

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8回会合議事録

1. 日時 平成24年7月4日（水） 9：59～12：01
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) ヒ素の食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
圓藤座長、香山専門委員、田中専門委員、遠山専門委員、村田専門委員、
吉永専門委員
 - (専門参考人)
川村専門参考人、花岡専門参考人、山中専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員、村田委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、坂本評価課長、
前田評価調整官、林課長補佐、今井評価専門官、山本係長、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専門委員名簿
 - 資料1 平成24年度食品安全委員会運営計画
 - 資料2 汚染物質評価書（案）ヒ素
 - 資料3 「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）」に係る確認書について

参 考 無機ヒ素の遺伝毒性について
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 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会を開催いたします。

本日は部会メンバーの専門委員 10 名のうち 6 名に御出席いただいております。また、専門参考人として川村先生、花岡先生、山中先生に御出席いただいております。白井専門委員、祖父江専門委員、広瀬専門委員、鰐淵専門委員は御都合により欠席でございます。食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、御紹介いただければ幸いです。

○前田評価調整官 それでは、7 月 1 日付で食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その報告を先にさせていただきたいと思っております。

7 月 2 日の食品安全委員会におきまして、委員間の互選によりまして熊谷委員が委員長として互選されましたので、御報告を申し上げます。

○熊谷委員長 熊谷でございます。引き続きよろしく願いいたします。

○前田評価調整官 そして、新任の委員といたしまして、佐藤委員がこの 7 月 1 日から委員として就任されてございます。

○佐藤委員 どうも佐藤です。ちょっと座る場所が違うので戸惑っていますけれども、よろしく願いいたします。

○前田評価調整官 続きまして、新任の委員としまして、三森委員が委員として新任されておりますので、御紹介させていただきます。

○三森委員 三森でございます。よろしくどうぞお願いいたします。

○前田評価調整官 続きまして、山添委員が委員として就任されておりますので、御紹介させていただきます。

○山添委員 山添でございます。少し立場は変わりましたが、今後ともよろしく願い申し上げます。

○前田評価調整官 そして、村田委員が再任されておりますので、御紹介させていただきます。

○村田委員 村田でございます。引き続きよろしく願いいたします。

○前田評価調整官 続きまして、本日欠席の委員でございますが、石井委員と上安平委員が就任されてございます。

そして、事務局でも人事異動がございまして、4 月 6 日付で高山評価情報分析官が着任いたしてございます。

○高山評価情報分析官 高山でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○前田評価調整官 そして、7 月 1 日付で化学物質・汚染物質等係長の今治が異動し、その後任として佐藤が着任いたしてございます。

○佐藤係長 佐藤です。よろしく願いいたします。

○前田評価調整官 また、6 月 1 日より化学物質・汚染物質担当の技術参与として松崎が着任いたしましたので、御紹介させていただきます。

○松崎技術参与 松崎でございます。よろしくお願いいたします。

○圓藤座長 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、ヒ素の食品健康影響評価について、その他となっております。議事に入ります前に、事務局より配付資料の確認をお願いいたします。

○林課長補佐 お手元に配付しております資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 といたしまして、平成 24 年度食品安全委員会運営計画、資料 2 といたしまして、汚染物質評価書ヒ素（案）、資料 3 といたしまして、「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）」に係る確認書について、また参考資料といたしまして、無機ヒ素の遺伝毒性についてでございます。資料の不足等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。配付資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、事務局から「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御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。資料 3 をごらんください。

本日の議事につきまして、資料 3 にありますとおり、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 ありがとうございます。提出していただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。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があると聞いておりますが、説明をお願いいたします。

○坂本評価課長 それでは、お手元の資料 1 をお願いいたします。平成 24 年度食品安全委員会運営計画という資料でございます。ポイントのみにさせていただきますが、これに基づいて、24 年度の計画について御説明をさせていただきます。

まず、1 ページの第 1、（2）に重点事項がございます。こちらの①食品健康影響評価の効率的な実施に向けた体制の整備というところに記載がありますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化、評価に必要な情報収集の効率化及び事務局体制の強化を図ること等が重点事項になっているところでございます。

資料をおめくりいただきまして、2 ページをお願いいたします。

2 ページに（3）といたしまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という事項がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するというところでございまして、①として特定の評価事案に

については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置するということ、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題につきましては、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をすること、あるいは関係する専門調査会を合同で開催するということがございます。

その下の方の(4)では、専門調査会の連携の確保という事項がございまして、案件に応じて、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

3 ページをお願いいたします。3 ページに第 3 といたしまして、食品健康影響評価の実施という項目がございます。

こちらの 1 では、評価要請された案件の着実な実施ということで、(1)におきましては、平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合、その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるように、計画的な調査審議を行うということがございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することとするということも記載がございます。

その下には(2)として企業からの申請の関係がございまして、こちらでは要請事項の説明を受けた日から 1 年以内に結果を通知できるように、計画的な調査審議を行うということがございます。

2 は、評価ガイドライン等の策定でございます。食品健康影響評価の内容について、案件ごとの整合を確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資するため、優先度に応じ、危害要因ごとの評価ガイドラインの策定を進めるということで、具体的には平成 24 年度においては、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方をまとめるということがございます。

その下の 3 が「自ら評価」の関係になっております。4 ページをお願いいたします。4 ページの④に本日御審議をいただくヒ素に関する事項の記載がございまして、ヒ素につきましては、化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会で調査審議を行うということがございます。

5 ページ以降に施策の実施状況の監視、調査・研究事業の推進、さらに資料を進みまして、7 ページには第 6 といたしまして、リスクコミュニケーションの促進、9 ページには緊急の事態への対処あるいは第 8 といたしまして、情報の収集、整理及び活用、第 9 として国際協調の推進といった事項がございます。この資料につきまして、ご覧いただきまして何か御不明な点等ございましたら、事務局までお問い合わせいただければと思います。効率的に御審議いただけますよう、今後とも事務局も努力いたしますので、どうぞよろしくをお願いいたします。

資料の説明は以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。この件に関しまして、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、審議に入ります。審議 1、(1) ヒ素の食品健康影響評価についてでございます。ヒ素について前回、平成 24 年 2 月 15 日の第 7 回汚染物質部会までに評価書案の大部分の確認を行っていただいております。したがって、本日はこれまでの部会で審議していない、あるいは審議が不十分な、まだ十分な審議が行えていない箇所を扱ってきたいと思っております。

資料 2 の汚染物質評価書ヒ素の案の目次をごらんいただきたいと思いますが、本日は、1 番目に IV.安全性にかかる知見の概要のうち、「2.無機ヒ素化合物」の「(2) 実験動物等における影響について」、2 番目は「有機ヒ素化合物」について、3 番目は無機ヒ素と有機ヒ素を合わせたヒト及び実験動物等における遺伝毒性について、そして、最後に 4 番目として、「V. 国際機関等の評価について」審議をしてみたいと思っております。

まず初めに、無機ヒ素化合物の実験動物等における影響についてです。前回の部会でも少し審議いたしました。前回の部会以降、担当の鰐淵専門委員から知見を追加していただいておりますので、それらの紹介と評価書案における前回からの修正点を含めて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 2 を用いまして御説明をさせていただきます。

今、圓藤座長から実験動物等における影響について御紹介いただくよう御指示ございましたが、その前に前回の部会にお出しいたしました評価書案からの大きな修正点が幾つかございましたので、その点について御紹介をさせていただきます。

まず、9 ページをご覧ください。

9 ページの 5 行目から、「(4) ヒ素の分析法」という項目がございます。前回までの評価書案におきましては、EFSA の opinion を参考に分析法の部分を記載しておりましたが、吉永専門委員に大幅に加筆修正をいただいております。大きな修正点といたしましては、9 ページの 11 行目からの「(a) 総ヒ素分析法」と、12 ページの 1 行目からございます「(b) 化学形態別分析法」の二つに分けて記載をいただいたということ、また、前回までの評価書案に掲載してございましたものは、総ヒ素分析法に該当するものでございましたので、この総ヒ素分析法の部分につきましては、より正確な記載となるように修正いただいております。また、12 ページからの化学形態別分析法について新たに項目を起こして記載していただいております。

9 ページの 11 行目からの総ヒ素分析法につきましては、前回までの評価書案に既に載っておりましたので、(b) の化学形態別分析法について簡単に御説明させていただきます。まず 12 ページの 2 行目からでございますが、ヒ素の毒性は化学形態によって大きく異なることから、以前から食品に含まれるヒ素の特定の化学形態を分離定量する必要性が認識されていた。ヒ素の化学形態別分析方法は、ヒ素化合物の分離と、分離した化合物の検出の 2 つのステップに分けられる。分離には水素化物発生法、液体クロマトグラフ法

があり、検出には 1 となっておりませんが、(a) で述べた原子スペクトル分析法のどれかを用いることが一般的であるということで、それ以下、項目を立てて、8 行目からは水素化物発生法による化学形態分析、27 行目からは、b.液体クロマトグラフ法による化学形態分析について記載をしていただいております。

また、13 ページにまいりまして、32 行目からでございますが、脂溶性ヒ素の分析ということで項目を追加して、記載をいただいているところでございます。

分析法のところの紹介は以上でございます。

続きまして、前回からの追加のところを御紹介させていただきますと、33 ページをご覧ください。

体内動態の代謝に係る知見が 33 ページの 18 行目から記載がございます。この中で、34 ページの 32 行目からの知見でございますが、鰐淵先生から実験動物の知見ということで幾つか御提供いただいたものがあるのですが、そのうちの 하나가生体内でのメチル化に関するものでございましたので、代謝のところ追加をさせていただきます。簡単に御紹介させていただきますと、34 ページの 32 行目でございますが、最近、三価ヒ素メチル化酵素の遺伝子型がヒ素の分析と形態に影響を及ぼすことを示す試験が行われている。野生型マウス (WT) と三価ヒ素メチル化酵素欠損マウス (KO) にそれぞれ亜ヒ酸ナトリウムを 33 日間飲水投与し、血漿中の総ヒ素の濃度を測定した結果、KO よりも WT が高かったが、赤血球中の総ヒ素濃度は WT より KO が高かった。また、肝臓、腎臓及び肺の総ヒ素濃度は、次のページにまいりまして、WT より KO が高かった。いずれも総ヒ素中のメチル化ヒ素の割合が WT では全体の 8 割を占めていたが、KO では低かったという知見でございます。

以上が代謝の部分でございます。

続きまして、40 ページをご覧ください。

40 ページはヒトへの影響、無機ヒ素のヒトにおける影響のうち、慢性影響について記載をしている箇所でございます。前回の専門調査会におきまして、職業曝露の知見ではあるが、佐賀関の銅精錬所の結果について、我が国の事例でもあることから最初の要約の部分に入れてはどうかという御指摘がございましたので、追加してございます。

該当箇所といたしましては、40 ページの 10 行目でございます。御紹介させていただきますと、吸入曝露 (経気道曝露) の問題は職業性曝露が主で、過去においては銅精錬所、非鉄精錬所、農薬工場などの事例が有名である。我が国でも大分県佐賀関の銅精錬所労働者 839 名を対象としたコホート研究で、肺がん、肝がん、結腸がんで過剰死亡が認められているというものでございます。

以上が職業曝露に関する追加した知見の紹介でございます。

以上が動物実験以外のところで、評価書案が大きく変わったところでございます。

これからは実験動物等における影響について御説明をさせていただきます。57 ページをご覧ください。

57 ページから実験動物等における影響ということで、急性毒性、58 ページにまいりまして反復投与毒性の記載がございます。急性毒性のところにつきましては、前回の部会でお出した資料と同じでございますので、本日説明は省略させていただきます。58 ページにまいりまして、反復投与毒性でございますが、6 行目からの「a.亜急性毒性試験」でございます。この亜急性毒性試験につきましては、毒性担当の鰐淵先生に御協力いただいて、各知見について内容を充実させていただいたものでございます。この亜急性毒性試験については、60 ページの (g) まで試験がございますけれども、このうち (a) については新しく追加をしたものでございまして、(b) から (g) につきましては、前回も知見としては載せておりましたけれども、各試験においてそれぞれ内容をより細かく詳細に記載したというものでございます。この亜急性毒性試験のうち (a) の 4 週間亜急性毒性試験 (マウス) の試験を追加いたしましたので、御紹介をさせていただきます。

58 ページの 7 行目をご覧ください。

8 行目でございますけれども、三価ヒ素メチル化酵素欠損マウス (KO) と野生型マウス (WT) に亜ヒ酸ナトリウムを飲水投与する試験が行われた。試験開始 5 日目に 50 ppm 投与群において KO 群で 1 匹死亡したため、翌日に 50 ppm 投与群すべてを剖検し、KO では 6 匹中全てで膀胱上皮の中等度の単純性過形成が認められ、WT では 7 匹中 5 匹で軽度の膀胱上皮の単純性過形成が 1 例で中等度の単純性過形成が認められた。

16 行目にまいりまして、実験開始から 4 週間後に残り全例を剖検し、KO 及び WT の 10 ppm ヒ素以上の群で膀胱の過形成変化が認められたが、その程度は KO の方がより大きかった。19 行目にまいりまして、WT では軽度の単純性過形成が認められたが、中等度以上の変化は認められなかった。また、KO では 10、25 ppm ヒ素投与群において水腎症が認められましたが、22 行目にまいりまして、WT では、全例では認められなかったというものでございます。

以上が亜急性毒性試験の知見の紹介でございます。

続きまして、60 ページにまいりまして、25 行目からでございますけれども、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。慢性毒性試験及び発がん性試験の項目につきましては、参考のものを含めまして 67 ページまで知見がございます。このうち (a)、(b)、(c)、(d)、それから (g) につきましては、前回の評価書案にも試験が記載されていたものでございますが、それらについては詳細に知見を追記しているところでございます。また、(e)、(f) と (g) の 66 ページの 14 行目からの知見につきましては、IARC が 2011 年にヒ素のモノグラフを公表したのですけれども、そういった IARC に載っていた知見ですとか、最近の新しいレビューの論文の知見を参考に追加した試験でございますので、(e) と (f) と (g) の三つの知見について御紹介をさせていただきます。

63 ページをご覧ください。

6 行目からの「(e) 18 か月発がん性試験 (マウス)」の試験でございます。これ以降は慢性毒性試験のうち、全て発がんについてみている試験でございます。

7 行目でございますが、A/J マウスにヒ酸ナトリウムの 18 か月飲水投与試験が行われた。14 行目にまいりまして、肺組織にヒ素の As (V) の用量依存的な蓄積がみられ、また、非投与群と比較すると、投与群において肺の腫瘍の数及びサイズの増大、低分化の肺腺がんの発生頻度の増加が認められた。さらに、投与群において、肺腫瘍におけるメチル化の頻度の用量依存的な増加が認められた。投与群のマウスの肺腫瘍組織では、P16^{INK4a} 及び RASSF1A 遺伝子の発現の低下または消失がみられたという知見でございます。

続きまして、63 ページの 27 行目からの (f) の知見でございます。104 週間の発がん性試験でございますが、亜ヒ酸ナトリウム、三価の亜ヒ酸ナトリウムが飲水投与されたという試験でございます。

32 行目からでございますが、雌雄両群において、用量依存的に体重、飲水量及び摂餌量が減少した。また、100 及び 200 mg/L を投与した雌 50 匹のうち 5 匹で良性及び悪性腎腫瘍がみられた。これは対照群と比べて統計学的には有意ではなかったという知見でございます。この (e) と (f) の知見は両方とも IARC のモノグラフに記載されていた知見でございます。

続きまして、(g) の試験のうち追加をした知見についての御説明をさせていただきます。追加したのは 66 ページの 14 行目からの試験です。

(g) の試験というのは Waalkes らの研究グループによる一連の試験でございますが、最近新しい文献として Waalkes らのグループに関連した新しい知見がございましたので、評価書案に追加いたしました。御紹介させていただきますと、66 ページの 14 行目でございますけれども、CD1 マウスを用いて飲水投与による亜ヒ酸ナトリウムの生涯投与試験を実施した。飲水の投与は交配の 2 週間前から妊娠期、授乳期、離乳後、104 週間にわたって続けられた。ヒ素の生涯曝露によって、肺腺がん、肝細胞がん、胆嚢腫瘍、子宮がんが用量依存的に有意に増加した。ヒ素による卵巣腫瘍及び副腎腫瘍の用量依存的な増加は最低用量から確認された。生涯曝露を受けたマウスにおける腫瘍の発生部位は、一連の経胎盤発がん性試験で見られた母親の胎盤の中でのみ曝露を受けたマウスとほぼ同じであったが、より低い用量から腫瘍の形成がみられており、生涯曝露マウスにおける腫瘍のほうが悪性で、有意に発生頻度が高かった。26 行目にまいりまして、また、生涯曝露を受けた雌マウスの子宮腺がんでは、対照群の自発的に発生した腫瘍と比較して、顕著にエストロゲン受容体 α が発現していた。さらに、エストロゲン α の制御を受ける cyclin D1、NF- κ B、Cox-2 といった遺伝子の発現レベルの上昇もみられたという知見でございます。

それから、66 ページの 33 行目以降、参考としておりますけれども、ヒ素単独の投与だけでなく、UV 照射をした共発がん性試験がございましたので、三つの試験を新しく追加してございます。

また、68 ページから神経毒性、69 ページから免疫毒性、71 ページから生殖・発生毒性の知見がございまして、いずれも前回評価書案に記載してございます知見の内容を詳細に記載させていただいてございますが、本日の説明は省略をさせていただきます。

事務局からの説明は以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ただ今の評価書案につきまして御意見がございませんでしょうか。かなり追加していただいております。また、動物実験等における影響につきましては、鰐淵先生並びに白井先生が御専門でございますが、本日御欠席でございますので、十分な議論はできないかもわかりませんが、御意見いただければと思います。よろしいでしょうか。

遠山先生。

○遠山専門委員 もし議論が済んでいる話であれば、別にもう特に私、異論を差し挟むつもりはありません。今の説明のところ、どの程度コメントをすればいいのか、あるいはどこまで詳しく見直せばいいのかという問題がありますが、ちょっと文章上わかりにくいところがあるので意見を申します。

12 ページの御説明の 5 行目の検出にはさつき (a) とおっしゃいましたか。(a) で述べた原子スペクトル分析法ということですか。12 ページの 5 行目の 1 じゃなくて (a) だと。

○林課長補佐 この 1 というものが 9 ページにございます (a) の総ヒ素分析法のことでございまして、この部分は、修正漏れでございます。

○遠山専門委員 原子スペクトル分析法というのが具体的にどこにも出てこないの、僕なんかのような素人にはわかりにくいかと思うのですが、吉永先生がこれを書かれたのであれば、吉永先生に御説明いただいたほうがいいのかもかもしれませんが、どれを指しているのでしょうか。

○吉永専門委員 9 ページの 9 行目のところに原子スペクトル分析法というのが定義とは言えませんが、書いてあります。

○遠山専門委員 いや、それで僕がわからなかったのは、ほかのいろんな方法については詳しく書いてあるのですが、原子スペクトル分析法について具体的にどれなのかがよく明確にわからないので、これは特にこの時点で、1 行ぐらいで書いておけばいい話なのか、ただ単純にそれだけの話なのですか。

○圓藤座長 よろしいですか。原子スペクトル分析法というのは 9 ページの 7 行目から 8 行目にかけてあります原子吸光分析とか原子蛍光分析とか四つ、五つの分析法全体を指しているということで、以下にそれぞれを使ったのを分けて記載していますので、この 12 ページではまとめて原子スペクトル分析法と呼んでいるわけです。

○遠山専門委員 はい、わかりました。失礼しました。

あと、先ほど御説明になった 58 ページ 6 行目から 25 行目までのところで、WT と KO を使った説明があります。KO マウスを使うという意味は、ここにどこまでかかっているのかわかりませんが、雌の三価ヒ素メチル化酵素なのか、恐らくそうじゃなくて単純に三価ヒ素メチル化酵素だけだと思いますが、その酵素の KO を使っているのだと思いますが、その意味というのはメチル化酵素が働いているかどうかということに着目して、メ

カニズムを調べるとというのが主な目的だと思います。だとすると、12行目から20行目、22行目ぐらいまでのWTとかKOで何匹が死亡したあるいは過形成があったというのは余り主要なものではなくて、メチル化しているか、していないかということが、この過形成に関係しているかどうかという観点から書いたほうが恐らくこの研究の主旨には合っているのだらうと思われます。ですが、評価書の全体のほかのところの書きぶりとの関係もあるんで、これが絶対にまずいということを使うつもりはありませんが、一応コメントとして申し上げます。

○圓藤座長 ありがとうございます。これはヒ素の代謝との関係を見るところで重要だと思いますが、その辺の評価のところ、論文の中でどの程度まで書かれているかももう一度確認したいと思ひます。ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤委員 今のところなのですけれども、これ、単純性過形成と書いてあるのですけれども、飲水中に50 ppmぐらいのヒ素があると、膀胱を刺激するような濃度なのですかね。何かすぐにぱっと出てきているのだけれども、これがヒ素の投与あるいは今、遠山専門委員が御指摘のメチル化云々とどう関係するののかというのがよくわからないのですが。4週とかになると話はまた別だと思ひのですけれども、5日目ぐらいからこういう単純性、多分反応性のものだらうと思ひのだけれども、その過形成がどういう意味合いを持っているのかというのがよくわかりません。

○圓藤座長 御指摘ありがとうございます。確認したいと思ひます。ほか、ございませんでしょうか。

花岡先生。

○花岡専門参考人 私も分析法のところちょっと確認させていただきたいのですが。

○圓藤座長 では、まず分析法にとりあえずいきましょうか。どうぞ。

○花岡専門参考人 よろしいですか。11ページ、先ほど12ページの御指摘ございましたけれども、11ページの23行目にICPMSの測定濃度について記載されておりますが、0.07から22 μ g As/g乾燥質量ということなのすけれども、下限が70 ppbということちょっと高いような気がいたします。これは調製法の関わりかもしれないんですが、上限が22 ppmということなのすけれども、これより高いと測れなくなってしまうともとれなくもないのですが、これは何らかの調製法をしたときに直線性がある範囲ということなのすでしょうか。いかがですかね。

○圓藤座長 これも原典に当たって確認することによろしいすでしょうか。

では、吉永先生、コメント。

○吉永専門委員 すみません、ここの部分は私の分ではないのですけれども、恐らくここの部分の読み方としては、この濃度の範囲の食品の分析に使われたということであって、下限と上限がこれだということではないのだと思ひますが、一応原典は確認いたします。

○花岡専門参考人 わかりました。

○圓藤座長 ありがとうございます。確かに ICPMS でしたら、検出限界はかなり低いので、どこかで検出限界の値を書きおくことが必要かもわかりませんね。

ほか、御意見ございませんでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 細かいことなのですが、40 ページの 11 行目、先ほどのところで非鉄精錬所、農薬工場などの事例が有名であるというのは、知られているぐらいのほうがよろしいと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。40 ページの 10 から 13 行目までの件でございますが、ここで慢性毒性としての問題があるものと、その後の我が国でも大分県佐賀関の銅精錬工場の場合は、こちらのほうは発がんでございますので、場合によっては発がんの中に移動させたいと思っております。

それから、御指摘の「有名である」というのは言葉を修正したいと思います。

ほか、御意見ございませんでしょうか。

○村田専門委員 ちょっといいですか。

○圓藤座長 村田先生。

○村田専門委員 表現の問題なのですが、58 ページの 9 行目でございますが、そこだけ「それぞれ 7 匹ずつ 5 つのグループに分け」と書いてあるのですが、そのほかのところは全部群という表現が使っているため、「7 匹ずつ 5 群に分け」としたほうが文章としての整合性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。遠山先生、お願いします。

○遠山専門委員 教えていただきたいのですが、66 ページの 24 行目のがん幹細胞というのは、普通に使われる言葉でしょうか。これはそれほど頻繁に使われる用語でもないように思うのですが、僕が知らないだけかもしれませんし、確認して教えていただければと思います。

○圓藤座長 では、この件につきましては、動物発がんの専門家の鰐淵先生あるいは白井先生が本日欠席でございますので、両先生に確認して御意見をいただきたいと思っております。

香山先生。

○香山専門委員 最近、がんに関してはこの幹細胞というような考え方が広がってきております。原典は確認していませんので、多分それが正しいのだと思うのですが、原典を見ないといけないと思います。

○遠山専門委員 一つの「がん幹細胞」という用語なのか、何か形容詞的にがんを引き起こす幹細胞ということですか。

○香山専門委員 ですから、それが stem cell という観点でがん細胞が増えていると。

○遠山専門委員 cancer stem cell ですか。

○香山専門委員 はい、cancer stem cell ということでございます。

○遠山専門委員 ありがとうございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほかはございませんでしょうか。

これは最終ではございませんので、また後日でも結構でございますので、お気づきの点がございましたら御指摘いただきたいと思います。とりあえずこの実験動物に関する影響並びに分析法につきましての分につきまして、いったん終了させていただきたいと思いますが、御意見、ほかございませんでしょうか。終了させていただきます。

次に、有機ヒ素化合物について議論したいと思います。ヒ素の評価につきましては、化学形態別に評価し、まずは無機ヒ素から始めるということになっており、これまで無機ヒ素に重点を置いて知見の集中審議を行ってまいりました。無機ヒ素に関しましては、まだ補充すべき部分もございますが、ヒトの疫学を中心におおむねの知見の収集、整理ができたと思っております。今回ヒ素の発がん等を考えますと、代謝等を含めまして有機ヒ素化合物の毒性評価ということが重要な点になりますので、その項目を新たに設けております。有機ヒ素は特に体内動態や毒性に関して知見が今まさに蓄積中であるということで、無機ヒ素に比べてわかっていない点多かろうと思っておりますが、現時点でわかっているものについて整理していこうというものでございます。

それでは、有機ヒ素化合物の知見に関しまして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、評価書案の 73 ページをごらんください。

73 ページの 12 行目から 3.有機ヒ素化合物の項目がございます。それでは、有機化合物の知見について御紹介をさせていただきます。

この有機ヒ素化合物の知見につきましては、EFSA の opinion、ATSDR の Toxicological profile、IARC のモノグラフに記載されております知見を中心にまとめさせていただいているものでございます。

13 行目をご覧ください。従来、メチル化された有機ヒ素は無機ヒ素よりも毒性は低く、生体内でのメチル化は無機ヒ素を解毒するメカニズムだと考えられてきたが、メチル化の過程によって反応性が高く発がん性も高い MMA (Ⅲ) や DMA (Ⅲ) といった三価のメチル化ヒ素が形成されている可能性がある。このため、無機ヒ素がメチル化され有機ヒ素になる過程によってむしろ有毒化され、MMA (Ⅲ) や DMA (Ⅲ) が生体に悪影響を及ぼしているおそれが指摘されている。

まず、(1) といたしまして、ヒトにおける影響でございます。有機ヒ素化合物にはさまざまな種類があるが、それぞれの化合物の毒性は同等に比較できるものではないため、化合物ごとに分けて毒性を考える必要がある。アルセノベタインはヒトの体内で代謝を受けず、未変化体のまま排泄される。ヒト及び実験動物における毒性情報はほとんどないため、アルセノベタインは毒性影響を及ぼすことはないと考えられている。アルセノシュガー及び脂溶性有機ヒ素化合物であるアルセノリピッドはヒトの体内で DMA (Ⅴ) に代謝されるが、アルセノシュガーとアルセノリピッドの毒性に関する情報は得られていない。

続きまして、①の急性毒性でございます。ATSDR 及び EFSA におきましては、ヒトにおいて有機ヒ素化合物の経口摂取に起因した急性中毒及び死亡率に関する調査は確認され

ていないということでした。しかし、農薬を服用することにより生じた有機ヒ素化合物の急性中毒事例は数報報告されているということで、その下に具体例を記載しておりますが、1,714 mg のメチルアルソン酸一ナトリウム、MSMA 793 mg As/kg 体重を服用した男性では、嘔吐、ショック症状、肝臓及び腎臓障害がみられ、78 mg DMA/kg 体重を服用した患者では嘔吐、腹痛、機能亢進性腸症、下痢、洞性頻脈が観察されたというものでございます。

続きまして、74 ページにまいりまして、慢性影響でございます。3 行目から「a.皮膚への影響」でございます。有機ヒ素化合物のみの経口摂取後の皮膚の影響に関して、入手可能な疫学調査はないが、MMA (V) を高い割合で排泄する被験者は、ヒ素誘導性皮膚病変のリスクが高いことを示す報告がある。また、9 行目にまいりまして、飲料水を介して無機ヒ素に曝露したが皮膚病変のない人と比べて、皮膚病変のある被曝露者において、尿中 MMA (III) の平均濃度が有意に高いことを示しているという知見もございました。

続きまして、13 行目からの発がん性に係る知見でございます。魚介類中にはアルセノベタインやアルセノコリンをはじめとした有機ヒ素が含まれていると考えられるが、魚介類に由来する有機ヒ素による発がんのリスクに関して、現時点で評価に用いることのできる疫学的知見がないと IARC2011 に記載がございました。

18 行目の「c.神経系への影響」でございますが、19 行目、有機ヒ素化合物は治療薬としての用途があり、それらの化合物が、23 行目でございますが、急性中枢神経毒性を生じることにはよく知られているが、梅毒やトリパノソーマ症患者における末梢神経症は時折報告されているのみである。34 行目にまいりまして、有機ヒ素化合物の慢性曝露によるヒトの末梢神経毒性に関する報告はほとんどみられず、ヒトの病理学領域では無機及び有機ヒ素によって生ずる末梢神経毒性について区別をすることは未だ困難だとされている。

75 ページにまいりまして、有機ヒ素化合物の治療的用途以外で、アルセノベタインやアルセノコリンといった食品中の有機ヒ素化合物により末梢神経毒性はヒトでは認められていない。同様に、様々なヒ素代謝物、例えばメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸の神経毒性も臨床領域で明らかなものと考えられていない。

5 行目からは茨城県神栖における井戸水汚染に関する知見を記載してございますが、2003 年に茨城県神栖でジフェニルアルシン酸による井戸水汚染が発生し、井戸水の飲用による小脳症状を主症状とするジフェニルアルシン酸中毒が発生した。飲用井戸水からは 4,500 µg ヒ素/L という高濃度のヒ素が検出され、尿中からはジフェニルアルシン酸が HPLC-ICP-MS による分析で検出された。ジフェニルアルシン酸による健康影響と考えられる初期症状にふらつきなどが確認されたが、症状発現と曝露量との関係は見いだせなかった。しかし、時系列的にデータを整理すると、毒性が認められる推定濃度は 1,100 µg ヒ素/L であった。なお、非曝露者からは尿中にジフェニルアルシン酸が検出されないことが報告されているというものでございます。

以上がヒトにおける影響についての知見でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。いったんここで区切らせていただきたいと思います。が、今までのところで御議論いただきたいと思います。

村田先生。

○村田専門委員 74 ページの 10 行目ですけれども、この「皮膚病変のある被」のこの「被」はこれで正しいのですか。non じゃなくて「被」なのですか。この「被曝露者において」の「被」という漢字は、non exposure じゃないのですか。それを確認してください。

○林課長補佐 確認をさせていただきます。

○圓藤座長 ほか、御意見いただけますでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 今の同じページの 15 行目、16 行目ですが、魚介類に由来する有機ヒ素による発がんリスクに関して、現時点で云々の疫学的知見がないと書いてあるのですが、ヒトを対象とした知見で逆に言うと有機ヒ素による発がんリスクということが算定できるような疫学デザインというものが有り得るかどうかということなのですよ。だから、普通だと有機も無機も両方、あるいは体内での変化もありますが、両方に曝露しているわけなので、疫学的知見がないのは当たり前といえば当たり前というか。だから、むしろ無機のヒ素に曝露している集団と、魚介類を非常に大量に摂取していて、無機ヒ素のほうのいわゆる水なり大気からの中国とかバングラディッシュといった事例とは別に、魚介を中心として曝露している、区別できるような疫学デザインがあれば、ひょっとしたら有機ヒ素による発がんリスクというのはある程度算定することができる可能性もないわけではないですが、一般的に難しいのは当たり前なので、ここは当たり前といえば当たり前かなというふうに思って聞いたのですが、いかがでしょうか。

○圓藤座長 まだ疫学的知見がないのは事実ですので、こう書いたのでしょうかけれども、先生のおっしゃるとおりでございます。ただ、全体をこう見ていまして、一つこの書きぶりに大きな問題があるかと思っております。今、遠山先生が御指摘のところで、先生がおっしゃるのは食品中に含まれている、こういう魚介類に含まれているものあるいは人間の体の中で代謝されたヒ素化合物についての知見という意味で、疫学的な調査というのはなされ得るのだろうかという御議論だったと思うのですが、この後、神経系の影響とかにあります薬物だとか、次のページにあるジフェニルアルシン酸のようなものにつきましては、曝露を受けた集団というのがありますので、疫学的に検討することはあり得る話であらうと思います。

そういうようなことを考えてみますと、この全体の書きぶりというのは非常に誤解を招く書き方かなというふうに思いますので、これを二つに分けたいと考えております。一つは、無機ヒ素が生物系でもって代謝されて有機化したもの、それによって曝露を受けた、だから通常の魚介類だとかの曝露、摂取によって影響を受けるかどうかというものと、人工産物によって通常生物系が合成することができないものの曝露を受けた、例えば神経系にありますかつての梅毒の治療薬に用いられた物質だとか、トリパノソーマによるアフリ

カ睡眠病の治療薬に用いられている薬物並びにジフェニルアルシン酸のような毒物に関しては、別途取り扱ったほうがわかりやすいのではないかなという気がいたしております。

いかがでしょうか。もしそうなるとうち立てから変わるのですけれども、いかがでしょうか。突然の私の提案で、皆様方を混乱させているようにも思います。

○佐藤委員 いいですか。恐らく最終的な結論というか食品健康影響評価のところに行く、何に曝露するか、何を摂取するのかというのがやっぱり大事な問題になってくるので、今、座長がおっしゃったように、もともと摂取するものが何であって、体内でどう代謝されてというのと、それから、人工的にできた有機ヒ素化合物みたいなものに分けておいたほうがたぶん後の評価がやりやすいのではないかなという感じがするので、ただ、うまくできるかどうか、それは難しいかもしれないですけれども、賛成します。

○圓藤座長 ありがとうございます。従来は無機と有機というふうな分け方でしておりましたけれども、無機と自然界にある有機と人工的に合成された有機化合物と、三つに分けるという方式に変えさせていただいてよろしいでしょうか。その上で先ほどの遠山先生ご指摘の記載の仕方、これは無理難題を言っているようなところでもあるのですけれども、場合によったら、他のほうでしたら摂取の多い人たちと少ない人たちの違いがあるかということも含めて疫学的知見は今のところないというふうに思いますので。

○佐藤委員 ちょっといいですか。追加というか、その無機と無機から何か代謝されるものと、それから、もともと有機化合物みたいな三つにクリアに分かれるかどうかというのは難しいと思うのですね。無機の中で代謝されたものというのをいつも意識しておくみたいな、そういう三つじゃなくて2.5みたいな感じというか、そういうところも大事なのではないかなと思うのですけれども。それともう一つは、有機も無機化される部分というのは多分あるのだろうと思うので、生体内代謝を考えた上でのいろんな影響を見るということで概念はいいのですけれども、それが項目で三つにきれいに分かれるかどうかというのはちょっと難しいかなというふうには思うのですけれども。

○圓藤座長 代謝と化学物質の合成について詳しい先生の御意見をいただきたいと思ます。花岡先生、山中先生、いかがでしょうかね。

○山中専門参考人 今、佐藤先生のほうからも御指摘があったように、全体として考えると有機ヒ素、無機ヒ素を分けてデータを評価するのは非常に難しく、明確には区別をつけることはできないと私自身も考えております。

○圓藤座長 それと、有機の中で自然界の有機と人工の有機と。

○山中専門参考人 人工の有機化合物、特にジフェニルアルシン酸においては、この神経系に対する影響が中心かと思いますが、やはり圓藤先生がおっしゃるとおり違和感が非常にあって、生体内で無機からできるメチルヒ素の毒性とは、区別して評価したほうがいいと私自身も感じております。

○圓藤座長 花岡先生、何か御意見。

○花岡専門参考人 恐らく先ほどの御指摘の中ですと、有機から無機までいってしまうこ

とは生体中ではないのではないかと想像しておりますが、よく話題に出ますアルセノシュガーから酸、それからヒ素脂質もジメチルアルシン酸を持っておりますので、これからもジメチルアルシン酸が誘導されるかと思っておりますので、それはそれで難しい作業になるかなというふうに想像いたしております。

○圓藤座長 ありがとうございます。それでしたら、次回からこの有機を二つに分けて自然界に存在するものあるいは代謝されてできるものと、人工的に合成したものとを区別して、章を分けて記載するようにしたいと思っております。

遠山先生のところの書きぶりにつきましては、少し検討させていただきたいと思っております。ほか、御意見ございませんでしょうか。

○佐藤委員 すみません、ちょっとよろしいですか。さっきの村田先生の質問に関するところなのですが、74 ページの 9 行目から 10 行目、これは曝露されたものでいいのではないですか。その前のところから読んでみると、「飲料水を介して無機ヒ素に曝露したが皮膚病変のない人と比べて」、これは多分繰り返しになるけれども、無機ヒ素に曝露して皮膚病変のある人というものを意味しているのだと思うのですけれども。

○村田専門委員 要らないのではないですか。この場合は被曝ではないので。

○佐藤委員 そういう意味でね。だから、この書き方は皮膚病変のある人だけで十分だと思うのですけれどもね。その前にヒ素に曝露しているよというのは書いてあるわけだから。皮膚病変のある人も皮膚病変のない人もヒ素に曝露されているというのがわかるように書けば、このところでわざわざ被曝露者というふうに書かなくてよくて、逆に村田先生の御質問のようなものを惹起することもないのだろうと思うのです。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局から実験動物における影響について御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、評価書案の 75 ページ 18 行目をご覧ください。

75 ページの 18 行目から有機ヒ素の実験動物等における影響についての記載がございます。まず、急性毒性でございますが、MMA、DMA 及びロキサルソンにおける LD₅₀ はそれぞれ 102 から 3,184 mg MMA あるいは MSMA/kg 体重、1.2 g DMA/kg 体重、14.2 から 69.5 mg/kg 体重であったと報告されているというものがございました。

25 行目でございますが、反復投与毒性でございますが、まず亜急性毒性試験でございます。DMA (V) とロキサルソンをラットに経口投与した知見がございましたので、記載をさせていただいております。まず、27 行目でございますが、DMA を Fischer-344 ラットに 4 週間経口投与を行ったところ、57 mg/kg 体重/日で雄は 50%、雌は 20% が死亡し、8 週間の飲水投与で、雄で 17 mg/kg 体重/日、13 週間の混餌投与では 190 mg/kg 体重/日で雄の Fischer-344 ラットは 100% が死亡したというものがございました。ロキサルソンを雄の Fischer-344 ラットに 64 mg/kg 体重/日、13 週間混餌投与したところ、10 匹中 3 匹が死亡、Holtzman ラットでは 20 mg/kg 体重/日の 13 週間混餌投与で 12 匹中

10 匹が死亡した。また、B6C3F1 マウスでは 136 g/kg 体重/日の 13 週間混餌投与において雄で 10 匹中 6 匹、雌で 10 匹中 8 匹に死亡が見られたという知見がございました。

続きまして、76 ページをごらんください。

76 ページからは慢性毒性に関する知見がございました。2 行目でございますが、MMA (V) は消化管、腎臓、甲状腺及び生殖器系に影響を及ぼすことが知られている。最も感受性の高い影響は下痢であり、ラット、マウス、ウサギ及びイヌで処置期間の延長に伴い、低い用量においても下痢を生じることが報告されているということでございます。

また、7 行目にまいりますと、NOAEL はラットにおける 2 年間混餌投与試験における 3 mg/kg 体重/日であり、下痢に対する LOAEL は 25.7 mg/kg 体重/日という Arnold らによる報告もございました。

また、9 行目でございますが、DMA (V) は膀胱、腎臓、甲状腺及び胎児成長に影響を与えるとされてございます。また、11 行目でございますが、ロキサルソンは消化管、腎臓及び神経系に影響を与え、最も感受性の高い影響はブタにおける神経毒性であるという知見が ATSDR の 2007 年に記載がございました。

14 行目からは慢性毒性のうち発がん性についてまとめてございます。

まず、15 行目の DMA (V) についてでございますが、DMA (V) においては、ラットの膀胱において発がん性が確認されたが、マウスの膀胱では認められていないという報告がございました。

まず、マウスのほうの具体的な知見でございますが、OGG1 欠損マウス及び野生型マウスに DMA (V) の飲水投与 72 週間を行ったところ、OGG1 欠損マウスにおける肺腫瘍の発生頻度及び個数は対照群に比べ DMA (V) 投与群で有意に増加し、一方、野生型マウスにおいては肺腫瘍の発生は見られなかったという報告がございました。

また、26 行目からは AJ マウスに DMA (V) の飲水投与 50 週間を行ったところ、1 匹のマウス当たりの腫瘍数のみ最高用量である 400 ppm 群で対照群に比較して有意に増加したが、投与された DMA (V) 濃度と肺腫瘍の個数及び大きさ、腫瘍形成のあったマウスの数といった指標との間には有利な用量反応関係がみられなかったということが報告されております。

なお、この報告の著者らは、AJ マウスが特に肺腫瘍形成を起こしやすい系統であることから、この試験のみから DMA (V) のマウスに対する発がん性の有無を判断することは難しく、他の系統のマウスでより多くの動物を用いた試験が必要であるとしてございます。

また、35 行目からでございますが、B6C3F マウスに DMA (V) を 104 週間混餌投与したところ、雌雄いずれにおいても DMA (V) 投与に関連していると考えられる膀胱での前がん状態や腫瘍の形成はみられなかったという報告もございました。

続きまして、ラットの知見でございますが、F344 ラットに DMA (V) の飲水投与 104 週間を行ったところ、50 ppm 投与群で膀胱がんが 19%、乳頭腫と合わせた腫瘍では

26%、200 ppm 群では膀胱がん、腫瘍がそれぞれ 39%発生し、12.5 ppm 群と対照群では、腫瘍の発生はみられなかった。なお、本試験では膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかったという報告がございました。

また、10 行目でございますが、同じように F344 ラットに DMA を今度は混餌投与 104 週間したところ、雄ラットの膀胱において乳頭腫は 10 及び 40 ppm 群で 1 例ずつ、がんは 2 及び 100 ppm 群でそれぞれ 1 例と 2 例、雌ラットの 100 ppm 群において乳頭腫とがんがそれぞれ 4 例と 6 例が認められたということでございます。なお、雌雄の対照群ともに腫瘍の発生はみられなかったということでございます。また、膀胱以外の臓器では発がん性は認められなかったということでございます。

続いて、MMA (V) に関する知見をまとめてございます。18 行目でございますが、MMA (V) は実験動物への投与試験では発がん性が確認されてございません。21 行目からマウス、27 行目からラットの知見を紹介してございますが、まずマウスのほうでございますが、B6C3F1 マウスに MMA (V) を混餌投与 104 週間したところ、投与に関連した有意な腫瘍の形成は見られなかったというものでございます。また、27 行目からのラットでございますが、F344 ラットに MMA (V) の飲水投与 2 年間行ったところ、体重、摂食量、飲水量、生存率のいずれの指標も MMA (V) の投与に関連した有意な増加が認められなかった。また、剖検の結果、対照群も含めて全ての投与群で肝臓や膀胱に腫瘍の形成がみられたが、これらは F344 ラットでは自発的に形成される腫瘍と組織学的に共通していることから、肝臓及びその他の臓器においても 2 年間に及ぶ MMA (V) 投与による有意な腫瘍形成はみられなかったという報告がございました。

その下の知見も F344 ラットに MMA (V) を投与した試験でございますが、こちらのほうは 104 週間の混餌投与でございます。その結果、投与に関連した有意な腫瘍の形成はみられなかったというものでございます。

78 ページにまいりまして、4 行目からは TMAO、トリメチルアルシンオキサイドに関する知見でございますが、F344 ラットに TMAO の飲水投与 2 年間を行ったところ、対照群と比較して 200 ppm 投与群において肝腺腫の発生及び腺腫の個数が有意に増加したという知見がございました。

また、11 行目からは d.ロキサソンの投与に関する知見でございますが、2 年間の混餌投与試験では、ロキサソンはラット又はマウスで発がん性を示す明確な証拠はみられなかったと報告がなされてございます。

また、78 ページ 16 行目からは共発がん性の試験の記載がございます。こちらについては、先ほど無機ヒ素の知見のところにも共発がん性の試験がございましたが、こちらの有機のほうにおきましても、参考という扱いでございますけれども、知見がございましたので記載をさせていただいております。

続きまして、79 ページにまいりまして、20 行目からの神経毒性に関する知見でございます。アルセノベタイン及びアルセノコリンを含む食品中の有機ヒ素化合物は、末梢又は

中枢神経毒性に関連していないと考えられている。MMA (V) はラットに 72.4 mg/kg 体重/日、マウスに 67.1 mg/kg 体重/日の用量で投与しても臨床兆候や脳病変を生じず、DMA (V) に関しましても、臨床兆候や組織学的変化を生じないといった類似の結果が報告されているというものでございます。

続きまして、80 ページの 8 行目からの免疫毒性に関する知見でございます。9 行目にまいりまして、有機ヒ素化合物の経口投与における免疫機能に関連した免疫系、リンパ系器官への影響は見られていない。ラット及びマウスに対する MMA (V)、DMA (V)、ロキサルソンの高用量曝露では、免疫系器官では組織学的変化は見られなかったという報告がございました。

17 行目にまいりまして、生殖・発生毒性に関する知見でございます。アルセノベタインによる発達毒性は認められていない。同様に MMA (V) と DMA (V) の早期毒性については情報がほとんどないとされているところでございますが、MMA (V) と DMA (V) につきましては、28 行目から知見を紹介させていただいてございます。

28 行目をご覧ください。SD ラット及びニュージーランド白色ウサギにおける MMA (V)、DMA (V) の経口投与による生殖発生毒性試験では、母体毒性が生じない曝露用量で用量関連影響がみられないことが明らかになっている。器官形成期に MMA (V) ではラット、ウサギ、DMA (V) でもラット、ウサギに反復経口投与を行ったところ、MMA (V) 投与による母体及び胎児毒性は最も高い用量である 500 mg/kg 体重/日、これはラットでございますが、ウサギでは 12 mg/kg 体重/日で見られたが、投与に関連した発生毒性は低用量では認められなかったというものでございます。

また、MMA (V) 投与における催奇形性は確認されなかった。DMA (V) では、母体及び発生毒性がラットで 36 mg/kg 体重/日の用量で見られた。ウサギでは 48 mg/kg 体重/日の用量を投与することにより、ほとんどの母体が流産し、評価する生存胎児が存在しないといった明らかな母体毒性が生じた。ラットやウサギにおける投与に関連した母体あるいは発生毒性が見られない用量は 12 mg/kg 体重/日以下であったという報告がございました。

以上が実験動物に係る有機ヒ素の知見でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。以上までのところで御意見いただきたいと思いますが。

○遠山専門委員 よろしいですか。

○圓藤座長 遠山先生。

○遠山専門委員 ちょっと書きぶりというか書き方の問題での質問ですけれども、例えば 76 ページの 16 行目、17 行目あるいは 77 ページの 18 行目、19 行目、両方ともそこから下のマウス、ラットの結果を総括するような、まとめのような形での記載になっています。ひょっとしてこの Cohen という方の書かれたものをまとめられて、下のいろいろ具体的なマウス、ラットのことをまとめられたのかもしれないのですけれども、ここで Cohen

を引用していて、下にいろいろな文章が出てくると、少なくともこの評価書を読んだときには違和感があるので、もしこの文章を書くのだとすれば、Cohen のものとあと下のほうのいろんな引用文献もすべてこの総括のところに書くか、あるいはこれはもう「Cohen et al.」を省略しておいたほうがわかりやすいかなと思います。

○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。

○遠山専門委員 別件でよろしいですか。

○圓藤座長 はい、別件でお願いします。

○遠山専門委員 80 ページです。80 ページの 1 行目から 6 行目まで、この文章はわかりにくいですね。これらの興奮性の障害は云々で、「受容体上で MMA が活性することにより生じ」と書いてあるのですが、受容体の上で MMA の 3 価のものが活性することによって興奮性の障害が生じるというのは、何かイメージがわからないので、もとの文献に当たっていただいて、もう少しわかりやすく正確に書いていただいたほうが良いというふうに思います。

それに加えて、アンモン角 (CAI) の「I」と書いてありますが、多分これは CA1 ではないかと思うのですが、海馬の中にアンモン角の CA1 から 3 まで 1、2、3 とあるわけですが、むしろアンモン角とまで書かずに、もし書くのだったら海馬ぐらいにしておくか、あるいは海馬領域 (CA1) というぐらいでよろしいのではないのでしょうか。

○圓藤座長 ありがとうございます。

○遠山専門委員 ただ、特に最初のほうですね。最初のほうの質問については、よろしくお願いたします。

○圓藤座長 いかがでしょうか。よろしいでしょうか。少し原典に当たりまして、確認点検したいと思います。

ほか、ございませんでしょうか。田中先生。

○田中専門委員 すみません、80 ページの⑥の生殖発生毒性のところなのですが、18 行目にアルセノベタインによる発達毒性は認められていないという表現で、その発達毒性という言葉の使い方がこの後の続いている文章を読むと、神経発達毒性というふうにするほうがいいのかと思います。もしそうではなくて、もう発生事象そのものにそういう変化が認められていないということを言いたいのであれば、ここはやっぱり発生毒性という言葉にしたほうが良いと思います。言葉の使い方なのですが、すみません。

○圓藤座長 少し確認したいと思います。発生毒性なのか発達毒性なのかということと、神経毒性なのかということを含めまして、もとの論文を点検したいと思います。

ほか、ございませんでしょうか。

○田中専門委員 すみません、もう一点いいですか。75 ページの 15 行目、d の遺伝毒性という項目があって、中は何も書いていないのですが、これは今現在、情報収集中ですけれども、とりあえずないということなのではないでしょうか。

○林課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。遺伝毒性の部分につきましては、前回の

汚染物質部会におきまして、無機ヒ素のところにつきましては、本日の参考でお配りしております無機ヒ素の遺伝毒性についてというのをまとめさせていただいております。その無機ヒ素の遺伝毒性に関する議論の中で、先ほどからお話が出てございますが、生体内で無機ヒ素が有機、メチル化するというようなこともございますので、有機ヒ素の部分も含めまして、遺伝毒性については文献を収集して整理するよう御指示をいただいておりますが、有機のほうの遺伝毒性の知見については、非常に膨大でございまして、現在精査をしているところでございますので、今回はこの評価書案のほうには、掲載はしておりません。

○圓藤座長 ありがとうございます。よろしいでしょうか。

○香山専門委員 80 ページの 23 行目のところなのですが、そこまでに書いてある「児動物におけるうつ病様行動に関連した神経内分泌マーカーを変化させることが知られており」、それから次に、すぐに「ヒ素のメチル化阻害は発生毒性を増加させることが知られている」とあるのですが、ここで何かそういう事例とか実験のことが一言入らないと、ちょっと文章がつながらないと思いますので、例えばメチル化阻害のことにすることが何も書いていないので、抜けていると思うのですね。それを加えていただければよろしいかと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。

はい、遠山先生。

○遠山専門委員 今の場所の二、三行下、80 ページの 25、26 のところで、「しかしながら、主要な動物種差や情報が不足しているためにヒトへの直接外挿は困難である」というのは、これも文章がわかりにくいですね。普通は動物種差があるのは当然で、それをもとに一定の条件のもとに外挿しているのですから、量反応関係がはっきりしていないのかよくわかりませんが、何か言葉がないと、このままだとまずいかなというふうに思います。

あと、直接外挿というのですが、間接の外挿というのがあるのかどうかわかりませんが、余りないので、外挿は外挿だと思いますね。

○圓藤座長 ありがとうございます。まだまだ素案ですので、御指摘いただきまして、原典に当たって修正していきたいと考えております。ほか、ございませんでしょうか。

それでは、時間が限られておりますので、またお気づきの点がございましたらメール等で御意見いただきたいと思っております。

では、有機化合物についてはまだまだ不十分でございまして、適宜修正を行いたいと考えております。

それでは、次に無機ヒ素及び有機ヒ素の遺伝毒性についてであります。少し林課長補佐のほうから補足していただきましたけれども、本日、参考として配付しております資料、無機ヒ素の遺伝毒性については、山中専門参考人に作業に御協力いただいて整理したもので、前回第 7 回汚染物質部会においてこれを用いて無機ヒ素の遺伝毒性について審議い

たしました。前回の部会の議論で、専門委員や委員の皆様方から無機ヒ素として摂取されても、ヒトの体内で無機ヒ素がメチル化され、有機ヒ素となることを考えれば、有機ヒ素の遺伝毒性についても考慮に入れる必要があるという意見がございました。そこで、前回以降、改めて有機ヒ素による遺伝毒性についての知見を含めて収集、整理することになりました。これにつきまして、御担当いただきました山中専門参考人からコメントをお願いしますでしょうか。

○山中専門参考人 先ほどから議論を繰り返しているわけですが、従来、無機ヒ素と有機ヒ素の毒性の評価については、体内で無機ヒ素がメチル化され有機ヒ素となること考慮すれば区別が付きにくいと思います。さらに、無機のヒ素の毒性に関しましては、むしろかつては有機化、いわゆるメチル化代謝することによって毒性の軽減という解釈が一般的であったわけですが、評価書の精査等にも説明がりましたが、代謝生成した有機ヒ素の中でもある特定のものについては非常に無機よりも遺伝毒性が強いと示唆されるようなデータが最近報告されてきました。

また、前回の部会での御指摘以来、ヒ素の遺伝毒性に関する知見を有機ヒ素による毒性も含めて、私自身ももう一度ざっと見てみましたが、一つは知見の数が非常に膨大であること、それからもう一つは、試験に用いた濃度、化合物の種類などの妥当性ならびに判定などの精査については、非常に複雑で難しいという印象を受けました。したがって、この評価につきましては、遺伝毒性の複数の専門家の先生方に御判断をいただくのが一番いいのではないかと考えております。

以上でございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。御意見いただけますでしょうか。非常に膨大な知見があり、また、ホットな議論がなされているところでございますので。

山中専門参考人が今おっしゃったように、有機ヒ素を含めてヒ素の遺伝毒性に関しては膨大な数の知見があり、その精査にはかなりの労力と、それから複数の専門家での総合的な検討が必要ではないかと考えております。また、評価書案のどこにありますでしょうか、分子機構につきましても、近年さまざまな報告がなされておりますので、そういった知見もあわせて整理する必要があるかと考えております。また、前回の汚染物質部会での遺伝毒性の議論の中でもメチル化されたヒ素の遺伝毒性や分子機構についても検討すべき課題として挙げられております。無機ヒ素の遺伝毒性については、前回の汚染物質部会において一定の知見の整理ができておりますが、有機ヒ素の遺伝毒性については、知見の量も膨大でありますので、いったん小グループで知見を整理していただく。その際には、分子機構についても整理していただくというのではいかがかと。小グループで作業していただいているかと思っておりますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。その小グループでは、遺伝毒性メカニズムだけでなく、それらからどのような評価方法を採用すればいいかということも含めて検討していただいているかというふうに思っております。ありがとうございます。

また、小グループのメンバーにつきましては、化学物質・汚染物質専門調査会にかかわっていらっしゃる専門委員、専門参考人の先生を中心に選ばせていただきたいと思いますとおりますが、御参加いただける方、自薦でございますでしょうか。もしないようでしたら、私のほうで推薦させていただいてお願いしたいというふうに思っておりますけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。少し議論が複雑になりますので、多段階になるかもわかりません。小グループには遺伝毒性の専門家だけでなく、場合によっては評価手法の専門家も入っていただいて、その両者での議論というのも必要であろうかというふうに考えております。

それでは、ヒ素の遺伝毒性、発がんメカニズムについては座長指名によるメンバーで構成された小グループにおいて別途作業を行うことにしたいと思います。小グループのメンバーにつきましては、また後日事務局を通して連絡させていただきますので、よろしくお願いたします。そして、小グループでの一定の検討の後、その検討の結果について部会で報告し、それをもとに部会としてのヒ素の遺伝毒性の扱いについて審議していきたいというふうに考えております。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。作業がこの夏の暑いときにできるかどうかということにかかっております。

続きまして、評価書に戻りますが、国際機関等の評価につきまして、これはまだ審議しておりません。この機会に整理しておきたいと思いますが、事務局より御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、評価書案の 83 ページをごらんください。28 行目からは国際機関等の評価をまとめてございます。

まず、29 行目からの日本の状況でございますが、水道水の水質基準に関する省令におきましては、ヒ素及びその化合物の基準値として 10 µg/L 以下（ヒ素として）であることが定められてございます。この水質基準の見直しの際の評価におきましては、発がん性に基づくヒ素の TDI または実質安全量、VSD はもとより、それに基づいた飲料水中のヒ素濃度の確実性の高い健康指針値を導き出すことは現時点ではできないとして、ヒ素発がん性に関するリスクアセスメント関連のかなりの不確実さと飲料水からのヒ素除去の実際的な困難さから見て、従来からの基準値 10 µg/L が維持されるべきであるとしてございます。

続きまして、84 ページの 3 行目からでございますが、独立行政法人製品評価技術基盤機構、NITE では、ヒ素及び無機ヒ素化合物の経口曝露に関するリスク評価を行っております。その経口曝露におけるリスクは、台湾におけるヒ素の井戸水汚染の横断研究から色素沈着と角化症の増加を指標にした NOAEL 換算値 0.8 µg ヒ素/kg 体重/日を体重 1 kg 当たりの 1 日経口摂取量で除した曝露マージン、MOE を算出することで評価を行っております。その結果、経口摂取の場合、MOE は 1.1 となり、不確実係数積 10 よりも小さく、現時点ではヒトの健康に悪影響を及ぼすことが示唆されてございます。

また、11 行目からでございますが、日本産業衛生学会の許容濃度等に関する委員会におきましては、ヒ素及びヒ素化合物において、第 1 群、ヒトに対して発がん性があるとしてございます。

続きまして、17 行目からの JECFA の知見でございます。JECFA におきましては、これまで何回か PTWI の検討が行われてございます。まず、1983 年から行われているところでございますが、1988 年の第 33 回の JECFA 会合におきましては、Grantham らのデータから飲料水中のヒ素濃度が 100 $\mu\text{g As/L}$ を超えると毒性の兆候が増加する可能性があるとして、飲料水摂取量を 1 日当たり 1.5 L、体重 70 kg として 15 μ ヒ素/kg 体重/週という PTWI を定めてございます。

しかし、2010 年の第 72 回 JECFA 会合におきまして、PTWI の再評価が行われてございます。その結果、ここにちょっと知見を具体的に書いていないのですけれども、Chen2010 年の肺がんに関する知見でございますけれども、この評価書案の 45 ページのほうに記載がございまして知見でございますが、その知見を用いまして、ベンチマークレスポンス、BMR を 0.5% と設定したときのベンチマークドース、BMD の 95% 信頼下限値、 $\text{BMDL}_{0.5}$ が 3.0 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日と算出されたが、推定した経口総曝露量に幅がある影響で、 $\text{BMDL}_{0.5}$ は 2~7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日の範囲をとる可能性があるとしてされました。

1988 年の第 33 回会合で設定された 15 $\mu\text{g/kg}$ 体重/週という PTWI は、1 日当たりに換算いたしますと 2.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日になるのですけれども、この値が 2010 年の会合で出された $\text{BMDL}_{0.5}$ の範囲内にあるのは適切ではないとして、JECFA におきましては、2010 年の会合におきまして PTWI を取り下げたということでございます。

続きまして、34 行目からの WHO の飲料水水質ガイドラインでございますが、飲料水水質ガイドライン第 3 版がまず 2004 年に出版されているのですけれども、85 ページにまいりまして、1 行目でございますが、自然水のヒ素濃度は通常 1-2 $\mu\text{g/L}$ であるが、自然起源の発生源を持つ地域では 12 mg/L という高濃度事例もある。低濃度領域での実際のリスクには、無視できない不確実な要素が存在し、作用機序に関する入手可能なデータからは、高濃度域での毒性データを直線的に外挿するか、非直線的に外挿するかを決定づける生物学的根拠が得られない。ヒ素の発がん性に関するリスク評価には不確実な要素が多いこと、定量限界は 1-10 $\mu\text{g/L}$ の範囲であること、飲料水からヒ素を除去して濃度を 10 $\mu\text{g/L}$ 以下とすることが困難であることから、飲料水中のヒ素濃度 10 $\mu\text{g/L}$ を暫定基準値としたというものでございます。

なお、2011 年に第 4 版が出ているのですけれども、その際にも第 3 版で設定された暫定基準値が維持されているということでございます。

続きまして、18 行目からの EFSA に関する知見でございます。EFSA は 2009 年に無機ヒ素に関する評価を行っております。膀胱がん、肺がん、皮膚がん及び皮膚病変について入手した全データは、食事による無機ヒ素の総曝露量が測定されておりませんでしたので、飲料水中ヒ素濃度を曝露測定基準として使用してございます。そうしましたところ、

さまざまなデータにベンチマークアプローチを適用いたしまして、皮膚がん、膀胱がん、肺がんについて BMCL を算出して評価に用いてございます。その結果、肺がんに関する Ferreccio ら（2000）のデータをもとに推定した BMDL₀₁ が 0.34 µg/kg 体重/日と最も低く、台湾北東部で膀胱がんについて調査したデータから推定された BMDL₀₁ が 7.5 µg/kg 体重/日と最も高い値を示したということでございます。

無機ヒ素は直接 DNA と反応しないため、提唱されているどの発がん機構についても閾値を求めることが必要であると考えられるが、用量反応関係に関する不確実性を考慮すると、健康リスクがない無機ヒ素の用量をヒトのデータから決定するのは適切ではない。したがって、一つの参照値ではなく、BMDL₀₁ の全範囲 0.3-8 µg/kg 体重/日を用いるべきであり、MOE を用いて評価されるべきであるとされてございました。ヨーロッパにおける平均的あるいはそれ以上の無機ヒ素の推定摂取量は、上記の BMDL₀₁ の範囲に入ってしまうため、MOE はほとんどないことがわかったため、EFSA は食品からの無機ヒ素摂取はなるべく低く抑えられるべきであるとしております。

なお、6 行目でございますが、EFSA におきましては、魚介類に多く含まれるアルセノベタインには有害な影響はないとされておまして、ヒトにおいては主に DMA に代謝されるアルセノシュガーやアルセノリピッドを含むその他有機ヒ素に関する毒性学的な影響についてはデータが得られなかったため、EFSA はこれらの有機ヒ素化合物は評価の対象とはしていないということでございます。

また、11 行目からは EPA の知見をまとめてございます。米国の EPA では、Tseng らの台湾におけるヒ素の井戸水汚染の横断研究で明らかになった住民の色素沈着過剰と角化症の増加を指標にして、NOAEL を 9 µg/L、これを換算いたしますと 0.8 µg As/kg 体重/日と算出しております。この換算には実際のヒ素摂取データは不明であったのですが、日常食である米及びサツマイモからのヒ素摂取量を 2 µg/日と仮定し、求めたというものでございます。

同様に 1977 年の台湾におけるヒ素による鳥脚病の用量依存的増加に関する研究をもとに LOAEL を 170 µg/L、換算値 14 µg As/kg 体重/日と算出しております。NOAEL 0.8 µg As/kg 体重/日に不確実係数 3、この内訳といいますか理由が生殖影響のデータが不足していること、NOAEL が感受性の高いヒトへの影響をとらえきれているかどうかに関する不確実性を適用し、RfD を 0.3 µg As/kg 体重/日としているということでございます。また、EPA は発がん性についても評価を行ってございまして、発がん性については、線形多段階モデルを用いた発がん性パラメータである発がんスロープファクターを使用して評価を行っております。その結果、皮膚がんの経口スロープファクターを 1.5 としているということでございます。

なお、33 行目からでございますが、EPA におきましては、ヒ素化合物の発がん性について無機ヒ素化合物は分類 A 発がん性物質、カコジル酸は分類 D ヒト発がん性が分類できないとしてございます。

続いて、87ページでございます。

IARCでございますが、IARCにおきましては、1987年と2004年にこれまで評価を行っておりまして、その結果、IARCの発がん性評価においてはグループ1、ヒトに対して発がん性を示すと位置づけされておりました。ところが、16行目からでございますが、2011年に再評価を行ってモノグラフが公表されているのですけれども、その2011年に公表されたモノグラフにおきましては、実験動物における無機ヒ素の発がん性について少し表現が変わっておりまして、IARCの2004年までの評価では、実験動物における無機ヒ素の発がん性については、エビデンスは限定的であるとしていましたが、20行目にまいりまして、再評価の結果、実験動物における無機ヒ素の発がん性には十分なエビデンスがあると変更になっております。

さらに2011年の再評価におきましては、有機ヒ素の発がん性についての分類も行っており、DMA(V)やMMA(V)は、ヒトに発がんを起こす可能性があるとして、グループ2Bに分類し、アルセノベタインやその他ヒトにおいて代謝されない有機ヒ素化合物の発がん性については分類できないとして、グループ3としてございます。

最後に、26行目からのドイツ研究振興財団に関するものがございましたので、載せてございますけれども、ヒ素及び無機ヒ素化合物を発がん物質となつてございますが、「物質」でございます。ドイツにおきましては、ヒ素及び無機ヒ素化合物を発がん物質(カテゴリー1)としているというものがございました。

以上、簡単でございますが、国際機関等の評価についてでございます。

○圓藤座長 ありがとうございます。御意見いただきたいと思ひます。遠山先生。

○遠山専門委員 申しわけないのですけれども、83から今の最後まで、87まで論理が通っていないところが多々あって、文章も少しわかりにくいことが多過ぎるので、どうしましょう、一々言つていったほうがいいですか。もう少し見直しをしていただいて、論理的にちゃんと通るようにしないと、何を言いたいのかよくわからないところとか、少しあいまいな部分が多過ぎるのではないかと思うのですが。

○圓藤座長 細かい点につきましては、また御意見、後ほどいただければ結構かと思ひますが、大卒のところをお願いしたいと思ひます。

私もこの評価のところ、何をもとにどういう手法でもって、どう決めたかというふうなポイントでまとめていくほうがいいのではないかと思つております。例えば後で追加してほしいのですが、日本の環境省のほうで、大気中のヒ素を曝露することによつての影響を見て、それをユニットリスクとして算出して環境基準を決めるという作業をして、環境審議会のほうで通つておりますので、そういうふうなことも記載していただければと思つております。また、日本産業衛生学会のほうも経気道曝露についての評価の仕方をしておるわけですので、それでもってユニットリスクを出しているということですので、そういうふうな流れで書いていくことが適当であろうと思つております。ほかのところでも幾つかあろうかと思ひます。

それから、気がついたところでは、米国環境保護庁の箇所で農薬の略称が幾つか挙がっております。この固有名詞のフルネームも必要であろうと思いますし、先ほど見直しました人工的につくられたものについては、別途別表記のところに記載したほうがいいのではないかと思います。

それから、カコジル酸という言葉がここで出ております。カコジル酸という言い方も農薬のときはよく使っておりますけれども、この評価書のほうではジメチルアルシン酸の略称 DMA でいいと思います。カコジル酸という言葉を残したい場合は、括弧カコジル酸ぐらいでいいと思っています。

○遠山専門委員 時間ももう限られていると思うのですが、表現を少し正確に確認していただいたほうがいだろうというところも多々あります。例えば 84 ページのところ、上から順番にいきますが、6 行目ぐらいから 10 行目ぐらいのところ、製品評価技術基盤機構 2008 ですが、ここで 8 から 10 行目で MOE が 1.1 でもって不確実係数積 10 より小さいから現時点ではヒトの健康に悪影響を及ぼすことが示唆されたと、はっきりそういうふうに書いているのですか、「悪影響を及ぼすこと」と。そう書いてあるのだったらそれでいいのですが、そこまで書き込んでいるのかなと疑問に思いました。それが一つです。

それから、例えば 84 ページの 28 から 32 行目ぐらいの間のところですが、推定した経口総曝露量に幅がある影響で BMDL_{0.5} が 2~7 µg/kg 体重/日の範囲をとる可能性があると言われたと。可能性という表現が適切かどうかという問題もあるのですが、それでかつ、その後 15 µg/kg 云々で、これがこの BMDL の範囲内にあるのは適切ではないとして取り下げることにしたというあたりがもう少し丁寧に書いていただいたほうがわかりやすいのではないかなと思います。

それから、85 ページ 5 行目から 6 行目、7 行目ぐらいですが、定量限界は 1-10 µg/L の範囲というのは、これは下のほうの定量限界だけを書けばいいですよ。それで飲料水からのヒ素を除去して濃度を 10 µg/L 以下とすることが困難であるというこの辺の記載が、これは WHO がそういうふうに書いてあるのだったら、それはそれでいいのですが、こういう書き方で本当に適当なのかどうかというあたりが疑問に思いました。

それから、同じく 85 ページの 33 行目から 35、36 行目ぐらいのところ、わたってのところですが、特に 35 行目のところで健康リスクがない無機ヒ素の用量をヒトのデータから決定するのは適切ではないというのですが、健康リスクというのは御承知のように、ここで改めて言うまでもないですが、定量的な、数量的な概念で一定のリスクが常にあるわけですから、健康リスクがない無機ヒ素の用量というのは、ある意味ではほとんど存在し得ないわけで、その辺の表現も WHO がそう書いてあるのだったらいいのですが、ちょっと検討が必要かなと思いました。

それから、86 ページは 1 行目から 5 行目まで、ヨーロッパにおける平均的あるいはそれ以上の無機ヒ素の推定摂取量は BMDL の範囲に入ってしまうために云々というところで、無機ヒ素摂取量はなるべく低く抑えられるべきであるとして記載されています。

無機ヒ素の推定摂取量というのは、むしろヒトの曝露量なので、後で申しあげようと思っていたのですが、ヒトの曝露のところのデータのところでは少し前の 22 ページから始まる章なのですが、そのところの書きぶりが今の状態ではこの評価書は不十分だと思うので、そこを書きかえるときに使えるのではないかなというふうに思いました。

それから、86 ページの 13 行目ぐらいから 16 行目ですが、まず、井戸水の話があって、突然 15 行目でお米とサツマイモの例が出てきて、そこからの摂取量 2 $\mu\text{g}/\text{日}$ と仮定して求められたというあたりの論理がこの文章のままだとわかりにくいのではないのでしょうか。

あと、その下の RfD とかスロープファクターとかその辺いろいろ書かれているのですが、そのあたりももう少しわかりやすく書いたほうがいいかなというふうに思いました。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。また次回までに修正していきたいと思います。ほか、ございませんでしょうか。

まだまだ素案でございますので、追加し、修正する箇所は多いかと思えます。

国際機関による評価はいったんここで終わりにして、また御意見いただきましたらメールでも御指示いただきたいと思えます。そして、次回のときに改めて審議したいと思えます。

続きまして、議事事項 2 その他でございますが、事務局より何かございますでしょうか。

○林課長補佐 特にございませませんが、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えますので、よろしく願いいたします。

また、遺伝毒性の小グループのお話がございましたけれども、その小グループ打合せにつきましても、座長から指示いただきました後、先生方に御連絡をさせていただきたいと思えます。よろしく願いいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。

○遠山専門委員 よろしいでしょうか。

○圓藤座長 はい、遠山先生。

○遠山専門委員 評価書の先ほど申し上げた曝露のところについて、ちょっと一言だけよろしいでしょうか。

22 ページから 31 ページにわたる部分なのですが、曝露というときに吸入曝露があって、経口曝露があって、特に 22 ページの経口曝露の (1) の食品からの曝露の節にわたるところすべてに関してなのですが、そこでいろいろな食品についてのヒ素の含量が書いてあります。26 ページの 10 行目ぐらいから日本で消費されるヒジキに含まれる云々というので、海藻に含まれるヒ素の量が書いてあって、そのあたりからヒトが食べている量の話が予想摂取量とか、それが少しぼつぼつと出始めてきて、26 行目から 36 行目ぐらいのところまで、リスク評価に関係するような WHO とか JECFA の話が入ってきているのです。

よね。この辺はちょっと整理をして、海藻中に含まれる濃度だけを書くのだったら、とりあえず書いておいて、大事なことはやはり我々が食品安全委員会なのですから、食品からのくらい摂取しているという情報が今までにあるのかということがわかるように項目を別途つくって、一番最後がいいのではないかと考えていますが、このヒトにおける曝露量推定値の現状とかというのをつくって、まとめていただけると、ヒトの曝露の 22 ページの第 3 章のヒトにおける曝露のところの章が整理されるのではないかなというふうに思います。

以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほか、御意見ございますでしょうか。香山先生。

○香山専門委員 今、本当に取り立てることではないのですが、JECFA に行くと、ついでトキシコロジストとしてはエクスポージャーと言ってしまうのですが、いや、ここではインテイクだと言われるのですね。ですから、ここに経口曝露というのが本当はこういうふうな書き方がいいのか、経口摂取量としたほうがいいのかなどというふうに今遠山先生のコメントを聞いておりましたところでございます。委員会として方向性を決めていただければと思います。

○圓藤座長 その辺のところはこれまでの食品安全委員会、ヒ素以外のいろんな物質も扱っておりますので、それらとの整合性もあわせて検討したいと思っております。

ほか、ございませんでしょうか。佐藤委員、お願いします。

○佐藤委員 今のお話も大事だろうと思うのですが、先ほど座長が何か目次を見ろみたいな話をされたのでちょっと気がついたというか、気になったのですけれども、目次の 2 ページ目、IVの安全性にかかる知見の概要というふうに書いてあるのですけれども、これは「安全性にかかる」でいいのでしょうか。昔は有害性と書いていたような気がするのですけれども、何か議論があって安全性にしたのだったらそれでいいのですけれども、何か理由があったのでしょうか。私が忘れていただけなのか。

○圓藤座長 その辺のことも含めて検討したいと思えます。またそこで必要な知見でありまして、例えば体内動態が直接安全性、有害性でありませんので、また表記の仕方につきまして修正したいと思えます。

ほか、ございませんか。

それでは、ヒ素の評価に当たりまして、遺伝毒性が発がんにかかわっていくかという以外にも部会として検討すべきポイントが多数あります。例えばヒト疫学知見で得られた飲料水中の無機ヒ素濃度をどう扱うのか、どのエンドポイントを選択するのか、以前から問題にありました LOAEL、NOAEL 法を採用するのか、ベンチマークドース法を採用するのか、一日摂取量の推定をどのように行うかなどといったことも検討していく必要がございます。また、遺伝毒性の問題につきましても、まずは小グループにおいて有機ヒ素の知見を中心に整理していただき、発がんメカニズムを含めて一定の検討がなされるということになろうかと思えます。

また、それと並行しまして、汚染物質部会において有機ヒ素の知見について審議するということになります。そして、遺伝毒性の小グループでの作業が一段落しましたら、その段階で汚染物質部会において小グループにおける遺伝毒性に関する作業結果を踏まえて、遺伝毒性に関する審議を再度行い、その後、一つずつ検討すべきポイントをクリアしていきたいと考えております。今後ともどうぞよろしく願いいたします。

それでは、以上をもちまして、第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会を閉会したいと考えておりますが、追加すべきことはございますでしょうか。

それでは、閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。