

化学物質・汚染物質評価書

食品中のヒ素

2013年12月

食品安全委員会

目 次

＜審議の経緯＞	3
＜食品安全委員会委員名簿＞	4
＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞	4
I. 背景	9
II. 評価対象物質の概要	9
1. 物理化学的特性	9
(1) 金属ヒ素	9
(2) 無機ヒ素化合物	10
(3) 有機ヒ素化合物	12
(4) ヒ素の分析法	17
2. 主たる用途及び生産量	21
3. 環境中の分布・動態	22
(1) 大気	22
(2) 土壌	23
(3) 水域・底質・地下水	24
(4) ハウスダスト	24
(5) 生態系におけるヒ素の循環	25
4. 現行規制等	27
III. ヒトにおける曝露	29
1. 経口曝露	29
(1) 食品からの曝露	29
(2) 経口曝露量の推定	37
2. 吸入曝露	39
IV. 安全性にかかる知見の概要	39
1. 体内動態	39
(1) 吸収	39
(2) 分布	41
(3) 代謝	42
(4) 排泄	46
2. 無機ヒ素化合物の影響	47
(1) ヒトにおける影響	47
(2) 実験動物等における影響	64
3. 有機ヒ素化合物の影響	81
(1) ヒトにおける影響	81
(2) 実験動物等における影響	82
4. 人工有機ヒ素化合物の影響	88
(1) ヒトにおける影響	88
(2) 実験動物等における影響	89
5. 遺伝毒性	92
(1) ヒトにおける影響	92
(2) 実験動物等における影響	98

6. 毒性のメカニズム	120
(1) 遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷	120
(2) DNA 修復の変化	122
(3) DNA メチル化の変化	123
(4) 細胞形質転換	124
(5) 細胞増殖の変化	124
(6) 細胞シグナル伝達の変化	124
(7) ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化	125
(8) 遺伝子増幅	125
(9) 突然変異／遺伝毒性の促進	125
V. 国際機関等の評価	126
1. 国際がん研究機関 (IARC)	126
2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)	127
3. 世界保健機関 (WHO) 飲料水水質ガイドライン	128
4. 米国環境保護庁 (EPA)	128
5. 欧州食品安全機関 (EFSA)	130
6. 日本	132
(1) 厚生労働省 厚生科学審議会 水質基準の見直し	132
(2) 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)	133
(3) 環境省 中央環境審議会 大気環境部会健康リスク総合専門委員会 (参考)	133
(4) 日本産業衛生学会 許容濃度等に関する委員会 (参考)	133
VI. 食品健康影響評価	134
1. 体内動態	134
2. 毒性	135
3. 曝露量	136
4. 用量反応評価	136
(1) NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用	136
(2) 非発がん影響	140
(3) 発がん影響	140
(4) 飲料水汚染地域の日無機ヒ素摂取量の推定	144
5. まとめ及び今後の課題	153
＜別紙：略号等＞	155
＜参照＞	158

＜審議の経緯＞

－清涼飲料水の規格基準改正関連－

2003 年 7 月 1 日	厚生労働大臣から清涼飲料水中の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0701015 号)
2003 年 7 月 3 日	関係書類の接受
2003 年 7 月 18 日	第 3 回食品安全委員会(要請事項説明)
2003 年 10 月 8 日	追加資料受理

－自ら評価関連－

2009 年 3 月 19 日	食品安全委員会第 278 回会合(自ら評価の決定)
2009 年 6 月 11 日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2009 年 8 月 20 日	第 3 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2010 年 1 月 27 日	第 4 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2011 年 1 月 19 日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2011 年 3 月 10 日	第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2012 年 2 月 15 日	第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2012 年 7 月 4 日	第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2013 年 3 月 15 日	第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会
2013 年 6 月 25 日	第 9 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2013 年 7 月 30 日	第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2013 年 8 月 30 日	第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会
2013 年 8 月 30 日	第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会幹事会
2013 年 10 月 28 日	第 492 回食品安全委員会(報告)
2013 年 10 月 29 日	から 11 月 27 日まで 国民からの意見・情報の募集
2013 年 12 月 5 日	第 6 回化学物質・汚染物質専門調査会
2013 年 12 月 12 日	化学物質・汚染物質専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年 12 月 16 日	第 498 回食品安全委員会(報告) (同日付けで農林水産大臣、厚生労働大臣に報告)

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*1）	見上 彪（委員長代理*3）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄*2	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*4）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井 克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田 容常

- *1：2007年2月1日から
 *2：2007年4月1日から
 *3：2009年7月9日から
 *4：2011年1月13日から

＜食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿＞

(2011年9月30日まで)
 佐藤 洋*（座長）
 立松正衛（座長代理）

青木康展	白井智之*	村田勝敬*
安藤正典	津金昌一郎*	安井明美
圓藤吟史**	寺本敬子	山内 博*
圓藤陽子	遠山千春*	山中健三*
太田敏博*	中室克彦	吉永 淳*
川村 孝*	長谷川隆一*	鰐淵英機*
熊谷嘉人	花岡研一*	
渋谷 淳*	広瀬明彦	

(2012 年 11 月 26 日まで)

佐藤 洋^{*,◆} (座長[◆])

長谷川隆一 (座長代理)

青木康展[※]

圓藤吟史^{※*}

圓藤陽子

香山不二雄^{*}

熊谷嘉人

渋谷 淳[※]

白井智之^{*}

祖父江友孝^{*}

田中亮太^{*}

寺本敬子

遠山千春^{*}

中室克彦

広瀬明彦^{*}

増村健一

村田勝敬^{*}

安井明美^{*}

吉永 淳^{*}

鰐淵英機^{※*}

※：幹事会

*：汚染物質部会

◆：2012 年 6 月 30 日まで

(2013 年 9 月 30 日まで)

圓藤吟史^{*} (座長)

長谷川隆一^{**} (座長代理)

青木康展^{※**}

圓藤陽子

香山不二雄^{*}

熊谷嘉人

渋谷 淳[※]

白井智之^{*}

祖父江友孝^{*}

田中亮太^{*}

寺本敬子

遠山千春^{*}

中室克彦

広瀬明彦^{*}

福島哲仁^{*}

増村健一^{**}

村田勝敬^{※*}

安井明美^{*}

吉永 淳^{*}

鰐淵英機^{※*}

※：幹事会

*：汚染物質部会

**：第 9～11 回汚染物質部会

(2013 年 12 月 5 日から)

圓藤吟史 (座長)

長谷川隆一 (座長代理)

青木康展

浅見真理

圓藤陽子

香山不二雄

川西 徹

川村 孝

熊谷嘉人

渋谷 淳

祖父江友孝

高橋 智

田中亮太

野原恵子

福島哲仁

増村健一

村田勝敬

村山典恵

吉田 充

吉永 淳

吉成浩一

鰐淵英機

<第 7 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村 孝

山内 博

花岡研一

山中健三

<第 8 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村 孝

山中健三

花岡研一

<第 9 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

高橋和彦

山中健三

花岡研一

<第 10 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村孝

花岡研一

高橋和彦

<第 11 回化学物質・汚染物質専門調査会専門参考人>

川村孝

花岡研一

高橋和彦

要 約

食品安全委員会において自らの判断で行う食品健康影響評価及び清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価として、各種試験成績、疫学調査結果等を用いて、食品中のヒ素に係る食品健康影響評価を行った。

評価に用いた試験成績は、無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物及び人工有機ヒ素化合物を被験物質とした体内動態、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性、遺伝毒性等に関するものである。

無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取し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、最小毒性量（LOAEL）は 7.6～125 µg/L、発生率が 5%増加するベンチマーク濃度の 95%信頼下限値（BMCL₀₅）は 19.5～54.1 µg/L であった。

また、無機ヒ素曝露により、ヒトにおいて発がん（肺癌、膀胱癌等）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。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、ヒ素の直接的な DNA への影響の有無について判断することはできない。また、動物実験（げっ歯類）のデータからは、ヒ素による発がんメカニズムについて、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 損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムが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。

本評価において、上記のヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素の無毒性量（NOAEL）（又は LOAEL）又はベンチマーク用量の 95%信頼下限値（BMDL）の値は、皮膚病変で LOAEL 4.3～5.2 µg/kg 体重/日及び BMDL₀₅ 4.0～4.2 µg/kg 体重/日、神経系（IQ 低下）への影響で NOAEL 3.0～4.1 µg/kg 体重/日、生殖・発生への影響で NOAEL 8.8～11.1 µg/kg 体重/日、肺癌で NOAEL 4.1～4.9 µg/kg 体重/日並びに膀胱癌で NOAEL 5.0～12.1 µg/kg 体重/日及び BMDL₀₁ 9.7～13.5 µg/kg 体重/日であった。しかしながら、飲料水濃度をもとにした疫学調査からの NOAEL 又は BMDL の算定において、飲料水濃度からの一日無機ヒ素摂取量推定の際に全体的に摂取量が過小に評価されている可能性があるほか、飲料水からの曝露が高い場合においても、

食事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、その結果には無視できない誤差が伴っていると考えられた。

他方、我が国において、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の推定無機ヒ素摂取量は、数種の陰膳調査による平均値で 0.130~0.674 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。そのうち食品安全委員会（2013）が行った調査では平均値 0.315 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値 0.754 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日とのデータがある。

本評価で算定した NOAEL 又は BMDL の値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない。そのため、日本人における一部の高曝露者では今回算定した NOAEL 又は BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある。

ヒ素汚染地域の飲料水中ヒ素濃度から総無機ヒ素摂取量を推定することの妥当性と、その推定値に基づく用量反応性評価の結果を飲料水からの摂取がほとんどない我が国のヒ素曝露状況の評価に適用することの妥当性については検討が必要であり、NOAEL 又は BMDL を算定して耐容一日摂取量（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。例えば、飲料水汚染地域と我が国との食生活、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がある。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が多い。

有害性評価に必要な発がんメカニズムなどについての知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、最新の科学的知見に基づく食品健康影響評価によっても解明できない要因がまだ多く含まれており、その結果、推定と現実との間の乖離がもたらされたと考えるべきである。有害性評価結果と現在の我が国の状況と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。

したがって、今後、曝露量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、通常の生活での曝露レベルの集団を対象とした疫学調査及び毒性メカニズムに関する研究が必要である。また、有機ヒ素については、食品健康影響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。

al. 1995) から、累積曝露量を基にした 40 年間の労働年数の過剰呼吸器がん死亡リスクを 10^{-3} に対して $3 \mu\text{g As/m}^3$ 、 10^{-4} に対して $0.3 \mu\text{g As/m}^3$ と提案している（日本産業衛生学会 2000）。

VI. 食品健康影響評価

ヒ素は環境中に多様な無機及び有機化合物として存在する半金属である。環境中のヒ素は、鉱物などの風化や火山活動、人為的活動に由来する。ヒ素化合物は、主に食品と飲料水から摂取される。食品中には無機及び有機ヒ素化合物が含まれ、飲料水中には主として無機ヒ素が含まれている。特に、海産物中には多くのヒ素化合物が含まれており、我が国では伝統的に海藻類や魚介類を摂取する食習慣があるため、諸外国と比較して多くのヒ素を食事から摂取している。また、農産物では米からの摂取が比較的多い傾向にある。こうした状況を踏まえ、食品中のヒ素について、各種試験成績、疫学調査結果等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に用いた試験成績は、無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物及び人工有機ヒ素化合物を被験物質とした体内動態、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖・発生毒性、遺伝毒性に関するものである。

1. 体内動態

実験動物に経口投与された As(III)や As(V)は迅速に消化管から吸収され、特に飲料水中に存在するとほぼ完全に吸収される。しかし、その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 MMA(V)、DMA(V)が主として排泄される。メチル化には種差が認められており、マーモセット、チンパンジー及びモルモットでは肝臓のヒ素メチル転移酵素が欠損しているため尿中に MMA(V)及び DMA(V)の排泄は認められないが、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ及びリーサスモンキーでは肝臓にヒ素メチル転移酵素が存在し、ヒ素のメチル化代謝能を有している。またこれらの動物では、MMA(V)から DMA(V)へのメチル化が効率的に生じ、尿中に排泄される MMA(V)の割合はヒトと比較して圧倒的に少ないと報告されている。また、メチル化は、無機ヒ素による毒性に大きく関与することが示唆されている。

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。

2. 毒性

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、無機ヒ素の長期経口摂取が皮膚病変、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、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。また、最近、FFQにより推定された無機ヒ素摂取量と日本人男性の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。一方、実験動物では、無機ヒ素の経口投与により、心血管系、呼吸器系、消化器系、血液系、免疫系、神経系、発達神経への影響が報告されている。しかし、発がん性については、げっ歯類における一部の飲水投与試験やマウスにおける経胎盤発がん性試験においてのみ報告されている。

有機ヒ素については、ヒトへの影響に関する知見はほとんどない。実験動物では、ラットへのDMA(V)の経口投与で膀胱癌がみられたとする報告があるが、人工有機ヒ素化合物を含めて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。

遺伝毒性については、ヒト細胞など培養細胞において、ヒ素化合物はDNA損傷及び染色体異常を引き起こす。その毒性の強さは、一般に無機ヒ素化合物、有機ヒ素化合物ともAs(III)の方がAs(V)よりも高く、また、無機ヒ素化合物の方が有機ヒ素化合物よりも高いと考えられる。*in vivo*については、ヒ素化合物による報告は少ないが、マウスにAs(III)を経口投与、腹腔内投与又は皮下投与することにより染色体異常、小核形成の増加及びDNA損傷が引き起こされる。DMA(V)投与では、肺のDNA損傷や骨髄の染色体異常性の誘発等の報告があるものの、遺伝子突然変異及び小核形成の誘発は認められていない。疫学研究ではヒ素により遺伝子突然変異の有意な頻度上昇を認める報告はないが、染色体異常、SCE及び小核形成がみられていることが報告されている。

また、ヒ素による発がんについては、遺伝子突然変異が主要な原因である可能性は低い。染色体異常、DNA損傷、DNA修復の変化、DNAメチル化の変化、細胞形質転換、細胞増殖の変化、細胞シグナル伝達の変化、ステロイド受容体結合と遺伝子発現の変化、遺伝子増幅、突然変異/遺伝毒性誘導の促進が発がんの作用機序として示唆されているが、いずれの機序についてもその寄与の程度は明らかではない。

以上より、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。また、無機ヒ素経口曝露による疫学の知見を検討した結果、用量反応評価に用いることができる知見は、非発がん影響においては、皮膚病変 (Haque et al.2003; Ahsan et al.2006; Chen et al.2006; Guo et al.2006; Rahman et al.2006; Xia et al.2009) 、

神経系への影響（IQ 低下）（Wasserman et al. 2004）、並びに生殖・発生への影響（Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Rahman et al. 2007; Cherry et al. 2008）、発がん影響においては肺癌（Ferrecchio et al. 2000; Chen et al. 2004; Chen et al. 2010b）及び膀胱癌（Chen et al. 2010a）を選択した。皮膚病変については、飲料水を介した無機ヒ素曝露に関する疫学調査から皮膚癌が認められることから、前がん病変としてとらえることも考えられたが、皮膚病変は発がんそのものをみているわけではないことから、皮膚病変を非発がんの慢性影響として評価を行うこととした。

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。

3. 曝露量

国内で実施された成人を対象とした陰膳調査における無機ヒ素摂取量の平均値は、Mohri ら（1990）で 10.3 μ g/日（1.8～22.6 μ g/日）（体重当たり平均 0.206 μ g/kg 体重/日）、Yamauchi ら（1992）で 33.7 μ g/日（8.34～101 μ g/日）（体重当たり平均 0.674 μ g/kg 体重/日）、Oguri ら（2012）で 6.52 μ g/日（2.0～57 μ g/日）（体重当たり平均 0.130 μ g/kg 体重/日）、食品安全委員会（2013）で 18.6 μ g/日（2.18～161 μ g/日）（体重当たり平均 0.315 μ g/kg 体重/日）と報告されている。また、食品安全委員会（2013）は、95 パーセンタイル値を 0.754 μ g/kg 体重/日と報告している。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、Oguri ら（2012）及び食品安全委員会（2013）では 1 日分のみを調査対象としているものであるが、調査の時期や場所も異なる対象においても一定の範囲にあることから、参考値として示す。

4. 用量反応評価

（1）NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用

① Point of departure (POD) 選択の手法

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 point of departure (POD)²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

² 動物試験やヒトの疫学調査などから得られた用量・反応評価の結果において、ヒトでの通常の摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の毒性反応曲線の基準となる出発点の値を指す。通常、NOAEL、LOAEL、BMDL のことを指す（ILSI JAPAN 2011）。

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ってリスク比の有意の出やすさが変化すること、リスク比の大きさによらず LOAEL が設定されること、複数の研究を統合するか否かによって検出力が異なるために LOAEL に差異が生ず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 (2009b) は、BMD 法は食品中の全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は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 を補うために BMD 法も活用し、BMCL を算出することとした。

② BMD 法の適用

BMD 法による BMCL の算出に当たっては、EPA の BMDS ver 2.1.2 を使って BMCL が算出可能な 8 文献のデータ (表 14、15) について、Gamma、Logistic、LogLogistic、LogProbit、Multistage、Multistage-Cancer、Probit、Weibull 及び Quantal-Linear の各モデルを用いて解析した。

a. BMR の選択

EFSA (2009b) は BMR の選択について、動物実験データではエンドポイントが連続量の場合で 5%、非連続量で 10% を標準とし、ヒトでは対象者数が多ければ 1% も可としている。また、遺伝毒性及び発がん性がある物質では 10% が適切であるとしている。しかし、疫学データに BMD 法を適用する場合、BMR は本来、対

象者の種類や NOAEL/LOAEL との一致ではなく、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ると考えられる。すなわち、がんのような重大疾病の発症割合では厳しく（例えば 1% 又は 5%）、非致死的な疾患ではそれほど厳しくなく（5% 又は 10%）、IQ などの検査値は代理指標値 (surrogate marker) であることから、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小の差 (minimal clinical important difference) に従うべきと考えられる。ただし、バックグラウンドにばらつきがあると考えられるため、1% 増加のレベルは計算上出せたとしても、実質的には意味をもたない可能性もある。

また、ゼロ曝露がないなど外挿しなければならない場合は利用するモデルに大きく依存し、また、交絡因子の関与が大きい場合はそれを考慮しなければならないため、よほど量反応関係が論理的に確立しているものではない限り、計算は慎重でなくてはならない。

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。

b. モデルの選択

モデルの選択については、表 14、15 の各データについて BMDS を用いて解析を行った結果、適合したモデルのうち、p 値が 0.10 以上であり、BMCL 付近のフィッティングがよく、Akaike's Information Criterion (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た。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た。また、解析の結果、算出された BMCL が測定実測値の範囲を越えた外挿値となるモデルは除外した。

表 14 BMD 法に用いた各知見のデータ（非発がん影響）

文献	エンドポイント	曝露濃度 ($\mu\text{g/L}$)	BMD 法に用いた 曝露濃度* ($\mu\text{g/L}$)	対象者数	症例数
Haque et al. 2003	皮膚病変	≥ 300	404	34	26
		200~299	242	54	40
		100~199	147	115	66
		50~99	74	70	32
		<50	12	132	28
Ahsan et al. 2006	皮膚病変	175.1~864.0	255	2,183	242
		91.1~175.0	125	2,185	162
		40.1~91.0	62	2,202	144
		8.1~40.0	23	2,122	90
		0.1~8.0	1.8	2,259	57

Rahman et al. 2006	皮膚病変	≥300	400	345	108
		150~299	224.5	745	194
		50~149	99.5	675	124
		10~49	29.5	314	53
		<10	5	255	25
Xia et al. 2009	皮膚病変	>300	400	95	9
		100.1~300	200.05	1,072	107
		50.1~100	75.05	1,624	128
		20.1~50	35.05	3,670	235
		10.1~20	15.05	1,336	53
		5.1~10	7.55	900	32
		0~5	2.5	3,467	58
Rahman et al. 2007	生殖・発生 (胎児死亡)	≥409	515	5,607	511
		277~408	340	5,606	528
		167~276	225	5,611	488
		10~166	77	5,602	453
		<10	0.5	5,612	464
	生殖・発生 (乳幼児死亡)	≥409	515	5,109	285
		276~408	339	5,131	308
		164~275	224	5,122	282
		10~163	74	5,113	269
		<10	0.5	5,119	229

* 各論文に記載されている曝露濃度の中央値。ただし、Haque et al. 2003 及び Rahman et al. 2007 の値は論文に記載されている曝露濃度を記載。

表 15 BMD 法に用いた各知見のデータ（発がん影響）

文献	エンドポイント	曝露濃度 (μg/L)	BMD 法に用いた 曝露濃度*1 (μg/L)	対象者数	症例数
Ferrence et al. 2000	肺癌	200~400	300	208	79
		50~199	124.5	174	50
		30~49	39.5	31	8
		10~29	19.5	44	5
		0~10	5	113	9
Chen et al. 2010b	肺癌 (40 年間累積曝露)	≥10,000	12500	632	29
		5,000~<10,000	7500	524	23
		1000~<5,000	3000	2,078	51
		<1000	500	2,583	43
		0	0	1,071	32
	肺癌	≥300	400	7,809*2	31
		100~299.9	199.95	10,409*2	28
		50~99.9	74.95	10,309*2	20
		10~49.9	29.95	24,171*2	51
		<10	5	26,519*2	48

Chen et al. 2010a	膀胱癌 (40年間累積曝露)	≥10,000	12500	632	11
		5,000~<10,000	7500	524	5
		1,000~<5,000	3000	2,078	12
		400~<1,000	700	1,120	3
		<400	300	2,534	6
	膀胱癌	≥300	400	691	11
		100~299.9	199.95	909	8
		50~99.9	74.95	907	5
		10~49.9	29.95	2,093	8
		<10	5	2,288	5

*1 各論文に記載されている曝露濃度の中央値

*2 10万人当たりの発生頻度及び症例数から対象者数を算出

(2) 非発がん影響

用量反応評価に用いることができる非発がん影響に関する知見（皮膚病変（Haque et al.2003; Ahsan et al.2006; Chen et al.2006; Guo et al.2006; Rahman et al.2006; Xia et al.2009）、神経系への影響（IQ低下）（Wasserman et al. 2004）、生殖・発生への影響（Milton et al. 2005; von Ehrenstein et al. 2006; Rahman et al. 2007; Cherry et al. 2008））について、各疫学調査における飲料水濃度のNOAEL/LOAELの設定に加え、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検討を行った。飲料水濃度のNOAEL、LOAEL及びBMD法による解析結果を表16に示す。

皮膚病変では、NOAELは算出できなかったものの、LOAELは7.6~124.5 µg/L、BMCL₀₅は19.5~54.1 µg/L、BMC₀₅は23.2~84.4 µg/Lであった。神経系への影響（IQ低下）のNOAELは27.8 µg/L、LOAELは113 µg/Lであったが、BMD法に適用できる適切なデータがなかったためBMCLは算出できなかった。生殖・発生への影響のNOAELは30~221.5 µg/L、LOAELは70~342 µg/Lであったが、BMD法においてBMR 5%で適用できるモデルがなかったためBMCL₀₅は算出できなかった。

以上より、非発がん影響のうち、無機ヒ素曝露において最も感受性が高い指標は皮膚病変であると判断した。

(3) 発がん影響

用量反応評価に用いることができる発がん影響に関する知見（肺癌（Ferrence et al. 2000; Chen et al. 2004; Chen et al. 2010b））、膀胱癌（Chen et al. 2010a）について、各疫学調査における飲料水濃度のNOAEL/LOAELの設定及びBMD法を用いてBMCLの算出が可能かどうか検討を行った。飲料水濃度のNOAEL、LOAEL及びBMD法による解析結果を表17に示す。

肺癌のNOAELは19.5~200 µg/L、LOAELは39.5~400 µg/Lであったが、BMD法においてBMR 1%で適用できるモデルはなかったためBMCL₀₁は算出できなかった。

った。また、膀胱癌の NOAEL は 75 $\mu\text{g/L}$ 、LOAEL は 187.5～200 $\mu\text{g/L}$ 、BMCL₀₁ は 140～186 $\mu\text{g/L}$ 、BMC₀₅ は 230～288 $\mu\text{g/L}$ であった。

表 16 無機ヒ素の非発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL 及び BMCL のまとめ

集団	エンドポイント	NOAEL ^{*1、*2} (µg/L)	LOAEL ^{*2} (µg/L)	BMD モデル	BMC ₀₅ (µg/L)	BMCL ₀₅ (µg/L)
インド (Haque et al. 2003)	皮膚病変	<50 (25.0)	50~99 (74.5)	LogProbit	32.0	26.2
バングラデシュ (Ahsan et al. 2006)	皮膚病変	0.1~8.0 (4.05)	8.1~40 (24.05)	Gamma	84.4	38.8
バングラデシュ (Chen et al. 2006)	皮膚病変	0.1~28.0 (14.05)	28.1~113 (70.55)	BMDS 適用可能なデータなし		
バングラデシュ (Rahman et al. 2006)	皮膚病変	< 10.0 (5.0)	10~49 (29.5)	LogLogistic	68.3	54.1
中国内モンゴル自治区 (Guo et al. 2006)	皮膚病変	<50 (25.0)	50~199 (124.5)	BMDS 適用可能なデータなし		
中国内モンゴル自治区 (Xia et al. 2009)	皮膚病変	0~5 (2.5)	5.1~10 (7.55)	LogProbit	23.2	19.5
バングラデシュ (Wasserman et al. 2004)	神経系 (IQ 低下)	5.6~50 (27.8)	50.1~176 (113.05)	BMDS 適用可能なデータなし		
バングラデシュ (Milton et al. 2005)	生殖・発生 (自然流産)	-	51~100 (75.5)	BMDS 適用可能なデータなし		
インド (von Ehrenstein et al. 2006)	生殖・発生 (死産)	50~199 (124.5)	≥200 (274.5)	BMDS 適用可能なデータなし		
バングラデシュ (Rahman et al. 2007)	生殖・発生 (胎児死亡)	167~276 (221.5)	277~408 (342.5)	適合モデルなし	-	-
	生殖・発生 (乳幼児死亡)	164~275 (219.5)	276~408 (342)	適合モデルなし	-	-
バングラデシュ (Cherry et al. 2008)	生殖・発生 (死産)	10~50 (30)	≥50 (70)	BMDS 適用可能なデータなし		

- BMD 法で解析の結果 BMCL が算出されなかったもの

*1 皮膚病変は NOAEL が設定できなかったため、参考として参照用量を記載

*2 NOAEL 及び LOAEL 欄の () 内は各濃度集団の中央値

表 17 無機ヒ素の発がん影響に関する飲料水濃度の NOAEL/LOAEL 及び BMCL のまとめ

集団	エンドポイント	NOAEL* (µg/L)	LOAEL* (µg/L)	BMD モデル	BMC ₀₁ (µg/L)	BMCL ₀₁ (µg/L)
チリ (Ferrence et al. 2000)	肺癌	10～29 (19.5)	30～49 (39.5)	適合モデルなし	-	-
台湾 (Chen et al. 2004)	肺癌	10～99 (54.5)	100～299 (200)	BMDS 適用可能なデータなし		
台湾 (Chen et al. 2010b)	肺癌	25～125 (75) ※40 年間の累積曝露	125～250 (187.5)	-適合モデルなし	-	-
	肺癌	100～299.9 (200)	≥ 300 (400)	-適合モデルなし	-	-
台湾 (Chen et al. 2010a)	膀胱癌	25～125 (75) ※40 年間の累積曝露	125～250 (187.5)	Multistage Cancer Quantal-Linear	210	140
	膀胱癌	50～99.9 (74.95)	100～299.9 (200)	LogLogistic	288	186

- BMD 法での解析の結果 BMCL が算出されなかったもの

* NOAEL 及び LOAEL 欄の () 内は各濃度集団の中央値

(4) 飲料水汚染地域の一日常機ヒ素摂取量の推定

用量反応評価対象となった疫学調査報告では、飲料水中の無機ヒ素濃度を曝露指標としているものの、食事由来を含めた無機ヒ素の総曝露量は明確になされていなかったことから、無機ヒ素の飲料水中濃度から食事由来の曝露量を加味した一日総摂取量への換算を行う必要があった。用量反応評価の対象とした報告の調査対象地域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、飲水量等の情報を整理し、飲料水汚染地域における一日無機ヒ素摂取量を推定した。

①飲料水汚染地域における食事由来の無機ヒ素摂取量及び飲水量

a. インド西ベンガル

インド西ベンガルについては、食事由来のヒ素の摂取量に関する複数の報告があった。Roychowdhury ら (2002) は、西ベンガルの 2 地域における各家庭から採取した穀類、パン製品、野菜、香辛料等の一日当たりの摂取量に基づき、調理済み食品からの成人の総ヒ素摂取量を 171 及び 189 $\mu\text{g}/\text{日}$ と報告している。また、この地域全体の飲料水中平均ヒ素濃度は 133 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、飲水量は男性 4 L/日、女性 3 L/日と報告している。

Signes ら (2008) は、調理水に 50、250、500 $\mu\text{g}/\text{L}$ を使用した場合の米飯中無機ヒ素濃度から、各調理水濃度における米飯由来の無機ヒ素摂取量をそれぞれ 104、399、750 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定している。この推定の際に、飲水量を 2.5 L/日と仮定している。

Signes-Pastor ら (2008) は、食事調査において採取した米、野菜及び飲料水における As(III)及び As(V)の分析結果から、食事由来及び飲料水由来の無機ヒ素平均摂取量をそれぞれ 63 $\mu\text{g}/\text{日}$ 及び 88 $\mu\text{g}/\text{日}$ と報告している。

Pal ら (2009) は、ヒ素汚染地域において栽培時期の異なる 2 種の米を無機ヒ素濃度 <3 $\mu\text{g}/\text{L}$ の調理水で炊いた米に含まれるヒ素濃度から、炊飯後の米由来の無機ヒ素平均摂取量を 34 及び 97 $\mu\text{g}/\text{日}$ と算出している。

b. バングラデシュ

バングラデシュについては、総ヒ素の摂取量に関する複数の報告があった。Watanabe ら (2004) は、FFQ 及び食品中に含まれる総ヒ素濃度から食事 (米、パン、いも) 由来の総ヒ素摂取量を男性で 214 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、女性で 120 $\mu\text{g}/\text{日}$ と推定している。この値は調理水を含まず、調理水 (米、パン、カレー) を別途、男性で 1.6 L/日、女性で 0.95 L/日と推定している。また、飲水量を実測値に基づき男女とも 3 L/日と報告している。

Smith ら (2006b) は、総ヒ素濃度 200、300、400、500 $\mu\text{g}/\text{L}$ の水を炊飯に使用した際の米飯由来の無機ヒ素平均摂取量をそれぞれ 19、153、232、53 $\mu\text{g}/\text{日}$ と報告している。また、飲水量を 2~4 L/日と報告している。

Kile ら (2007) は、女性 47 名を対象とした 6 日間の陰膳調査から、食事及び飲料水由来の総ヒ素摂取量の中央値をそれぞれ 48.4 µg/日としている。また、このときの飲料水中ヒ素濃度の中央値を 1.6 µg/L (範囲<1~450 µg/L)、飲水量の平均値を 2.7 L/日としている。

Rahman ら (2009) は、バングラデシュにおける平均的な米の消費量 400~650 g/日、米中の総ヒ素濃度 0.5 mg/kg から米由来の総ヒ素の摂取量を 200~350 µg/日と報告している。

JECFA (2011) は、これらを含めた総ヒ素の摂取量データに基づき、総ヒ素の 70%が無機ヒ素であると仮定して、用量反応評価に用いる食事由来の無機ヒ素摂取量の範囲を 50~400 µg/日とし、食事由来の無機ヒ素の平均的な曝露量を 75 µg/日として、バングラデシュを対象とした調査における用量反応評価に用いている。また、飲水量については、これらの飲水量データに基づきバングラデシュにおける調理水を含んだ飲水量を 4 L/日として、用量反応評価に用いている。

c. 台湾

台湾については、Schoof ら (1998) は、米及びヤムイモの消費量 (米 225 g/日、ヤムイモ 500 g/日) と無機ヒ素濃度から成人の無機ヒ素量を平均 50 µg/日 (範囲 15~200 µg/日) としている。ただし、これには調理に使用した水からの無機ヒ素摂取量は含まれていない。

また、JECFA (2011) は、入手可能なデータから用量反応評価に用いる食事由来の無機ヒ素の摂取量の範囲を 50~200 µg/日とし、平均的な曝露量を 75 µg/日として、台湾を対象とした調査における用量反応評価に用いている。また、台湾の飲水量については、ヤムイモの調理における寄与を考慮して調理水を含んだ飲水量を 3 L/日とし、用量反応評価に用いている。

d. 中国内モンゴル自治区

中国内モンゴル自治区における食事由来の無機ヒ素摂取量及び飲水量に係るデータを入手できなかった。

e. アジア

食事由来の無機ヒ素の摂取量については、EPA (2007) は、アジア各地域におけるヒ素曝露量データに基づき、アジア地域の調査対象集団の感度分析においては、無機ヒ素の食事からの摂取量を最低 50~最高 200 µg/日の値を使用するよう推奨している。また、EFSA (2009a) は、上記の摂取量の情報に基づき、用量反応評価において、この 50~200 µg/日をアジア地域の調査における食品中無機ヒ素摂取量として使用している。

飲水量については、EFSA (2009a) は、アジア各地域における飲水量の情報に基づき、アジア農村地域における調理水を含んだ飲水量を 3~5 L/日として用量反応評価に用いている。

f. チリ

チリについては、Diaz ら (2004) が、飲料水濃度の異なる 2 期間における生野菜、調理済み野菜、パン及び飲料水中の無機ヒ素の分析結果から一日当たりの無機ヒ素摂取量を推定している。無機ヒ素の一日当たり摂取量は、飲料水濃度が 572 µg/L の試料採取期間においては食事のみから平均 55 µg/日、飲料水を含めると平均 1,389 µg/日、飲料水濃度が 41 µg/L の試料採取期間においては食事のみから平均 31 µg/日、飲料水を含めると平均 125 µg/日としている (Diaz et al. 2004)。JECFA (2011) は、本報告に基づく成人の無機ヒ素平均摂取量を平均的な食事摂取者で食事のみから 0.52~0.92 µg/kg 体重/日、飲料水を含めると 2.08~21.48 µg/kg 体重/日としている (JECFA 2011)。

飲水量については、EFSA (2009a) は NRC (1999, 2001) による米国における飲水量 1~2 L/日であること、米国及びカナダにおける水の総摂取量の約 10% が調理水であることに基づき、南北アメリカ集団における調理水を含んだ飲水量を 1~2 L/日と仮定している。

②無機ヒ素飲料水中濃度から一日総摂取量の推定

入手した食事からのヒ素の一日摂取量に関する知見は、総ヒ素に関する知見を含めても限られている。また、調査対象としている食品群に偏りがあり、同一国・地域における摂取量にも調査ごとに差がみられている。また、無機ヒ素の曝露経路として飲料水の寄与が高いとされている汚染地域において、調理水が含まれている場合であっても、必ずしも食事由来の無機ヒ素摂取量が多いとは限らないという状況である。したがって、換算に用いる知見の選択に当たっては、可能な限り、飲料水濃度、飲水量、食事からの総ヒ素又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し、表 18 の文献の情報に基づき一日総摂取量の推定を行うこととした。なお、食事由来のヒ素摂取量のデータが入手できなかった中国内モンゴル自治区については、一日総摂取量の推定の対象から除外することとした。

飲料水中の無機ヒ素濃度からの一日総摂取量の推定は、次の式を用いて、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た。総摂取量の推定は、入手した情報を加味し、当該地域での調査結果を基に、できる限り調理済みデータを用いることとした。算出は、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 (方式 1) 及び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 (方式 2) の二通りの方法により行った。方式 2 においては、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た。

$$\frac{\left(\text{飲料水中無機ヒ素濃度 (}\mu\text{g/L)} \times \text{飲水量 (L/日)} \right) + \text{食事からの無機ヒ素経口曝露量 (}\mu\text{g/日)}}{\text{体重 (kg)}} = \text{一日推定摂取量 (}\mu\text{g/kg 体重/日)}$$

食事からの無機ヒ素摂取量の情報は得られなかったが総ヒ素摂取量の情報を得ることができた文献の情報に基づく食事からの無機ヒ素一日摂取量については、コメ中の総ヒ素に占める無機ヒ素割合を 0.7 (Rahman and Hasegawa 2011)、野菜は 1、魚は 0 と仮定して推計した。また、調理に用いた水の寄与を含まない食物からの無機ヒ素摂取量については、Watanabe ら (2004) に基づきアジア地域においては調理水として 1.3 L/日を使用すると仮定して調理済み食物からの摂取量を推定した。飲水量については、調理水を含まないものを用いた。なお、情報が得られなかった台湾及びチリの飲水量については、調理水を含んだデータではあるが、それぞれ JECFA (2011) 及び EFSA (2009a) に基づき 3 L/日及び 1.5 L/日を用いた。また、体重については、EFSA (2009a) 及び JECFA (2011) で換算に用いている値を用いることとし、インド西ベンガル、台湾及びバングラデシュについては 55 kg、チリについては 60 kg とした。算定の結果を表 19～22 に示す。

非発がん影響においては、皮膚病変の LOAEL が 4.3～5.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、BMDL₀₅ が 4.0～4.2 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。神経系の影響 (IQ 低下) の NOAEL は 3.0～4.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、LOAEL は 7.7～10.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。生殖・発生影響の NOAEL は 8.8～11.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、LOAEL は 11.9～15.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。

発がん影響においては、肺癌の NOAEL が 4.1～4.9 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、LOAEL が 8.5～10.6 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。膀胱癌の NOAEL は 5.0～12.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、LOAEL は 11.5～16.0 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、BMDL₀₁ は 9.7～13.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日であった。

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ことによるものである。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。

表 18 飲料水汚染地域の一 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

国・地域	文献	飲料水中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	飲水量*1 (L)	食事からの 総ヒ素摂取量 ($\mu\text{g/日}$)	食事からの 無機ヒ素摂取量 ($\mu\text{g/日}$)	摂取量算出に当たり 算入されている食材	調理の有無	推定に用いた食事由来摂取量 ($\mu\text{g/日}$)	
								方式 1	方式 2
バングラデシュ	Watanabe et al. 2004	-	男 3/女 3 (実測)	男 214/女 120	127/83 (総ヒ素から換算*2)	コメ、パン、いも	調理なし 調理水として男 1.6L、 女 0.95L (平均 1.3L)	-	$W_c \times 1.3(L) + (127+83)/2$
	Smith et al. 2006b	200~500	3 (2~4) (実測)	-	114	コメのみ	調理済み	114	-
	Kile et al. 2007	1.6 (中央値)	女 2.7 (実測)	女 48 (中央値)	39 (実測無機ヒ素割合 82%に基づき総ヒ素 から換算)	全て (陰膳)	調理済み	$(39 \times 127/83 + 39)/2 = 49^{*3}$	-
台湾	Schoof et al. 1998	-	-	-	50 (15~200)	ヤム、コメ	調理なし	50	$W_c \times 1.3(L)^{*4} + 50$
チリ	Diaz et al. 2004	41/572	-	-	31/55	とうもろこし、野菜、 いも、パン	調理済み	$(31+55)/2 = 43$	$0.0452 \times W_c + 29.1^{*5}$
インド 西ベンガル	Roychowdhury et al. 2002	133 (地域全体の平均)	(男 4/女 3)	171/189 (二つの村)	123/137 (総ヒ素から換算*2)	コメ、野菜、スパイス	調理済み	$(123+137)/2 = 130$	-
	Signes et al. 2008	50/250/500 (仮想濃度)	(2.5 と仮定)	-	104/399/750	コメのみ	調理水に 50、250、500 $\mu\text{g/L}$ を使用した場合 の米飯中無機ヒ素濃 度から摂取量推定	-	$1.434 \times W_c + 35^{*6}$

W_c 用量反応評価に用いた論文の飲料水中無機ヒ素濃度 ($\mu\text{g/L}$)

*1 調理用水含まず

*2 コメ中の総ヒ素に占める無機ヒ素割合を 0.7 (Rahman & Hasegawa 2011)、野菜は 1、魚は 0 と仮定

*3 Watanabe et al. 2004 の男女の摂取量の比に基づき男性摂取量を算出し、更に男女混合平均を算出

*4 台湾の調理水データが入手できなかったため、バングラデシュの調理水量 (男 1.6L、女 0.9L の平均 1.3L) を使用

*5 飲料水濃度が 41、572 $\mu\text{g/L}$ の時の食事からの無機ヒ素摂取量 31、55 $\mu\text{g/日}$ を用いて回帰式を導出

*6 飲料水濃度が 50、250、500 $\mu\text{g/L}$ の時の食事からの無機ヒ素摂取量 104、399、750 $\mu\text{g/日}$ を用いて回帰式を導出

表 19 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（非発がん影響：方式 1）

	用量反応評価に 用いた文献	国・地域	飲料水中 濃度(μg/L)	飲水量 (L/日)	飲料水からの 一日摂取量(μg/日)	食品からの一日 摂取量(μg/日)	一日摂取量 (μg/日)	体重 (kg)	一日摂取量 (μg/kg 体重/日)	幾何平均値 (μg/kg 体重/日)
皮膚病変	LOAEL									
	Haque et al. 2003	インド	74.5	3.5	261	130	391	55.0	7.1	4.3
	Ahsan et al. 2006	バングラデシュ	24.1	3.0	72.3	82.0	154	55.0	2.8	
	Chen et al. 2006	バングラデシュ	70.6	3.0	212	82.0	294	55.0	5.3	
	Rahman et al. 2006	バングラデシュ	29.5	3.0	88.5	82.0	171	55.0	3.1	
	BMDL ₀₅									
	Rahman et al. 2006	バングラデシュ	54.1	3.0	162	82.0	244	55.0	4.4	4.0
	Ahsan et al. 2006	バングラデシュ	38.8	3.0	116	82.0	198	55.0	3.6	
	Haque et al. 2003	インド	26.2	3.5	91.7	130	222	55.0	4.0	
神経系	NOAEL									
	Wasserman et al. 2004	バングラデシュ	27.8	3.0	83.4	82.0	165	55.0	3.0	3.0
	LOAEL									
	Wasserman et al. 2004	バングラデシュ	113.1	3.0	339	82.0	421	55.0	7.7	7.7
生殖・発生	NOAEL									
	von Ehrenstein et al. 2006 (死産)	インド	125	3.5	436	130	566	55.0	10.3	8.8
	Rahman et al. 2007 (胎児死亡)	バングラデシュ	222	3.0	665	82.0	747	55.0	13.6	
	Rahman et al. 2007 (乳児死亡)		220	3.0	660	82.0	741	55.0	13.5	
	Cherry et al. 2008 (死産)	バングラデシュ	30	3.0	90.0	82.0	172	55.0	3.1	
	LOAEL									
	Milton et al. 2005 (自然流産)	バングラデシュ	75.5	3.0	227	82.0	309	55.0	5.6	11.9
	von Ehrenstein et al. 2006 (死産)	インド	275	3.5	961	130	1093	55.0	19.8	
	Rahman et al. 2007 (胎児死亡)	バングラデシュ	343	3.0	1029	82.0	1111	55.0	20.2	
	Rahman et al. 2007 (乳児死亡)		342	3.0	1026	82.0	1108	55.0	20.1	
	Cherry et al. 2008 (死産)	バングラデシュ	70	3.0	210	82.0	292	55.0	5.3	

表 20 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（非発がん影響：方式2）

	用量反応評価に 用いた文献	国・地域	飲料水中 濃度(μg/L)	飲水量 (L/日)	飲料水からの 一日摂取量(μg/日)	調理水中の無 機ヒ素濃度を 考慮した食事 由来摂取量 (μg/日)	一日摂取量 (μg/日)	体重 (kg)	一日摂取量 (μg/kg 体重/日)	幾何平均値 (μg/kg 体重/日)
皮膚病変	LOAEL									
	Haque et al. 2003	インド	74.5	2.5	186	142	328	55.0	6.0	5.2
	Ahsan et al. 2006	バングラデシュ	24.1	3.0	72.2	136	208	55.0	3.8	
	Chen et al. 2006	バングラデシュ	70.6	3.0	212	197	408	55.0	7.4	
	Rahman et al. 2006	バングラデシュ	29.5	3.0	88.5	143	232	55.0	4.2	
	BMDL ₀₅									
	Haque et al. 2003	インド	26.2	2.5	65.5	72.6	138	55.0	2.5	4.2
	Ahsan et al. 2006	バングラデシュ	38.8	3.0	116	155	272	55.0	4.9	
	Rahman et al. 2006	バングラデシュ	54.1	3.0	162	175	338	55.0	6.1	
	神経系	NOAEL								
Wasserman et al. 2004		バングラデシュ	27.8	3.0	83.4	141	225	55.0	4.1	4.1
LOAEL										
	Wasserman et al. 2004	バングラデシュ	113	3.0	339	252	591	55.0	10.7	10.7
生殖・発生	NOAEL									
	von Ehrenstein et al. 2006 (死産)	インド	125	2.5	311	214	525	55.0	9.6	11.1
	Rahman et al. 2007 (胎児死亡)	バングラデシュ	222	3.0	665	393	1058	55.0	19.3	
	Rahman et al. 2007 (乳児死亡)		220	3.0	659	390	1049	55.0	19.1	
	Cherry et al. 2008 (死産)	バングラデシュ	30	3.0	90.0	144	234	55.0	4.3	
	LOAEL									
	Milton et al. 2005 (自然流産)	バングラデシュ	75.5	3.0	227	203	430	55.0	7.8	15.7
	von Ehrenstein et al. 2006 (死産)	インド	275	2.5	686	429	1115	55.0	20.3	
	Rahman et al. 2007 (胎児死亡)	バングラデシュ	343	3.0	1028	550	1578	55.0	28.7	
	Rahman et al. 2007 (乳児死亡)		342	3.0	1026	550	1576	55.0	28.6	
	Cherry et al. 2008 (死産)	バングラデシュ	70	3.0	210	196	406	55.0	7.4	

表 21 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（発がん影響：方式 1）

	用量反応評価に 用いた文献	国・地域	飲料水中 濃度(μg/L)	飲水量 (L/日)	飲料水からの 一日摂取量(μg/日)	食品からの一日 摂取量(μg/日)	一日摂取量 (μg/日)	体重 (kg)	一日摂取量 (μg/kg 体重/日)	幾何平均値 (μg/kg 体重/日)
肺 癌	NOAEL									
	Ferreccio et al. 2000	チリ	19.5	1.5	29.3	43.0	72.3	60.0	1.2	4.1
	Chen et al. 2004	台湾	54.5	3.0	164	50.0	214	55.0	3.9	
	Chen et al. 2010b (40 年累積平均)	台湾	75	3.0	225	50.0	275	55.0	5.0	
	Chen et al. 2010b		200	3.0	600	50.0	650	55.0	11.8	
	LOAEL									
	Ferreccio et al. 2000	チリ	39.5	1.5	59.3	43.0	102	60.0	1.7	8.5
	Chen et al. 2004	台湾	200	3.0	600	50.0	650	55.0	11.8	
	Chen et al. 2010b (40 年累積平均)	台湾	188	3.0	564	50.0	614	55.0	11.2	
	Chen et al. 2010b		400	3.0	1200	50.0	1250	55.0	22.7	
膀 胱 癌	NOAEL									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	75	3.0	225	50.0	275	55.0	5.0	5.0
	Chen et al. 2010a		75	3.0	225	50.0	275	55.0	5.0	
	LOAEL									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	188	3.0	563	50.0	613	55.0	11.2	11.5
	Chen et al. 2010a		200	3.0	600	50.0	650	55.0	11.8	
	BMDL ₀₁									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	140	3.0	420	50.0	470	55.0	8.5	9.7
Chen et al. 2010a	186		3.0	558	50.0	608	55.0	11.1		

表 22 NOAEL、LOAEL、BMDL のまとめ（発がん影響：方式 2）

	用量反応評価に 用いた文献	国・地域	飲料水中 濃度 (μg/L)	飲水量 (L/日)	飲料水からの一日 摂取量(μg/日)	調理水中の無機 ヒ素濃度を考慮 した食事由来摂 取量 (μg/日)	一日摂取 量 (μg/日)	体重 (kg)	一日摂取量 (μg/kg 体重/日)	幾何平均値 (μg/kg 体重/日)
肺 癌	NOAEL									
	Ferreccio et al. 2000	チリ	19.5	1.5	29.3	30.0	59.2	60.0	1.0	4.9
	Chen et al. 2004	台湾	54.5	3.0	164	121	284	55.0	5.2	
	Chen et al. 2010b (40 年累積平均)	台湾	75	3.0	225	148	373	55.0	6.8	
	Chen et al. 2010b		200	3.0	600	310	910	55.0	16.5	
	LOAEL									
	Ferreccio et al. 2000	チリ	39.5	1.5	59.3	30.9	90.1	60.0	1.5	10.6
	Chen et al. 2004	台湾	200	3.0	599	309	908	55.0	16.5	
	Chen et al. 2010b (40 年累積平均)	台湾	188	3.0	563	294	856	55.0	15.6	
	Chen et al. 2010b		400	3.0	1200	570	1770	55.0	32.2	
膀 胱 癌	NOAEL									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	75	3.0	225	440	665	55.0	12.1	12.1
	Chen et al. 2010a		75.95	3.0	225	440	665	55.0	12.1	
	LOAEL									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	188	3.0	563	294	856	55.0	15.6	16.0
	Chen et al. 2010a		200	3.0	600	310	910	55.0	16.5	
	BMDL ₀₁									
	Chen et al. 2010a (40 年累積平均)	台湾	140	3.0	420	232	652	55.0	11.9	13.5
Chen et al. 2010a	186		3.0	558	292	850	55.0	15.5		

5. まとめ及び今後の課題

無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取し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。

また、無機ヒ素曝露により、ヒトにおいて発がん（肺癌、膀胱癌等）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、染色体数的（indirect）異常、酸化ストレス、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（直接DNAに結合して付加体を生成する物質）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（森田ら 2005）。

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、ヒ素の直接的なDNAへの影響の有無について判断することはできない。また、動物実験（げっ歯類）のデータからは、ヒ素による発がんメカニズムについて、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損傷が引き起こされることが示唆されている。こういった観点から閾値メカニズムが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。

本評価において、上記のヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素のNOAEL（又はLOAEL）又はBMDLの値は、皮膚病変でLOAEL 4.3~5.2 µg/kg 体重/日及びBMDL₀₅ 4.0~4.2 µg/kg 体重/日、神経系（IQ低下）への影響でNOAEL 3.0~4.1 µg/kg 体重/日、生殖・発生への影響でNOAEL 8.8~11.1 µg/kg 体重/日、肺癌でNOAEL 4.1~4.9 µg/kg 体重/日並びに膀胱癌でNOAEL 5.0~12.1 µg/kg 体重/日及びBMDL₀₁ 9.7~13.5 µg/kg 体重/日であった。しかしながら、飲料水濃度をもとにした疫学調査からのNOAEL又はBMDLの算定においては、飲料水濃度からの一日無機ヒ素摂取量推定の際に全体的に摂取量が過小に評価されている可能性があるほか、飲料水からの曝露が高い場合においても表19~22で示すように食事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、その結果には無視できない誤差が伴っていると考えられた。

他方、我が国において、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の推定無機ヒ素摂取量は、数種の陰膳調査による平均値で0.130~0.674 µg/kg 体重/日であった。そのうち食品安全委員会（2013）の行った調査で

は平均値 $0.315 \mu\text{g/kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値 $0.754 \mu\text{g/kg}$ 体重/日とのデータがある。

本評価で算定した NOAEL 又は BMDL の値と、推定無機ヒ素摂取量にはそれぞれに不確実性があると考えられるが、両者はかけ離れたものではない。そのため、日本人における一部の高曝露者では今回算定した NOAEL 又は BMDL を超える無機ヒ素を摂取している可能性がある。

ヒ素汚染地域の飲料水中ヒ素濃度から総無機ヒ素摂取量を推定することの妥当性と、その推定値に基づく用量反応性評価の結果を飲料水からの摂取がほとんどない我が国のヒ素曝露状況の評価に適用することの妥当性については検討が必要であり、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。例えば、飲料水汚染地域と我が国との食生活、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がある。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が多い。

有害性評価に必要な発がんメカニズムなどについての知見が不足し、また、曝露量評価の不確実性が高い場合には、最新の科学的知見に基づく食品健康影響評価によっても解明できない要因がまだ多く含まれており、その結果、推定と現実との間の乖離がもたらされたと考えるべきである。有害性評価結果と現在の我が国の状況と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。

したがって、今後、曝露量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及び毒性メカニズムに関する研究が必要である。また、有機ヒ素については、食品健康影響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。