

化学物質・汚染物質専門調査会

汚染物質部会

第5回会合議事録

1. 日時 平成23年1月19日(水) 13:00~15:06

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、川村専門委員、白井専門委員、津金専門委員、遠山専門委員、
花岡専門委員、村田専門委員、山内専門委員、吉永専門委員、鰐淵専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、林課長補佐、
熊田係員、石神技術参与

5. 配布資料

資料1 汚染物質部会小グループにおける検討について

資料2 ヒ素に関する知見レビュー結果

資料3 用量反応評価に用いる疫学研究要旨(案)

資料4 BMD法に用いたデータ及び結果

資料5 汚染物質評価書(案)ヒ素

参考資料1 無機ヒ素文献一覧

参考資料2 EFSAの無機ヒ素の評価概要

参考資料3 第72回JECFA会合のヒ素の評価概要

参考資料4 Use of the benchmark dose approach in risk assessment

6. 議事内容

○圓藤座長 時間になりましたので、ただいまより「化学物質・汚染物質専門調査会化学物質部会（第5回）」を開催いたします。

本日は部会メンバーの専門委員12名のうち10名に御出席いただいております。佐藤専門委員、山中専門委員は都合により欠席となっております。

食品安全委員会からは小泉委員長を始め、熊谷委員、長尾委員、広瀬委員、村田委員に御出席いただいております。お忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。また、熊谷進委員は1月7日付けで委員に任命され、委員長代理に指名されているとお伺いしております。

本日の議事は議事次第にありますように「（1）ヒ素の食品健康影響評価について」並びに「（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付資料の御確認をお願いしたいと思います。

○前田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます前に、事務局から食品安全委員会及び事務局の人事異動について御報告がございます。

先ほど座長からも御紹介がございましたように、食品安全委員会におきましては、見上彪委員が退任されまして、その後任といたしまして、熊谷進委員が1月7日付けで委員に任命され、1月13日の第362回食品安全委員会会合におきまして、委員長代理に指名されましたので、御紹介いたします。

○熊谷委員 熊谷でございます。よろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 次に、食品安全委員会事務局におきまして、1月11日付けで大谷次長から中島次長に異動がございましたので、御紹介をいたします。

○中島事務局次長 中島でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、お手元に配付してございます資料の確認をお願いいたします。議事次第、配付資料一覧、座席表、専門委員名簿でございます。

資料1 「汚染物質部会小グループにおける検討について」。

資料2 「無機ヒ素の疫学研究に関する知見レビュー結果」。

資料3 「用量反応評価に用いる疫学研究要旨（案）」。

資料4 「BMD法に適用したデータ及び結果」。

資料5 「汚染物質評価書（案）ヒ素」。

参考資料1 「無機ヒ素文献一覧」。

参考資料2 「EFSAの無機ヒ素の評価概要」。

参考資料3 「第72回JECFA会合のヒ素の評価概要」。

参考資料4 「SCIENTIFIC OPINION Use of the benchmark dose approach in risk assessment Guidance of the Scientific Committee」と表題があるものでございます。

机上のみの配付資料といたしまして、村田専門委員が作成されました、参考資料4のUse of the benchmark dose approach in risk assessmentの和訳版をお配りしております。

また、机上にはヒ素の文献集として、青色のファイルにとじ込んであるものがございます。資料は以上でございますけれども、資料の不足等があればお知らせください。

○圓藤座長 ありがとうございます。配付資料の不足等はないでしょうか。

それでは、審議に入ります。議題「(1) ヒ素の食品健康影響評価について」でございますが、ヒ素の評価については、平成22年1月27日の第4回汚染物質部会において、EFSAがヒ素の評価で採用した知見等について、小グループによる検討をお願いしておりました。小グループの先生方、お忙しい中、ありがとうございました。

小グループにおいて検討された事柄につきまして、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、資料1を用いまして、小グループにおける検討の内容について御説明申し上げます。

資料1の「1. 経緯」を御覧ください。ただいま座長からお話ございました様に、平成22年1月27日の第4回汚染物質部会におきまして、ヒ素の評価の方向性は化学形態別に検討をしていくこととされました。ヒ素を大きく分けると有機ヒ素、無機ヒ素がございますけれども、まず無機ヒ素の評価から始めることとされております。

その無機ヒ素の評価を行うに当たりまして、平成21年10月にEFSAの評価結果が出されたということと、昨年2月にJECFAの第72回会合が行われまして、ヒ素の再評価が行われることになっておりましたことから、圓藤座長指名のメンバー、花岡専門委員、村田専門委員、山内専門委員、山中専門委員、吉永専門委員、鰐淵専門委員、圓藤座長からなる小グループの検討メンバーによりまして、EFSAの評価結果で引用されている文献の精査やJECFAの評価の動向について検討を行うこととされました。なお、EFSAの無機ヒ素の評価の概要は参考資料2、JECFAのヒ素の評価の概要を参考資料3としてお示ししておりますので、御覧いただければと思います。

続きまして、小グループでの実際の検討内容でございますが、「2. 検討内容」を御覧いただければと思います。EFSAの評価に用いられた文献のレビューを行っているところでございます。EFSAの評価におきましては、無機ヒ素について、疫学調査の知見を基に評価しているところでございます。したがって、小グループにおきましても、疫学に関する知見について文献のレビューを行ってございます。

その疫学に関する知見につきましては、平成20年度におきまして、食品安全委員会の調査事業で食品中に含まれるヒ素の食品健康影響評価に関する調査が行われておりますけれども、その調査により入手いたしました文献をレビューしております。また、事務局で収集した最近のヒ素の疫学に関する知見のレビューを行ってございます。この疫学調査のレビューに用いました文献につきましては、参考資料1にございます。無機ヒ素文献一覧の149の文献について、小グループにおきまして、すべてレビューを行っているところでございます。

この149ございます文献のうち、疫学調査のデザインとして信頼性があるかどうかという観点で、まず知見の取捨選択を行っているところでございます。そのうち用量反応関係

が認められそうな知見については、更に詳細にレビューをし、用量反応関係の検討を行っております。その用量反応の検討におきまして、ベンチマークドースが適用できるのかどうか、その採用について検討を行いました。更に小グループにおきましては、評価書案の一部作成をしていただいております。

その小グループでの検討の結果でございますが、「3. 結果」を御覧ください。収集した149報の知見を検討いたしました結果、LOAEL設定に妥当と考えられる知見が27報ございました。その内訳といたしましては、皮膚病変が6報、肺がんが5報、膀胱がんが7報となっておりますが、そのうちの1報は肺がんのものと同じ報告でございました。IQ低下が2報、生殖発生毒性が7報、心血管疾患が1報でございます。

また、ベンチマークドース法が適用可能と考えられる知見が8報ございました。その内訳といたしましては、皮膚病変が4報、肺がんが2報、膀胱がんが1報、心血管疾患が1報でございました。これらの27報を選択いたしましたして、それぞれのLOAELを資料2にBMC Lの値を資料4にお示ししたように、小グループにおきまして試算しているところでございます。

続きまして、小グループにおきまして検討されました、無機ヒ素の疫学研究に関するレビュー結果について御説明申し上げます。資料2と資料3を御覧いただきたいと思います。

まず資料2でございますが、こちらは無機ヒ素の疫学研究に関する知見のレビュー結果をお示しした一覧表でございます。表の上の方に記載がございますように、149あるうちLOAEL設定可能なものを◎、LOAEL設定が不可であるが評価書には記載するものを●、必要があれば評価書に記載するものを○、用量反応評価以外の参考とする報告については△、評価書に採用しないという判断をしたものについては×印を付けてまとめているものでございます。

このうち◎と●につきましては、LOAEL設定に妥当ということで選択した27報でございます。それが1～2ページ目でございます。3ページ以降につきましては、先ほど申し上げましたとおり、必要があれば評価書に記載するものですか、評価書に採用しないと判断されたものでございます。

1～2ページ目に記載がございますLOAEL設定に妥当ということで選択した27報の知見につきまして、どのような知見であったのかどうか簡単に御説明をしながら、LOAELの設定について御説明を申し上げたいと思いますので、資料3も併せて御覧いただければと思います。

では、資料3を御覧ください。用量反応評価に用いる疫学研究要旨でございます。小グループにおきまして選択いたしました27報の疫学の研究報告の要旨について、まとめているものでございます。一つひとつ簡単に御説明申し上げます。

1つ目の文献番号26番でございます。こちらはモンゴル内陸部におけます井戸水ヒ素曝露、ヒ素による皮膚病変及び自己申告に基づく罹患率に関する報告でございます。モンゴル内陸部の住人を対象にヒ素曝露について調査し、医師によるヒ素関連皮膚疾患有病率

及び自己申告による各疾患の罹患率について評価をしたものでございます。さまざまな交絡因子を調整した結果、0～5 $\mu\text{g/L}$ 群と比較いたしますと、5.1～10 $\mu\text{g/L}$ 低曝露群におきまして、オッズ比が 2.52 という値が出ておりまして、皮膚病辺と井戸水中ヒ素が強く相関していたという報告でございます。この 5.1～10 $\mu\text{g/L}$ という値を資料 2 におきましては、LOAEL として書かせていただいているものでございます。

文献番号 29 番の知見でございます。バングラデシュにおける飲料水中ヒ素曝露と前がん状態の皮膚病変、ヒ素健康影響縦断研究(HEALS)のベースライン調査結果でございます。この報告におきましては、時間加重井戸水中ヒ素濃度を指標とした場合、0.1～8.0 $\mu\text{g/L}$ 群と比較いたしますと、8.1～40.0 $\mu\text{g/L}$ でオッズ比 1.91 という値が出ておりまして、有意差が出ているということでございます。したがって、この 8.1～40.1 $\mu\text{g/L}$ という数字を LOAEL として算出をしているところでございます。29 番については以上でございます。

2 ページ目の 25 番の知見でございます。バングラデシュにおけますヒ素曝露と皮膚病変の年齢及び性別特異的リスクの報告でございます。バングラデシュにおきまして、井戸水によりヒ素曝露をされている住民を対象に、年齢及び性別によるヒ素誘発性皮膚病変の罹患性について評価している知見でございます。この知見の結果といたしましては、累積ヒ素曝露量を指標とした場合、女性の 1,000～4,999 $\mu\text{g/L}\times\text{years}$ 群におきまして、オッズ比が 1.94 であり、平均ヒ素曝露量を指標とした場合、男性の 10～40 $\mu\text{g/L}$ 群におきまして、オッズ比が 3.25 という結果が出てございます。この男性の 10～40 $\mu\text{g/L}$ 群の値を LOAEL として算出しているところでございます。25 番については以上でございます。

48 番でございます。バングラデシュにおける日光曝露、喫煙及び職業曝露によるヒ素誘発皮膚病変リスクの変化についての論文でございます。バングラデシュにおきまして、飲料水中ヒ素曝露と皮膚病変リスクの関係が、喫煙、過度の日光曝露及び肥料や農薬の使用によって変化するか、クロスセクショナル解析を行ったものでございます。また、個々の井戸の使用歴から時間加重井戸水中ヒ素濃度を推定しているものでございます。その結果、各交絡因子を調整しましたオッズ比は、女性非喫煙者におきまして 28.1～113.5 $\mu\text{g/L}$ 群でオッズ比は 2.3 であり、男性喫煙者が 28.1～113.0 $\mu\text{g/L}$ 群でオッズ比が 2.6 でございました。したがって、この 28.1～113.0 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として算出しているところでございます。48 番については以上でございます。

3 ページの 86 番の文献でございます。86 番の文献はインド、西ベンガルにおけるクロスセクショナル調査から、ヒ素誘発性皮膚病変患者及び年齢と性別をマッチさせた対照を選択いたしました飲料水中ヒ素と皮膚病変に関する報告でございます。その報告の中で、生涯平均曝露を指標とした場合、50～99 $\mu\text{g/L}$ 曝露群におきまして、オッズ比が 3.3 であり、ヒ素曝露と皮膚病変の間に強い用量反応関係を認めたということでございます。この 50～99 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL と設定しているところでございます。86 番については以上でございます。

92 番の文献でございます。モンゴル内陸部における飲料水中ヒ素濃度と皮膚病変に関す

る報告でございます。モンゴル内陸部の村におきまして、皮膚疾患と診断された方と診断されなかった方を対象に、皮膚角化症及び色素沈着とヒ素曝露濃度との関連について調査したものでございます。その結果、飲水中のヒ素濃度が上昇するにつれ、色素沈着のリスクが増加していたというものでございました。そのリスクが増加している指標といたしましては、50～199 $\mu\text{g/L}$ 曝露群におきまして、オッズ比が 5.25 という値が出ておりましたので、この 50～199 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として算出しているところでございます。以上、92 番までが皮膚病変の知見でございます。

4 ページ以降が肺がんに関する知見でございます。

22 番でございます。デンマークにおける飲料水中ヒ素とがんリスクに関する報告でございます。デンマークにおきまして、1970～2003 年における個々のヒ素曝露を推定し、低濃度の飲料水中ヒ素曝露とがんリスクの関連についてコックス回帰モデルを用いて検討したものでございます。コホートの平均ヒ素曝露濃度は 1.2 $\mu\text{g/L}$ で、範囲が 0.05～25.3 $\mu\text{g/L}$ でございました。その結果、肺がん、膀胱がんにおきましては、そのリスクには相関を認めなかったという報告がございました。したがって、この最高の曝露量 25.3 $\mu\text{g/L}$ で影響なしということで、資料 2 の方に LOAEL のところで記載しております。以上が 22 番でございます。

30 番でございます。チリにおける肺がんと飲料水中ヒ素濃度に関する報告でございます。1958～1970 年の飲料水ヒ素濃度が 860 $\mu\text{g/L}$ だったチリ北部において、1994～1996 年に肺がんと診断された患者及び頻度マッチングさせた入院患者を対象として症例対照研究を行ったものでございます。ロジスティック回帰分析の結果、飲料水中ヒ素濃度と肺がんオッズ比に明らかな相関が認められておきまして、10 $\mu\text{g/L}$ 以下の曝露群と比較いたしまして、各交絡で調整後のオッズ比といたしましては、30～49 $\mu\text{g/L}$ 曝露群以降でオッズ比は 3.9 という値が出ています。こういう値が出ていることもございますので、この 30～19 $\mu\text{g/L}$ を LOAEL として設定しているところでございます。

129 番でございます。台湾北東部におけるヒ素摂取、井戸水消費の特徴及びさまざまな組織型の肺がんリスクに関する報告でございます。この報告によりますと、井戸水中ヒ素濃度は平均 117.2 $\mu\text{g/L}$ 、井戸水使用期間は平均 42.0 年、累積ヒ素曝露は平均 3523.5 $\mu\text{g/L-years}$ でございました。この資料には記載がございませんけれども、曝露群におきましては、累積ヒ素曝露の量といたしましては、5,000～10,000 $\mu\text{g/L-years}$ という値が文献中に記載がございました。コックス比例ハザード回帰分析によりまして、肺がんリスクとヒ素濃度の間に有意な用量反応関係が認められているところでございまして、特に 300 $\mu\text{g/L}$ 以上の曝露群におきましては、相対リスクが 2.25 でございました。したがって、この 300 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として資料 2 の方に記載させていただいております。一方、累積ヒ素曝露を指標といたしますと、5,000～10,000 $\mu\text{g/L-years}$ 曝露群は LOAEL と考えられますことから、平均飲用年数を 40 年として計算いたしますと、125～250 $\mu\text{g/L}$ となるということがこの報告からわかりましたので、資料 2 の方には併せて 125～250 という数字を L

OAEL の値として掲載させていただいております。以上が 129 番に関する知見の概要でございます。

43 番でございます。台湾におけるヒ素摂取、喫煙及び肺癌リスク、台湾ヒ素中毒多発地域における追跡調査の結果の報告でございます。その結果、肺癌リスクは飲料水中、ヒ素曝露濃度と相関していることがわかりまして、相対リスクは $10 \mu\text{g/L}$ 以下の曝露群と比較いたしますと、 $100\sim 299 \mu\text{g/L}$ 曝露群におきまして 2.28 という値が出ておりました。したがって、この $100\sim 299 \mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として算出しているところでございます。43 番については以上でございます。

6 ページの 13 番の知見でございます。チリにおけます子宮内及び幼少期にヒ素の曝露された若年成人における肺癌と気管支拡張症による死亡率の増加についての報告でございます。この報告の結果、文章の後半の方にございますけれども、幼少期曝露群における標準化死亡比は、肺癌で $\text{SMR}=7.0$ 、気管支拡張症で 12.4、子宮内+幼少期曝露群における標準化死亡比は、肺癌で 6.1、気管支拡張症で 46.2 という値がございましたので、チリにおきましては、肺癌死亡率が高いことが明らかではございますけれども、本知見におきましては用量反応のデータがございませんでしたので、資料 2 の方には用量反応データはなしということで記載をさせていただいております。以上が肺癌に関する知見の概要でございます。

続きまして、膀胱がんに関する知見の概要でございます。

7 ページの 39 番を御覧ください。39 番の知見はフィンランドにおける井戸水中ヒ素濃度と膀胱及び腎臓がんリスクに関する報告でございます。本報告によりまして、膀胱がんリスクに関しては診断 3～9 年前の井戸水中ヒ素濃度と相関傾向が認められ、各交絡因子で調整した相対リスクにつきましては、 $0.1 \mu\text{g/L}$ 曝露群と比較いたしますと、 $0.5 \mu\text{g/L}$ 以上の曝露群におきまして相対リスクは 2.44 という値が出ているところでございます。したがって、この $0.5 \mu\text{g/L}$ を LOAEL として算出しているところでございます。以上が 39 の概要でございます。

37 番の知見でございます。米国西部における膀胱がんと飲料水中ヒ素に関する症例対照研究でございます。米国における症例対照研究を行い、膀胱がんヒ素摂取量との関係を調査したものでございます。対照群は年齢と性別を一致させたものでございました。その結果、喫煙者におきまして、40 年以上前の高濃度ヒ素曝露 $80 \mu\text{g/日}$ 以上、中央値については $177 \mu\text{g/日}$ でございますけれども、この曝露におきまして有意なリスク増加が認められたという報告がございました。この $80 \mu\text{g/日}$ という値と $177 \mu\text{g/日}$ という値に飲料水の摂取量を 2L として換算いたしますと、LOAEL の下限値といたしまして 40、平均値といたしまして 90 という値を算出し、資料 2 の方に記載させていただいております。以上が 37 の概要でございます。

130 の文献でございます。130 は飲料水中ヒ素と尿道がん、台湾北東部の追跡調査に関する報告でございます。こちらは 129 の報告と同じコホートの追跡調査を用いた論文でござ

ざいますけれども、ヒ素低濃度曝露と膀胱がんの関係及びヒ素汚染された井戸水の飲用期間、最新性及び潜伏期間の影響について評価したものでございます。その結果、各交絡因子で調整した累積ヒ素曝露量 5,000~10,000 μ g/L-years 群におきましては、相対リスクは 3.88 というものでございました。この累積ヒ素曝露量 5,000~10,000 という値を平均飲用年数を 40 年として算出いたしますと、LOAEL が 125~250 μ g/L になるということで、資料 2 の方には 125~250 という値で LOAEL を記載させていただいております。以上が 130 番でございます。

続きまして、74 番でございます。膀胱がんと飲料水中ヒ素の症例対照研究に関する報告でございます。こちらは米国における研究でございますけれども、低濃度の飲料水中ヒ素曝露と膀胱がんの関連を評価したものでございます。総ヒ素累積曝露量を指標とした場合、喫煙者の 19~33 mg は 50~90 μ g/日に相当する曝露量になるのですが、この曝露群におきまして、膀胱がんのオッズ比の上昇傾向が認められたという報告でございました。この喫煙者の 50~90 μ g/L という値に飲料水量 1 日 2 L という値を当てはめて換算いたしますと、25~45 μ g/L という値が出ますので、これを LOAEL としているところでございます。74 番については以上でございます。

36 番でございます。アルゼンチンにおける膀胱がんヒ素曝露の症例対照研究でございます。アルゼンチンにおきまして、人口ベースの膀胱がん症例対照研究が実施されております。統計解析の結果、飲用水中ヒ素濃度に基づいて算出した曝露量と膀胱がんは相関していないということが示唆されております。しかし、井戸水そのものを使用した場合、喫煙者に限り膀胱がんのリスク増加と関連することが示唆されている報告でございました。したがって、この 36 番につきましては、LOAEL は設定せずに、井戸水利用の関連あり（喫煙者のみ）という記載を資料 2 にさせていただいております。以上が 36 番でございます。

149 番でございます。飲料水中ヒ素への生涯曝露と膀胱がん、米国ミシガンにおける人口ベースの症例対照研究でございます。この解析の結果、時間加重生涯平均曝露 1 μ g/L 以下の群と比較いたしますと、10 μ /L 以上の曝露群におきましては、膀胱がんのリスクの増加は認められませんでした。また、喫煙者におきましても同様に 10 μ g/L 以上の曝露群におきまして、膀胱がんリスクの増加は認められませんでした。したがって、この 149 の試験におきましても LOAEL を設定せずに、資料 2 の方には最高濃度 10 μ g/L の値で影響なしということで記載をさせていただいております。以上が膀胱がんに関する知見の概要でございます。

続きまして、発達神経毒性、神経系をエンドポイントとしたものの報告でございます。こちらについては 2 報を選択してございまして、1 つはまず 4 番でございます。バングラデシュにおける飲料水ヒ素曝露と小児における知的機能に関する報告でございました。ヒ素曝露と知的機能に関する横断研究を実施して、対象児の身体検査及びウェクスラー式知能検査を実施しているところでございます。解析の結果、50.1~176 μ g/L、または

177～790 $\mu\text{g/L}$ の曝露群におきましては、フルスケールスコアの低下及びパフォーマンススコアの低下が有意に大きくなったという報告がございました。したがって、50.1～176 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として資料 2 の方に記載させていただいております。以上が文献 4 でございます。

2 番でございます。飲料水中のヒ素及びフッ素曝露、中国における小児の IQ 及び成長に関する報告でございました。中国における飲料水中のヒ素及びフッ素が小児の知能及び成長に及ぼす影響を検討した報告でございました。解析の結果、IQ スコアは対照群の 104.8 ± 14.7 に対し、中濃度ヒ素群、中濃度といえますのは $142 \pm 100.6 \mu\text{g/L}$ の曝露群になりますけれども、この中濃度曝露群におきましては、IQ のスコアが 1100.6 ± 15.6 と有意に低下が認められているところでございました。したがって、この中濃度のヒ素曝露量 $142 \pm 106 \mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として資料 2 に記載をさせていただいております。以上が発達神経毒性に関する知見でございます。

続きまして、生殖・発生毒性に関する知見でございます。

まず 6 番でございます。バングラデシュ農村部における死産、ヒ素曝露と他の病因因子に関する報告でございました。バングラデシュにおける死産の疫学的傾向と井戸水のヒ素汚染による影響について検討した報告でございました。解析の結果、50 $\mu\text{g/L}$ 以上の群におきましては、4.43% と有意な上昇が見られており、交絡調整後のロジスティック回帰分析では死産のオッズ比が 50 $\mu\text{g/L}$ 以上の曝露群におきまして、有意に上昇していたということがございましたので、この 50 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として資料 2 の方に書かせていただいております。

10 番の知見でございます。バングラデシュにおける慢性ヒ素曝露と妊娠時の有害転帰に関する報告でございました。この分析の結果、飲料水中ヒ素濃度が 10 $\mu\text{g/L}$ 以上の曝露群、これは 51～100 $\mu\text{g/L}$ 群が最も低い曝露群でございますけれども、この曝露群におきまして、自然流産、死産、新生児死亡において有意な値が出ていたということでございますので、この 51～100 $\mu\text{g/L}$ という値を LOAEL として設定してございます。以上が 10 番の知見でございます。

11 番でございます。妊娠中のヒ素曝露と胎児消失及び乳児死亡との関係、バングラデシュにおけるコホートに関する研究でございます。この報告によりますと、乳児の死亡についてはヒ素濃度 164～275 $\mu\text{g/L}$ の井戸水を飲用した場合、相対リスクが 1.19 という値で有意に増加したということで、ヒ素曝露濃度と乳児死亡に有意な用量反応関係が認められたということで、乳児死亡に関する LOAEL を 164～275 としているところでございます。また、資料 2 の方には胎児の死亡における LOAEL の値も記載させていただいておりますが、この資料 3 の方には知見の概要の記載はございませんけれども、胎児死亡につきましては 277～408 $\mu\text{g/L}$ の曝露群におきまして、有意な用量反応関係が認められたという記載がございましたので、この 277～408 という値を LOAEL として設定しているところでございます。11 番については以上でございます。

14 番でございます。インド西ベンガルにおける妊娠転帰、乳児死亡率及び飲料水中ヒ素についての報告でございました。その回帰分析の結果、 $200 \mu\text{g/L}$ 以上の高濃度ヒ素曝露群における死産のリスクがオッズ比 6.07 ということで有意な相関関係が認められたということでございますので、この $200 \mu\text{g/L}$ 以上という値を LOAEL として算出しているところでございます。以上が 14 番でございます。

5 番以降の知見につきましては、LOAEL の設定は行っていない知見でございます。

まず 5 番でございます。バングラデシュにおける飲料水中ヒ素と妊娠転帰に関する報告でございました。この結果、曝露群は 98% がヒ素濃度 0.1 mg/L 以上の水を引用していたということで、この曝露群におきましては自然流産、死産、早産率に関する有害な妊娠転帰が非曝露群に比べて有意に高かったという報告ではございますが、曝露群の 98% が $100 \mu\text{g/L}$ 以上のヒ素を含有する水を飲用しているものの、この範囲というのが $20 \sim 137 \mu\text{g/L}$ というところもございまして、実際にどこが LOAEL なのかというのがわからないということもございまして、LOAEL を求めるのが困難ということで、小グループにおきましては、本文献については LOAEL を設定しなかったということでございます。5 番については以上でございます。

9 番でございます。バングラデシュ栄養統合プログラムの参加者における研究で、飲料水中ヒ素とリプロダクティブヘルスに関する報告でございました。この解析の結果、先天異常のみにわずかに統計学的有意差が認められたものの、死産、低出生時体重、幼児期発達支援、幼児期低体重については、ヒ素曝露との関連が認められなかったということもございましたので、本知見については LOAEL に使えないと判断したということで、LOAEL の設定は行っておりません。以上が 9 番でございます。

12 番でございます。バングラデシュにおける前向きコホート研究で、妊娠中のヒ素曝露と出生時体格に関する報告でございました。その解析の結果、曝露群の全範囲 $6 \sim 978 \mu\text{g/L}$ の濃度でございましたけれども、この量におきましては曝露量と出生時体格に用量反応関係は認められず、また、ヒ素曝露量 $100 \mu\text{g/L}$ 以上の高曝露群では、出生児体格と曝露群の間に相関は認められなかったという報告がございましたので、今報告については LOAEL 設定には用いなかったと小グループでは判断しているところでございます。12 番は以上でございます。

15 ページ。心血管系の疾患でございます。

123 番でございますが、台湾の烏脚病発生地域の住民における末梢血管障害と無機ヒ素摂取の用量反応関係に関する報告でございます。これにつきましても小グループにおきましては、LOAEL の設定は用いないという判断を下しているところでございます。

以上、長くなりましたけれども、小グループにおきます無機ヒ素の疫学研修に関するレビュー結果は以上でございます。本日、先生方にはレビューの結果、選択された知見の信頼性及びその妥当性等について、御審議をいただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。先生方から何か御意見はございませんでしょうか。吉永先生、どうぞ。

○吉永専門委員 意見の前に事務的な確認をしておきたいのですが、資料2の13番という文献と36番という文献、肺がんと膀胱がんに関する文献ですが、私の手元の資料によると、この2つの文献はLOAELの設定には使用が困難ではないかと判断をしてあったかと思いません。もしかすると、これは◎になっているのはミスがあったのではないかという気がしますので、御確認をいただけたらと思います。

○林課長補佐 承知いたしました。また事務局の方で確認をして整理したいと思います。

○圓藤座長 13番と36番ですね。ありがとうございます。小グループでも◎、○として分類しておりますけれども、もう一度見直していただいて、ランクを上げる、下げるという作業をし、使える、使えない、または使うにしてもドースをどう読み取るかという問題がいろいろあるかと思しますので、それらを含めてもう少し議論をしておきたいと思いますが、本日は中間報告として出しており最終的な発表ではありませんので、現時点でのレベルをもう少しブラッシュアップしていきたいと思っております。ほかに御意見はございませんでしょうか。

○山内専門委員 確認です。今、林さんの方から御報告がございましたけれども、委員会として全体のお考えをいただきたいのですが、大変不幸なことに、アジアや中南米で慢性ヒ素中毒の患者さんがたくさんおいでになりますので、これだけ膨大な研究報告がなされているわけです。従来、国際的にヒ素のこのようなレビューをする場合は、職業性のヒ素中毒の知見を主に用いて、発がん性や皮膚の障害に対するレビューを行ってきたのが各国の事情だと思えます。

ここからは私の個人的な意見でございますけれども、このLOAELを設定する評価作業に入るはずだと思いますが、食品安全委員会の仕事ですので、あえて肺がんのデータは発生のメカニズムが違いますので、これだけ豊富の資料が出てきていますので、肺がんの資料はサブデータとして1回外されて評価作業をやってみると。全体の作業をやってみる。しかし、肺がんのデータを外したときにどうなるのかという視点も持っておいてもいいのではないかと思います。

それはなぜかということ、ヒ素中毒学の100年の歴史の中で、ヒ素の発がんメカニズムの一つのパターンがございまして、肺がんは別物でございますので、飲料水汚染から肺がんが発生することはあり得ないわけですから、この辺はしっかりと委員会の中でポリシーとして持っておいてもいいのではないかと思います。これは個人的な意見でございます。

膀胱がんや皮膚がんや神経や生殖毒性は大変貴重な評価がなされていて、事務局の方でもきちんと整理がされていることは、この委員会の仕事は大変価値のある仕事だと個人的には思っております。以上でございます。

○圓藤座長 ただいまの意見につきまして、どなたか御発言はございますでしょうか。どうぞ。

○津金専門委員 「飲料水汚染から肺がんが発生することはあり得ない」というのは、どういうことですか。例えば IARC においては、飲料水からのヒ素の曝露は肺に対して発がん性があると判定しています。私は必ずしも専門ではないので、何を言われているのかよくわからないのですが。

○山内専門委員 肺がんは、呼吸器曝露が起こって呼吸器系のがんが起こるということは、職業性の曝露でも明確にわかっております。しかし、職業性の曝露の場合は呼吸器系のがんがメインに起こりますけれども、口の中にもヒ素が入りますので、嚥下作用で消化管にも入ります。ですから、消化管で吸収されたヒ素によって皮膚がんが起こる、膀胱がんが起こるといふようにヒ素の専門家は国際的には理解をしております。逆に申し上げますと、経口摂取をして肺がんが起こるメカニズムは今日証明されておりますので、そういう意味で私の意見を申し上げたわけでございます。以上です。

○圓藤座長 鱈渕先生、どうぞ。

○鱈渕専門委員 私はヒ素の専門家ではございますけれども、山内先生の意見は理解に苦しみます。動物実験では明らかに経口投与で肺がんを我々はつくっておりますので、できないというところがどこから出てきているのかが、私は理解できません。当然、先生のおっしゃるように、職業曝露で空気中から入ってきて肺がんが起こっているという意味からは、その曝露からは肺がんが起こるといふのはあり得るのですけれども、経口投与で肺がんが起こらないというところに直接結び付くのは、私は理解できません。動物実験では明らかにあるわけですから。

○圓藤座長 山内先生、どうぞ。

○山内専門委員 言葉が足らなかったかもわかりませんが、ゼロということではないと思います。それはなぜかという、消化管で吸収されたものが血流に乗りまして体内循環をしますので、当然、肺の組織の中にも入っていく。肺の組織の中で作業が起こるといふことは 100% の否定材料にはなりませんけれども、極めてこれは起こるといふケースの確認の方でわずかであって、逆の方が私は一般的に考えておくべきことであろうかと思えます。先生方のいろいろな御経験があると思えますので、この辺は議論をされておいた方がよろしいと思えます。

○圓藤座長 ほかに御意見はございませんでしょうか。津金先生。

○津金専門委員 動物においてもデータがあるわけだし、これを見る限りは飲料水中のヒ素で、ヒトにおいて肺がんが起こっているという十分なエビデンスがあると判断できるので、それを否定するといふのはそれなりのものすごく強い何かがないと、なかなかできないと思います。

○圓藤座長 山内先生、どうぞ。

○山内専門委員 逆にお伺いいたしますけれども、経口摂取で肺がんの起こるときのメカニズムは説得力があるか。ヒトの場合ですとこれはないわけですが。動物実験で経口投与をして肺がんが起こるときのメカニズム、そのときのヒ素が本当に今この食品安全委員会で

問題としているような無機の酸化ヒ素やアルセノシュガーから変換したジメチルヒ素のような物質であって起こってくるのかと。そのときのドースは過剰なドースではないのかというところを議論してもいいのではないかと思います。

○圓藤座長 ほかに御意見はございませんか。遠山先生。

○遠山専門委員 私も基本的には、初めから肺がんを排除しない方がいいだろうと思います。疫学的なデータで、メカニズムは十分にわかっていないのはそのとおりですが、現象としては見つかっているという報告があるわけですから、人の健康を守るという観点で、メカニズムはわからなくても、現象としてドースレスポンスを場合によってはあるということを出ていますから、とりあえず検討の対象にはしておくということがいいだろうと思います。

○山内専門委員 ですから、先ほど申し上げたとおり、検討方法を全体でまとめるものと、肺がんを引いたときにどうなるのかということ、同じ作業をやっておいた方がいいのではないかということをお話ししたと思います。ですから、肺がんを含めたときの結果、肺がんを含めなかったときの結果に違いが出てくるのか。今の時代でなければ、国際的にもここまでのデータは集まらなかったと思います。作業の負担が多くなるかもわかりませんが、ほかの国ではやっていない日本独自の視点だと思いますので、これはやってもいいのではないかというのが私の意見でございます。

○圓藤座長 ほかにございませんか。川村先生、どうぞ。

○川村専門委員 この文献を見ると、非常に大きなオッズ比も呈しているということと、肺がんがかなりコモンなキャンサーであって、寄与危険としても小さくないので、今の段階では無視しにくいというのが一つです。

もう一つ、別の視点ですけれども、このオリジナルの文献の 273 ページに結果が出ていますが、それを見るとドースレスポンスのテーブル 5 は、さっき林さんが LOAEL に指定された根拠になっているところかなと思います。この辺りのドースの区切り方が例えば 10～29、30～49 当たりは幅が狭くて人数が非常に少ないです。そこから上になると、50～199 にいきなり飛んで非常に幅広くて、人数も非常に多いので、この辺りの切り方がそもそも妥当なのかどうか。特にその下の下限値を求めるときに、こういう恣意的かなと思うような切り方のところの値を採用していいかということ疑問に思った次第です。

○圓藤座長 津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 一般に今の科学的コンセンサスとして、ヒトへの発がん性を評価する場合は、ヒトにおいて十分なエビデンスがある場合は基本的に動物実験があろうがなかろうが、メカニズムがあろうがなかろうが、基本的にはヒトに対する発がん性があると判定します。逆にヒトに対しての発がん性のエビデンスが十分ではないのだけれども、メカニズムが十分あり得るということによって、アップグレードされてグループ 1、即ち、「ヒトに対して発がん性がある」と評価されることはあっても、メカニズムがないからといって、それが関係ないということはありません。メカニズムによってアップグレー

ドされた例はダイオキシンですね。ダイオキシンはヒトに対する発がん性のエビデンスは十分ではないけれども、メカニズムがはっきりしているので、それによってアップグレードされクラス1となった例です。

○圓藤座長 ほかにいかがですか。白井先生。

○白井専門委員 私はヒ素の専門家ではないですけれども、昔から化学発がんをやってきた経験から言うと、ある物質がどういう臓器に発がん性を示すかというのは、多分その物質の到達の仕方、曝露の仕方によって変わってくるわけですが、メカニズムが違うからわからないので除外するという事は、ただメカニズムがわかっていないだけであって、それはすることではないと思います。山内先生がおっしゃるように、肺について考える、膀胱について考えるという考え方を分けてみて、膀胱の方がもっと低濃度で発がんするけれども、肺がんはもっと高濃度の曝露がないと起きないとか、そういうようなデータが出てくると、よりインフォーマティブなものになるのではないかと思います。ヒ素の発がん性という中で、肺と膀胱は違うから膀胱だけとか、そういうことはヒトに対するリスクを考え上ではしない方がいいと思います。

○圓藤座長 ほかほかごさいませんか。私なりに少しまとめさせていただきますと、疫学研究だけからは、メカニズムに関しては評価しづらいところがあります。また、臓器特異性といっても、この臓器に起こらないという証明は非常に難しく、私自身、経口曝露で肺に起こらないと明言された論文を見たことがないです。

確かに山内先生のおっしゃるように、職業性曝露の場合は経気道曝露をいたしますので、肺がんは非常に多発いたします。したがって、経気道曝露による肺がんをそのまま食品におけるリスク評価に使えるかどうかは、使いづらいところがあるかと思いますが、今回の作業で行ったのは経気道曝露によるものを除外して、経口曝露によるものに限定した評価にしています。また、経口曝露での知見がこれだけそろっておりますので、そちらの方を優先して、経気道曝露の方はとりあえず置いておいて作業を進めていまして、それでいいのかどうかの御確認をいただければと思います。

この小グループがまとめられました知見に関しまして、臓器特異性もあるのですが、いろいろな臓器並びに所見が出てきますので、それぞれの臓器ごとにまとめていくという作業が必要ではないか。その知見の重みづけをしながら考えていくということはいかがでしょう。津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 今たまたま見たんですけれども、27番の文献はLOAELの設定をしなかった理由を教えてください。統計的に膀胱がんのリスクが上がっているのですけれども、203ページからの文献です。

○圓藤座長 たくさんの作業をしましたので完全に覚えていないということと、場合によってはランクを変えていきたいと思いますが、どなたか覚えておられる方はございますか。

○吉永専門委員 私も手元の資料を見て未確認状態なのですが、恐らくこれはこの後に同じ集団について、フォローアップの更にフォローアップがされていたので、それを採用し

たのではないかと考えていますが、確認してみます。

○津金専門委員 それならば明確な理由です。

○林課長補佐 27 番については、今回 27 報に残っている中の 129 と 130 がフォローアップしている文献になりますので、その 2 つを残したので 27 を落としたのではないかと思いますけれども、覚えておられる先生がいらっしゃいましたらお願いいたします。

○圓藤座長 もう一度確認する作業をいたしますけれども、同じコホートで続きの仕事があった場合は、きっちりされている方を優先して、一つに絞るということにしております。ほかにございませんか。各知見の信頼性や妥当性につきまして、御意見をいただければと思います。

私の方から少し発言をさせていただきます。調査が横断的な調査もあれば、コホートの調査などいろいろなものがありますが、一番難しいのが曝露評価でありまして、曝露した時点と所見が出てきた発がん等がありましたら、がんが発症したという時点までの潜伏期があつて、同じ曝露量をずっとしているのか、減ってきているのか、あるいは増えてきているのかということを読んで、補正していく必要があると思いますが、それは非常に困難な疫学と、比較的コンスタントでありそのまま読めるものがあります。その辺を考慮していく作業は結構困難になっています。

したがいまして、本日出しました数字が妥当かどうかにつきましては、もう一度論文を読み直しまして、決めていきたいと考えております。本日出している数字は論文に書いてある数字をそのまま引用しているわけですので、妥当かどうかにつきましてはもう少し時間をいただきたいと思います。

ほかはございませんでしょうか。

○津金専門委員 今の曝露に関してですけれども、大体みんな濃度ですね。断面的な濃度ですから、実際にその人が一日どのくらいの水を飲んで、何年間くらいその水を飲み続けたという問題があるから、とても難しい。それを評価している文献はほとんど濃度になっているから、先生のおっしゃるとおり、作業はとても大変だと思いました。

○圓藤座長 バングラデシュの場合は、海産物などを比較的摂取しておりませんで、他の食品からの影響は少ないのですが、農村地域が多くて農作物からヒ素を曝露する部分がありますので、飲料水からと食品からを合算していく必要があるかと思ひます。食品の場合は分析が非常に困難ですし、人によって食べ方は変わりますので、それと疫学とをきれいに結び付けるのは非常に困難な作業になりますので、飲料水の濃度でもって飲料水プラス食品の曝露量を推計せざるを得ないのかなと思ひております。

私どもが少し調べたところでも、飲料水の濃度と尿中の濃度にかなり差がある場合があります。それは多分、食品からの影響があるということと、バングラデシュのように非常に熱い地域でしたら、飲料水の摂取量が 2 L ではなくて 4 L、5 L ということが考えられますので、地域によっては飲水量を変えざるを得ないかと思ひております。

内モンゴルでしたら、食品中に例えば燻製にして摂取するということがありますし、食

品の摂り方を考える必要があるかと思えます。飲水量に関してはバングラデシュのようにたくさんは飲まないということも考えられますので、それぞれ補正の仕方も今後の作業にあるのかなと思っております。

○山内専門委員 先ほどの話は私も心外で、皆さんが誤解をされているところはあれでしたけれども、今の圓藤先生のお話で、中国の内蒙古自治区と中国山西省の疫学調査を1996～2010年まで毎年続けておりますが、中国の場合、食事のヒトへの影響を見る場合、1つ明確に解明できたことがございました。

被験者の方に海産物の影響があるかないかは、実は我々が中国の提供した尿中ヒ素の形態分析の効果だと思えますけれども、明確にそれはアルセノベタインですとか、ジメチルですとか、そういう尿中のヒ素の化学形態別の種類と濃度を見ることによって、その人が魚介類からのヒ素の影響を受けているのか、飲料水がほとんどなのか。汚染された飲料水からつくった農作物を食べた影響なのか。この辺までは中国の内蒙古自治区と山西省の事例については担保できるのではないかと思います。

もう一方、中国の場合の飲料水は、中国の方のレポートにもありますけれども、決して2Lではなくて、中国の場合は3～4Lで我々も計算していますし、中国政府もそのような数値を使っておりますので、この辺は数値がもう少し上がっていいのかなという印象はございます。以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。そのように中国とバングラデシュそれぞれの背景を考えて、考慮していく必要があるのではないかと思います。

ほかにございませんでしょうか。そうしましたら、今の作業を小グループで続けさせていただいて、進めたいと思っておりますが、次に行ってよろしいでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 私は小グループに入っておりませんので、専門調査会に来てヒ素の議論をするのは初めてに近いのですが、もともとの目的を復習させていただきたいです。これは食品安全委員会独自の自ら評価ですね。飲料水というよりはどちらかというと、私の認識では日本の場合ですと、魚介類や特定の海藻類としたものを中心としたリスク評価をしなければいけないという中での話ですね。そうであれば、そういうことにむしろ焦点を当てて、日本独自のリスク評価の仕方というか、そういう方向に持っていった方が現実的ではないかと思います。

○圓藤座長 遠山先生、ありがとうございます。これは自ら評価でありまして、我が国の国民が摂取するヒ素についてのリスク評価をしていこうというのが目的であります。ヒ素に関しましては、無機ヒ素曝露による影響とDNAを曝露することの影響、魚介類から摂りますアルセノベタイン等の曝露などがございますので、まず無機ヒ素曝露による影響を考えてみようということに絞っております。

そして、食品が焦点でありますけれども、食品摂取による曝露量の評価が非常に困難であります。したがって、比較的均一な曝露の仕方をします飲料水曝露を基にした疫学論文がかなりありますので、それらを使いまして、食品中のヒ素の曝露を考えていこうと

いう流れです。

○遠山専門委員 基本的に飲料水に含まれている無機ヒ素の疫学データが非常にたくさんあり、それが非常に参考になるというのは勿論おっしゃるとおりですし、こうしたデータを基にリスク評価をすることに異論はないですが、御承知のように魚介類からのヒ素の化学形態は違うわけですから、そちらはそちらで別途それなりのリスク評価を行わないと、無機ヒ素のデータからだけでは、直ちに一定の安全基準を決めるということは非常に難しいのではないかと思います。いずれにしましても、両面から行う必要があるだろうと思います。

○圓藤座長 おっしゃるとおりです。魚介類、特に海産動物からはアルセノベタインを中心とした有機ヒ素化合物の摂取が多いということであります。海藻類に関しましてはアルセノシュガーを中心としたものの曝露が多ということになります。それらの評価をいずれする予定です。ただ、食品中にもひじきは非常に無機ヒ素の多い食品ですので、無機ヒ素曝露というのも無視するわけにはいかないということで、無機ヒ素曝露から始めているのが現状です。かつ疫学的研究等は飲料水からの曝露がほとんどです。それらはほぼすべて無機ヒ素曝露によるものということですので、その疫学研究を使うのであれば、無機ヒ素曝露について評価するのが、まず初めにすべきことだろうと思っております。それが済んだ段階で、次は有機ヒ素化合物の曝露による影響を考えていくという手順になっておりますので、それらをまとめて一気にというわけにはいかないだろうと。かなり複雑ですので、分けて考えていった方が進めやすいのではないかとということで進めている流れでございます。

津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 遠山先生がおっしゃったように、疫学研究の論文がいっぱいあるのですが、日本人の研究は基本的にゼロです。実際に日本人はひじきとかをいっぱい食べて、ヒ素の曝露が多いのであろうけれども、日本人の疫学研究はゼロで、そのようなデータでこれから評価しようとしているわけです。あるのはみんな井戸水中のヒ素の健康影響です。

トラウマのように思い出すのは、メチル水銀のときもそうです。結局あれもリスク評価ができる日本人の疫学研究はゼロで、結局はセイシェル島とフェロー諸島のデータでリスク評価をせざる得ないという状況になったということです。こうやってヒトのデータを用いてリスク評価をするのはいいのですけれども、根本的な問題として、日本人を対象とした疫学研究がたくさん行われないと、とても困るということを皆様方に是非御理解いただきたいと思っております。

○山内専門委員 日本の疫学はあります。ただ、ある場所の人たちによって、この公表はあいならぬということになっていて、オープンにしていけないだけで、男女別、年齢別、職種に分けて、ヒ素の摂取量は陰膳方式で全部求めてあります。そして、尿中のヒ素の形態別で分けて、内科で検診も全部終わって、酸化的 DNA 損傷も終わっています。ですから、

こういうデータを公表させていただければ、少しはお役に立つのかなということでございます。

○津金専門委員 なぜそういうふうにデータが公表されないのかは、研究費が公的資金で行われていれば、恐らくそれは公表しないと研究者として問題ですね。あると言っても、論文になっていないものは、ないのと一緒にです。ですから、現状ではないということです。

○山内専門委員 長い時間かかりましたけれども、恐らく力強い御支援もありますので、なるべく早い間にオープンにしたいと思います。

○津金専門委員 その点ですが、エビデンスというのは1つではだめです。複数のエビデンスがないと、特に用量反応関係を出すときのカーブを書くときにとても問題になるので、1つで評価をするのはとても危険です。総力を挙げて日本人のエビデンスを出すということが行われないと、日本でのちゃんとした食品安全評価は行えないということをして是非皆様方に知っていただきたいと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。追加発言はございませんでしょうか。なければ、次の問題に移りたいと思っております。次にベンチマークドースの算出につきまして、事務局から説明をお願いいたします。

○白井専門委員 資料3の8ページの130番のChenの論文の和訳がまずいと思います。飲料水中ヒ素と尿道がんになっていますが、これはもしこのままお使いになるのだったら、尿路がんに訂正した方がいいと思います。

○圓藤座長 ありがとうございます。

○林課長補佐 では、資料4を用いまして、ベンチマークドースの算出に関しまして、御報告を申し上げたいと思います。小グループの検討におきまして、LOAELが設定可能だと先ほどの資料2で◎の付いた文献のうち、ベンチマーク法が適用できる論文があるかどうかというのをまず小グループの中で取捨選択を行いまして、その◎の付いているものうち、曝露濃度や対象者数や症例数といったデータが文献中から得られるものについて、ベンチマークドース法を適用してBMCLを算出しているところでございます。

小グループの検討におきまして、BMD法に適用したデータは文献番号26、29、25、86の皮膚病変のもの。30、29の肺がんのもの。130の膀胱がんのもの。11の生殖発生に関するもの。この8文献について、BMDを算出するためのデータがあるということで、算出を行っているところでございます。

BMCLにつきましては、ベンチマークレスポンスが1%のときのベンチマーク濃度の95%信頼限界下限値である $BMCL_{01}$ 、ベンチマークレスポンスが5%のとき、10%のときの3種類の数値を各文献において算出しているところでございます。その算出結果でございますけれども、資料4の右から4番目のカラムにございます数字が実際の算出した結果でございます。

このような形で小グループにおいてはベンチマークドースアプローチを用いて値を算出しているところでございますけれども、本日はヒ素の評価にベンチマークドースアプロ

一チを用いることについて、先生方の御意見等をお聞かせいただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○圓藤座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。村田先生、お願いいたします。

○村田専門委員 先ほどのお話をされたときには、LOAELでございますけれども、よく動物だと LOAEL だから、それを 10 分の 1 にと。それをもっと NOAEL に近い値としましょうという話があるかと思えます。資料 2 の LOAEL を見ておりますと、低いものは幾つかありますけれども、50~200 の辺りに大体なっていると思えます。それをいきなり 10 分の 1 ということにしますと、5~20 くらいということになりますと、この資料 4 を御覧になっていただければ、それに近いような数値も出ているので、幾つかについてはこの全部を採用するという意味ではないですけれども、BMD 法も見ながらやっていけばよろしいのではないかと思いました。

ただ、資料 4 ですけれども、129 番の一番下のカラムで症例数と対象者数は逆にしていませんでしょうか。以上。

○林課長補佐 逆です。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほかにベンチマークドースにお詳しい先生方からございますか。EFSA の方がベンチマークドースを基にして評価をしているということがございますが、いかがでしょうか。ベンチマークドースは動物実験の場合は比較的使いやすいのかなという気がしておりますが、疫学の場合、交絡因子が多数ありますので、いろいろな項目でもって補正したり調整したりいたしますから、その調整がしづらい方法ではないかと私は思っています。かと言って全くだめな方法とも思いませんが、その辺は評価をどう考えたらいいでしょうか。川村先生、御意見はございますでしょうか。

○川村専門委員 1 つのモデル化ですので、その前提となるモデルがどのくらい正しいか、モデルがそもそも組めるかということに依存すると思えます。そのまま使っても、さっき申し上げたように例数の分布の問題で、必ずしもきれいな閾値が出るものでもありませんので、これは論文の状況次第あるいは物質次第だと思います。

ヒ素の場合はモデルが容易にできるものかどうかは承知しておりませんが、やはり十分検討はできるだろうと思えます。しかもアップテイクの仕方がシンプルであるとか、経路がシンプルであるとか、そういうことであれば組めるだろうと思えますが、どこまで辺りが限界かはまだ承知していませんので、勉強をしたいと思えます。

○圓藤座長 小グループで議論をしたときに、この資料 4 に載っています論文がその候補になるのではないかと。この候補になるのはすべてベンチマークドースとして使えるかどうかをもう一度議論をしたいというところで、とりあえず計算をしてみたら、こういう形であるという段階でありますので、先生方がもしよろしかったら、次回までに御検討をいただければ助かります。それでもって使える論文に関してはベンチマークドースも計算してみようということをしてきたいと思っております。異論はございますでしょうか。使うに当たっての注意もあろうかと思えますけれども、遠山先生、お願いします。

○遠山専門委員 先ほどの続きにもなるのですが、最終的には日本人において、特に食品の安全基準を決めるところに持っていくわけですね。そのためにはこの飲料水を中心とした曝露量を基にベンチマークドースを使うかどうかは別にして、そこでだけ濃度を出しても、今度は先ほどの魚介類や海藻類からの摂取量のデータを併せて考えるときに、濃度ですから、一緒に併せるときに非常に難しい問題が出てきます。

とりあえず LOAEL で済ませておいて、食品中の魚介類などの有機ヒ素の取扱いについて、代謝の問題とか、それによって無機化している量はどのくらいとか、そういったものを検討すると思います。そうしたことを踏まえて、全体としては、ヒトはどのくらいのヒ素の曝露しているのかを出して、そこから後で適切な方法で安全基準の数値を求めることの方がよろしいのかなと思ったのですが、今までヒ素の問題については自分で検討をしたわけではないので、小グループの先生を始めとして、御検討になられた方はどのようにお考えなのかを伺いたいです。

○圓藤座長 御意見はございますか。吉永先生。

○吉永専門委員 遠山先生が悩んでいらっしゃるポイントは、私もよく把握できないのですが、ベンチマークドース法にしる LOAEL 法にしる、飲料水中の濃度で扱っているところに引っかかっていらっしゃるのかなという気がしますが、そういうわけではないですか。

○遠山専門委員 飲料水中の NOAEL の濃度は、ある意味で実測値に比較的近い方のデータですから、それは掛ける（×）一日の飲料水量、2Lか4Lか知りませんが、適切な量をかければ一日の摂取量が出ますね。あとは吸収率とか考えれば曝露量が出ます。ですから、それはそれで一応データが出るので、そこでとりあえず止めておいて、あとは有機ヒ素の曝露量の検討をして、足し算をする。

○吉永専門委員 多分そこで有機ヒ素の話と無機ヒ素の話はつながってこないと思います。この辺は花岡先生に伺った方がいいのかもしれないのですが、有機ヒ素を摂ったときに、それが体の中で無機化しているということを多分心配されて。

○遠山専門委員 当然分解しますね。

○吉永専門委員 どうでしょうか。必ずしも見事にはいかないのではないかという気がします。

○花岡専門委員 体内の代謝につきましては、むしろ関係の先生の方が御専門ですがけれども、無機ヒ素ですとメチル化を受けますと、あるいはアルセノシュガーとかヒ素脂質ですとやはり分解を受けて、ジメチルアルシン酸等を誘導いたしますので、それらとの発がん性の関わりとかの問題が出てきます。実は私もそこは興味のあるところで、それをやりたいとは思っておりますが、今回の自ら評価では到底そこまでは無理ではないかと考えております。

EFSA の資料がここにもございますけれども、そこでもジメチルアルシン酸やヒ素脂質やアルセノシュガーにつきましては、データが不十分であるということで、評価の対象にし

ないということもございまして、そういう背景がございまして、この自ら評価はあくまで無機ヒ素のリスクを現段階で手に入る文献等によって評価することと把握しておりますが、いかがでしょうか。

○圓藤座長 次の作業として、我々日本人が食事からどの程度のヒ素を曝露しているかを評価するという作業はするつもりであります。そのときに形態別に分けて考えていこうとしております。無機ヒ素と有機ヒ素でそれぞれ分けていこうと考えておりまして、IARCも無機ヒ素と有機ヒ素について評価を変えておりますので、我々もそれぞれ別々に評価をしていく。勿論つながっていくと思えますけれども、最初からまとめてやるということは考えていないです。

○遠山専門委員 先ほどはそこを続けてやるように聞こえたのですが、全く別の話として切り離すのですね。わかりました。

○圓藤座長 ほかにどうでしょうか。

○吉永専門委員 LOAEL 法なのか BMD 法なのかということも関係するのですが、発がんメカニズムみたいなことも考えなくてはいけなくて、つまりユニットリスク方式なのか、LOAEL 法なのかというのがあるかと思えます。ユニットリスク法での検討は、現実には非常に難しいと思うのですが、その可能性はどう考えたらいいかというのが私もよくわかりません。

○圓藤座長 いかがでしょうか。御意見をいただきたいと思えます。汚染物質評価書ヒ素がございまして、その議論に入る前の部分はかなりまとめていただいております。これらを見た上で、どの手法を取るのがいいのかということも検討課題かと思っております。ヒ素でがんが起こるのははっきりしていると思えますが、ヒ素の発がんのメカニズムに関しては必ずしもわかっていない。したがって、そのメカニズムによって、いろいろな危険が出ている。それによって評価の仕方は変わってくるのかなという気もします。

遠山先生、お願いします。

○遠山専門委員 しつこいようですけれども、今回の目的は資料 5 の汚染物質評価書（案）のヒ素の（案）が取れる状態をつくるということではないですね。

○圓藤座長 最終的にこの（案）を取るようなものをつくっていきます。

○遠山専門委員 そうだとすると、目次の中に有機ヒ素に関して書かれているのですが、先ほどおっしゃった話を私の頭の中で整理できません。例えば目次の中の「IV. 安全性にかかる知見の概要」の「2. 無機ヒ素化合物」、「3. 有機ヒ素化合物」が入っていますし、「III. ヒトにおける曝露」の「2. 経口曝露」の「(1) 食品からの曝露」、「(2) 飲料水からの曝露」、「(3) 経口曝露量の推定」の「①総ヒ素」ですが、有機系のヒ素が一定程度分解されたものが無機のヒ素として入ってきていて、総ヒ素としてどのくらい曝露をしているかを見積もることになるのではないですか。

○山内専門委員 今の遠山先生のお話に関連して、それに対する一つの考え方だと思えますけれども、こういうことも国民の方向けには大切なことなのかなと思えます。どうい

ことかと言いますと、食品中には確かに一番たくさん入っているヒ素は有機ヒ素のアルセノベタインというヒ素ですね。その次に入っているのが海藻の中に入っているアルセノシュガーという物質。たまたまですけれども、ひじきという海藻だけが特別で無機ヒ素があるということで、実は日本人の食べている食品のヒ素の実態はこういう状況ですということをもう少し丁寧に国民の方にお示ししておいて、順番として、こういう物質は安全ですよと。

例えば魚の中のアセノベタインは国際的な知見、前回のEFSAのCONTAM Panelの座長との意見交換会の中でも明確に回答されていましたね。アルセノベタインは無毒ということで国際的に承知しておりますと。ですけれども、それはまだ文書化がされていないと。こういう委員会の中では、この作業も必要なのかなと思います。こういう食べ物の中のヒ素は安全ですと。こういうヒ素については問題があるから、このドキュメントに関しては無機ヒ素に特化して、まずは説明しますと。更に次の段階では、海藻の説明をしますと。このような丁寧なお話があってもいいのかなと思います。

○圓藤座長 遠山先生にお答えするために、まず汚染物質評価書（案）ヒ素の概略を説明していただいて、流れを理解していただいた上で、もう一度議論をしたいと思いますので、そちらの方を先にさせていただきたいと思います。

○林課長補佐 では、資料5を用いまして、「汚染物質評価書（案）ヒ素」の説明をさせていただく前に、自ら評価を行う際の、昨年1月の部会の際の御議論も私の方から説明をさせていただきたいと思います。

自ら評価のヒ素を行うに当たりまして、確かに今、遠山先生やほかの先生方がおっしゃいますように、ヒ素につきましては有機ヒ素、無機ヒ素と両方あるところがございますが、無機ヒ素についての知見がたくさんあるということもございますので、まず無機ヒ素から評価を行って、無機ヒ素の評価がある程度固まった段階で、その次に有機ヒ素についての知見の精査等を行って、評価を行っていき、最終的に可能であれば、ヒ素全体の評価ということで自ら評価の方を行っていきたいということで、前回、先生方の合意が得られたところだと思います。

したがって、今回の資料5でお示ししております評価書の（案）におきましても、ヒ素全体の無機ヒ素及び有機ヒ素の評価を前提に、目次の中で項目立てをまずさせていただいているところがございます。

現時点で事務局の方で、このような形で評価書にしていけばよいのではないかと考えておりますのが、1ページの目次を御覧いただければと思います。「Ⅰ．背景」としまして、自ら評価で行うことになった背景等について、記載をさせていただく。

続いて「Ⅱ．評価対象物質の概要」ということで「1．物理化学的特性」といたしまして、無機ヒ素と有機ヒ素化合物の主なものについての物理化学的特性について、全体として記載させていただく。「3．主たる用途及び生産量」で環境中の分布、動態について説明するという形で、導入部分の記載をさせていただこうかと考えているところがございます。

す。

「Ⅲ. ヒトにおける曝露」ということで、吸入曝露、経口曝露、食品からの曝露ということも全体の無機ヒ素、有機ヒ素、それぞれの曝露について記載をさせていただいて、そういった知見の中から経口曝露量の推定についても総ヒ素、無機ヒ素について、記載をさせていただこうかと考えているところでございます。

更に「Ⅳ. 安全性にかかる知見の概要」でございますが、まず体内動態について記載をさせていただき、更に無機ヒ素化合物において、ヒトにおける影響、動物実験等における影響について項目立てをして、それぞれで詳細な説明を書かせていただく予定でございます。

ヒトにおける影響といたしましては、急性影響、慢性影響、慢性影響の中では発がん性、皮膚への影響、生殖発生への影響、神経系への影響、心血管系への影響、グルコース代謝異常及び糖尿病、遺伝毒性、その他の影響という項目で記載していけばいいのではないかと考えているところでございます。

実験動物等における影響につきましても、ヒトにおける影響と同じような感じで急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験、発がん性試験、免疫毒性試験の各項目について記載をしていただこうかと考えているところでございます。

また、有機ヒ素化合物についても安全性にかかる知見の概要、毒性影響についての知見で精査したものが得られれば、記載をしていくという形で考えておまして、まずヒトにおける影響について、動物実験について記載をさせていただこうと考えております。さらに、分子機構について記載をさせていただこうかと考えているところでございます。

そういった安全性に係る知見の概要に加えまして、国際機関等の評価等を付け加えさせていただきますまして、それらの知見を基に最後の食品健康影響評価を先生方に御議論をいただいで、御議論をいただいた結果について、記載させていただこうという形で評価書（案）の構成を考えているところでございます。

4 ページ以降、実際に事務局でたたき台的なものとして評価書（案）を作成しておりますけれども、今回は毒性に係る知見の記載はございませんで、体内動態までの知見でございます。本日はあまり時間がございませんので、先生方には終わった後にでも御覧いただいで、修正するべき点やお気づきの点がございましたら、後ほど事務局まで御指摘をいただければと思います。

評価書の構成について、事務局からの説明は以上でございます。

○遠山専門委員 恐縮ですけれども、先ほどの座長の御説明と今の事務局の説明は、私の頭の中では完全に矛盾しています。

○圓藤座長 もう少し説明いたしますと、曝露評価に関しては有機、無機があります。疫学的知見に関しては無機ヒ素曝露による知見のみです。動物実験に関しては有機ヒ素曝露の知見がたくさんある。メカニズムに関しては無機も有機、代謝に関してもある。それらをつなぎ合わせていく必要があるというので、整理の仕方として、手順として無機から始

めると言ったのであって、最終的には全部やるわけですね。

○遠山専門委員 先ほど、別々にやると言いましたね。

○圓藤座長 別々にというのは、有機ヒ素曝露に関してはどう評価するのかを考える。分けて考えるという意味で別々にと言ってしまいました。

○山内専門委員 また誤解されるかもわかりませんが、今までの内容で行くと、前回同じものを書いた人間がこの席の中に4人いるのですが、また同じものを書くのかということになってしまいます。その違いは、前回書いた人間はこの中に4人いますけれども、先生方が補充されていますから、より新しいデータがこの中に入って、前回の食品安全委員会のレポートとして世の中に出ているものですが、あれを超えて更にほとんど項目立てが同じですから、あれを超える書き方はなかなか至難の業だと。

私も専門家の端くれですので、今の御議論を聞いていて少しわかるのですが、あれを超えるものをつくる作業は逆に言うと、あのレポートと今度つくるレポートでここだけは違うという意見統一をないと、まるっきり同じものが、文献が恐らく10か20増えるくらいで、同じものができ上がってしまうような気がしますが、どうでしょうか。

○林課長補佐 事務局から補足をさせていただきたいと思います。山内先生が前回のものとおっしゃったのは、平成20年に食品安全委員会の調査事業として行われた調査についてのことだと思いますけれども、今回の自ら評価についてはその調査とは別に、食品安全委員会としてヒ素の自ら評価を行うというものですので、調査とは切り離して、食品安全委員会としての評価になります。

また、平成20年の調査でございますが、その後にEFSAで新しく評価が出ている等もございまして、そういった国際的な知見や新たな知見を踏まえて、総合的に食品安全委員会として評価を行うということで、今回は自ら評価を行うところでございます。

○圓藤座長 山内先生、どうぞ。

○山内専門委員 そのような御指示なら、一生懸命作業をさせていただきます。

○圓藤座長 基になるデータは同じものがありますので、評価が変わっていないのであれば、それはそのまま結構だと思いますが、新しい知見や先ほどの疫学調査をどういうふうに読んでいくかという部分に関しては、必ずしも前回の作業ではできていないと思っていますので、不足している部分は補って、今回の評価書に盛り込んでいければと思っています。

今後行っていく作業につきまして、御意見をいただけますでしょうか。今後の課題として、飲料水濃度から摂取量を求めていくという換算はどのようにしていくかということも一つあるかと思います。我が国での国民の皆さんのヒ素摂取量について、評価していく作業が残っているのではないかと思います。ヒ素についての研究がかなり進んでおりますので、遺伝毒性全般にわたりまして、メカニズムを含めまして、どう評価してリスク評価に使っていったらいいのかという議論も残っているのではないかと思います。ハイリスクというものがおられるのかどうかも御検討いただければと思っています。先ほど吉永先

生がおっしゃられましたユニットリスク、TDIあるいはマージン・オブ・エクスポージャなどさまざまな評価の仕方がございますので、それらについての取捨選択も考えていく必要があるかと思っております。国民の皆様方からいろいろな御意見があるかと思しますので、お寄せいただいで検討していく作業も必要であろうと思っております。

ほかにお気づきの点はございますでしょうか。遠山先生。

○遠山専門委員 こういう理解でいいですか。とりあえず今日お示しいただいたような、かなりデータがそろっている疫学データを基に、飲料水中の無機ヒ素による健康影響に関して、LOAELもしくはベンチマークドースによる一定の値を出して、それを一つの安全基準のようなものを出して、実際に特に日本人を中心として、魚介類を含めて摂取している有機ヒ素の中でまた分解をされた無機のヒ素を含めたヒ素において、健康リスクがどの程度あり得るかどうかを考える。そのための基準となる安全値を出すということによろしいですか。

○圓藤座長 今、遠山先生にまとめていただきましたけれども、それによろしいでしょうか。数字を出す場合は、ヒトのものが十分にそろっている場合はヒトのものから使うのが原則ですので、疫学データから取ってくるということです。ただ、有機ヒ素に関しては疫学データから持っていくのは、曝露評価はできますが、それ以外は難しいのではないかと。むしろ動物実験あるいはメカニズムに関する知見を基に、ヒトにおいてどう考えるのかということも考慮して考えていこうということだと思います。最終的にそれらを併せまして、結論を出していきたいと思っております。

ほかにも専門委員の先生方あるいは食品安全委員会の先生方、よろしいでしょうか。鰐淵先生。

○鰐淵専門委員 遠山先生はちょっと誤解されているかもしれないですけども、ヒ素に関して、有機ヒ素を摂って、それが無機になるということは、私の理解の中ではないですが、無機が有機の形、生体内でメチル化されて有機になることはあります。そのことが第一点あります。

もう一つは、食品からの有機の摂取に関するデータがほとんど疫学データでないというのが現状なので、それはヒ素のリスク評価をするに当たっては、無機で使用という流れで来ているというのが現状であります。そういうところで御了承をいただけたらと思います。

○遠山専門委員 ありがとうございます。それは十分理解しています。あとはひじきなどの無機ヒ素が実際にどのくらい摂取されていて、今回のこうした疫学データから得られる安全基準との関係で、ヒトにとってどのくらいの健康に対するリスクがあるかどうか。そういう見通しが立てられればいいわけですね。

○鰐淵専門委員 一番の問題点は、もっと難しいところが今、先生の言われたアルセノシュガーであるとか、アルセノベタインはコンセンサスを得られていて、無害であるというのがほとんどのコンセンサスですけども、アルセノシュガーの方のデータが動物実験を含めて、ほとんどないです。そこが一番難しいところかと思えます。

○圓藤座長 津金先生、どうぞ。

○津金専門委員 疫学研究などは国際的なデータになっていますね。そうすると用量反応関係などは、例えば EFSA とか国際機関はある程度もう引いていて、基準が設定されているかと思います。ある程度日本独自で用量反応関係のカーブを引いて決めていくということも考えているのでしょうか。用量反応関係がインターナショナルということになると、日本においては、曝露評価の方がもっと重要なのかなとは思っておりますけれども、そこら辺を教えていただければと思います。

○圓藤座長 いかがでしょうか。前半の部分ですが、EFSA の方はヨーロッパですので、欧米の知見を重視するという考え方をしております。我々日本人はアジア人ですので、アジアのデータをもう少し評価していこうと。EFSA よりは評価するという考え方をしております。NOAEL、LOAEL の考え方をしているとか、ベンチマークの考え方をしているところなどはさまざまですので、それらはこの委員会としては、また独自の考え方もって検討をしていこうと。EFSA や JECFA が採用しているものをそのまま持ってくる考え方はやめておこうというのが小グループでの議論であります。

もう一つのポイントは、日本人は多様な食生活をしておりまして、特に海産物の摂取が非常に多いという問題がございますので、その曝露評価については日本独自のデータを収集していくということを考えていく必要があるのではないかと考えておりますので、その辺の作業はかなり困難ですが、やっていかざるを得ないだろうと思っております。

花岡先生、曝露評価につきましてはいかがですか。

○花岡専門委員 先ほどから御指摘がございますとおり、海産物はいろいろな形でのヒ素化合物を持っておりますので、やはり注目せざるを得ないということがございます。無機ヒ素に関しましては、これまで国民がどの魚種を食べているかということに基づいて算出することが可能かと思えます。そのほか、海外でもすしのマグロのネタからヒ素脂質が検出されたというのが、タイトルに載せるような目立つ感じで論文にされたりしておりますので、やはりヒ素脂質が今後注目されるかと思えます。

ただ、私のところでもやっておりますけれども、マグロだけの問題ではございませんで、海藻も含めて、海産魚介類は当たり前ヒ素脂質を含んでおりますので、無機ヒ素と違いますので、ヒ素脂質も危ないということになりますと魚介類を食べることができなくなりますので、ちょっと事情が違うかと思っております。

あと食品といたしましては清涼飲料水で、先ほど事務局の方ともお話をしていたのですが、水道水や井戸水の基準の 5 倍ほど緩い数値になっておりまして、原水が 50 ppb で、製品になったものに関しては検出しないレベルということですが、これは公定法が原子吸光度法ではないかと思えます。検出限界以下になることはあり得ませんので、我々は今は清涼飲料水を随分飲んでおりますので、そこからの寄与がもしかしたら大きいかなと思っております。無機ヒ素に関しましては公定法から変えていくべきではないかと考えております。

○圓藤座長 ありがとうございます。ほかはございませんか。今、花岡先生がおっしゃら

れました脂溶性のヒ素化合物につきましては、研究者は非常に注目をしている段階でありますけれども、まだ評価が煮詰まっていないのではないかと考えておりますので、どこまでこの評価書の中に織り込めるかは危惧しているところでございます。

今回の議論を踏まえまして、先ほど事務局より説明していただきました動態以降の部分につきまして、事務局でまとめていただければと思います。また、事務局の方に御意見や御存じの知見がございましたら、お寄せいただければと考えております。そのような形で今後作業を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 ありがとうございます。それでは、議題（１）に関しましては以上といたしまして、議事「（２）その他」でございますが、事務局から何かございますでしょうか。

○林課長補佐 特にございませんが、次回の汚染物質部会の会合につきましては、3月10日木曜日の午前10時からを予定しておりますので、どうぞよろしく願いいたします。以上です。

○圓藤座長 ありがとうございます。全体を通しまして、何か御意見、要望等がございましたらお願いしたいと思います。

それでは、以上をもちまして「化学物質・汚染物質専門調査会汚染物質部会（第5回）」を閉会といたします。どうもありがとうございました。