があるからこそここは削除されたというお話だったと思うので、私は削除したままでいいのではないかと考えているのですが。

○遠山専門委員 ごめんなさい、ちょっと言い方が悪かったのですが、「表現をこのままにするかどうかは別にして」というところをちゃんと説明しなかったのです。

吉永委員の言うとおりで。もし Sawada 論文を念頭に置くのだったら「我が国では通常の生活環境におけるヒ素曝露と健康影響との関連を示唆するような報告がある」としなないとまずいのですが、そこまで書く必要がないということなら、削除したままにする。

混乱させてすみません、削除のままで結構です。

○圓藤座長 表現を変えて、適切な言葉はございませんでしょうか。削除のままでよろしいでしょうか。

それでは、3 行目以降についてはいかがでしょうか。

○吉永専門委員 5 行目ですが、「……が散見されることから、」とその次の文章がつながっていないように私には思えるのですが。つまり、3 行目から 5 行目までで言っていることは、飲料水からの曝露量と推定された食べ物からの曝露量を比べたときに、食べ物からの寄与が比較的大きい場合が散見されるという意味で、その後、だから飲料水濃度から摂取量への換算に大きな不確実性を含んでいる可能性があるというのは、つながらなないでしょうか。

想像するに、多分これは、そういうものが散見されることから、飲料水濃度をもとにした疫学調査の結果が少し不確実な場合があるのではないかということにつながる文章だったのではないかと思うのですが。

○圓藤座長 その意図で書かれたと思いますが、誤解を招くようでしたら少し修文するというので。意図は先生の言われたとおりだと思います。

○遠山専門委員 私もその部分、同感なのですが、同じページの 3 行目「しかしながら、」というのもまた、上の段落を言った後でなぜ「しかしながら、」となるのかよくわからなく。極端なことを言うと、3 行目から 21 行目まで完全に削除してしまって、そうすると一番下の「したがって、」の段落に論理的には素直につながるのですが、間の「しかしながら、」から 21 行目の「踏まえることが必要である」という部分をもうちょっとわかりやすく書いていただかないと、間に何か別の事柄が組み込まれていて、非常にわかりにくくなってしまっていると思います。

もう一つ、具体的には 6 行目の「また、実際の曝露量が不明な飲料水中濃度を使用した」というあたりの表現も、何を言おうとしているのかちょっと理解し難いのではないかと思います。

○圓藤座長 「しかしながら、」のところは後ではめましたので、前後のつながりが少し混乱を招いていると思いますが、全く削除してしまうのはもったいないので、修文するか

適切な場所に移動するかして生かしておきたいと思います。

それから、先生のおっしゃるように「実際の曝露量が不明な飲料水中濃度」というのはちょっとわかりにくい文章ですので、修正したいと思います。

途中で入れたりしましたので、「しかしながら、」とか「また、」といった接続詞が変わったりしておりますので、それはまた修正したいと思っておりますが、意味が伝わればここに置いておきますし、つながりが悪いようであれば別の箇所へ移動するとか、場合によっては一部削除することも考えたいと思います。

一部分だけ見て消してしまうとまた問題が生じて、また復活するということがありますので、全体を見て修正したいと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○圓藤座長 他の箇所、ございませんでしょうか。

○鰐淵専門委員 154 ページの最後、「ただし、」からの部分ですが、これはどこから拾ってきてこれがあるのかがよくわからない。「ただし、日本人における高曝露集団の一部では今回算定した NOAEL や BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある」というのは、何か重要なことなのですかね。どこかのデータを引いてきているならわかるのですが、どこから何を持ってきているものなのかがもう一つわからないのですが。

○圓藤座長 これは「高曝露集団」ではなくて「一部の高曝露者では」ということで……

○鰐淵専門委員 それはどういうデータからなのですか。

○圓藤座長 日本人の推定無機ヒ素摂取量の陰膳方式での値で……

○林課長補佐 よろしいですか。

その部分ですが、例えば 136 ページの 12 行目から 13 行目に食品安全委員会の陰膳調査の数値が記載されているのですが、この幅の一番大きい 161 $\mu\text{g}/\text{日}$ という方の場合ですと、154 ページに記載のある NOAEL ですとか BMDL で出されている数値と比較すると超えてしまう可能性があるといったところから記載されております。

○鰐淵専門委員 というのは、これはまとめのところなので、そういうことを持ち出してくると、また confuse するのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○香山専門委員 実際には、ヒ素が高い井戸水を飲んでいたという事例はありますので、そういう意味を含んでいると私は思っていました。ですから、はっきりと論文にはなっていないなくてもヒ素の高い井戸水を何年も飲んでいましたという事例があるのは間違いない。実際に、本学の卒業生が、井戸水のデータとお子さんの歯が凹んでいる写真と送ってきました。歯芽の陥凹はフッ素が高くてそうになっていたのですが、井戸水のヒ素の値がもっと高くて、フッ素よりヒ素のほうが健康上問題という井戸水でした。今は水道水を使っているといた事例もあります。その井戸水しか飲むものがないという状況は日本にはなかなかないのですが、そういう事例がまだ日本国内にもあるということだと思います。

○鰐淵専門委員 だから、やはり入れておかないといけない。

○香山専門委員 そういうことがあるから、入れておいたほうが良いと私は思います。

○圓藤座長 食品安全委員会調査で行った陰膳方式では、1日の値ですので、1日の値で超えていることがあります、その高い人が毎日その高い値を続けているかどうかは明らかになっていないという意味で、必ずしも常時高いとは言い切れない。ただ、香山先生がおっしゃるように、やはり高い人というのは存在するだろうということで、警告の意味で、「非常に高い人においては注意が必要である」という注意書きは必要だということだと思います。

○鰐淵専門委員 わかりました。そういう意味では、座長がおっしゃったように「高曝露集団」ではなくて「高曝露者」ということであれば納得できます。

○圓藤座長 しかも、その前に「一部の高曝露者」と。100人いたら5人ぐらいいるというレベルではないと思っておりますので、もっと少ないレベルで、だが多分存在するであろうと思われれます。

よろしいでしょうか。他にございませんか。

○青木専門委員 本当に細かいことで申しわけありませんが、154ページの10行目、単純に日本語の問題なのですが、「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る発がん」これは「による発がん」が両方にかかっているのので、「DNA合成阻害などの作用を示す間接的遺伝毒性物質による発がん」としたほうがいいのではないかと思います。

○圓藤座長 修文させていただきます。

他にございませんか。

○磯部評価第一課長 先ほど座長にまとめていただいた155ページの3行目から21行目に関しまして、事務局としては、やはりここが一番最後の結論になるであろうと。つまり、いろいろ曝露の状況、毒性の状況も考えて、ただ、ではなぜなかなか判断できなかったのかということ、こういう点で不明な部分がいろいろあるのだということをもとめていただいているので、多分、結論としてはこういう内容を入れないと、なぜああいう結論になったのかわかりにくいだろうと思うのです。

ただ、先ほど遠山先生がおっしゃった、例えば論理が合っていないとか接続詞のかかり方が変だということは、当然もう一度チェックさせていただきますが、全体として場所を変えてしまうとか、そこはなかなか難しいのではないかと考えているところでございますので、そういう視点で事務局と座長でまた確認させていただければと思います。

○圓藤座長 よろしいでしょうか。

他に御意見ございませんか、少し時間を過ぎておりますが。

最終的に、食品中のヒ素に関しまして汚染物質部会としての審議をまとめたいと考えております。

御指摘いただいたように、幾つかの点で修文する必要はあろうかと思いますが、大きな点に関して先生方の御意見は一致したように私は理解しておす。そういう理解でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○圓藤座長 もしそれでいいようでありましたら、この案を幹事会に上げたいと思います。

なお、文章につきましては修正案もございますので、細かいところを含めまして先生方から事務局に御意見を提出していただきたいと思います。それらを踏まえて事務局で整理していただいて、修正案をもう一度つくっていただき、それをまた先生方にお送りし、点検していただく。それをもとに最終的な案をつくり、最終的には私のほうに一任していただければと思っておりますが、それで審議終了とさせていただいてよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○圓藤座長 ありがとうございます。

なお、この後、幹事会がございますので、幹事会で大幅な修正、差し戻し等ございましたらもう一度諮りますが、幹事会でもおおむね了解いただいたとしたら、その線で行っていききたいと思います。ありがとうございました。

先生方におかれましては、本日の審議を踏まえて評価書案、特に食品健康影響評価の部分に盛り込むべきとお考えの事項につきましては、事務局に早目に御連絡いただきますようお願いいたします。

この案につきましては、審議結果として幹事会に報告したいと存じます。

本日の審議はこれで終了いたしますが、その他、何かございますでしょうか。

○林課長補佐 事務局からは特にございませんが、今後の汚染物質部会の会合につきましては、日程調整の上、改めて御連絡させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○圓藤座長 これを取りまとめていきたいと思いますが、先生方、今後の進め方等で何か御意見ございましたら反映するようにいたします。何かございませんか。

ないようでしたら、長時間、また長年にわたりまして御審議いただきまして、ありがとうございます。これで、いったん汚染物質部会の審議を終了させていただきたいと思えます。

どうもありがとうございました。

—了—