

清涼飲料水中の化学物質（六価クロム）の
規格基準改正に係る食品健康影響評価のための
情報収集・調査
報告書

平成29年3月

エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社

目次

1. 調査の概要	1
1.1 調査の背景	1
1.2 調査の目的	1
1.3 調査項目	1
2. 有識者から構成される検討会の設置・運営	3
2.1 検討会の構成	3
3. 文献等の収集	4
3.1 対象とした評価機関等リスク評価書及びレビュー文献の引用文献	4
3.2 最新情報の収集	4
3.3 文献リストの作成方法	6
3.4 文献リストの作成結果	6
4. 重要な文献の選定と概要案の作成	7
4.1 文献の選定方法	7
4.1.1 選定の対象とした文献	7
4.1.2 文献の選定基準	8
4.2 概要を作成する文献の選定結果	8
4.2.1 (ア) 一般情報	9
4.2.2 (イ) 代謝(生体内運命)	13
4.2.3 (ウ) 疫学調査等(ヒトへの影響)	16
4.2.4 (エ) 実験動物に対する毒性	19

1. 調査の概要

1.1 調査の背景

平成 15 年 7 月 1 日に厚生労働大臣より清涼飲料水中の化学物質 48 物質の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請があり、そのうち六価クロムについては、平成 21 年 8 月 17 日に開催された第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会において審議が行われたが、知見が不十分であることから、継続審議となった。

1.2 調査の目的

今後、評価を進めるため、最新のリスク評価に必要な毒性知見、疫学調査結果、国際機関・諸外国のリスク評価書等の科学情報を収集し、分析・整理を行う必要がある。

1.3 調査項目

(1) 有識者から構成される検討会の設置・運営

リスク評価に資する文献等の収集・整理の方法を決定するとともに、収集した文献のうち特に重要なものの選定及びそれらの翻訳作業の科学的適格性を確保するため、六価クロムのリスク評価等に関する専門家を含め、体内動態、疫学、毒性学等の有識者 7 名から構成される検討会を設置した。

(2) 文献等の収集

平成 21 年以降に公表された国際評価機関等の評価書で引用されている文献を中心に文献のリストを作成した。文献リストには文献の概要や区分（以下の（ア）～（エ）のいずれかに該当するか）等文献の選定に必要な情報を整理した。

（ア）一般情報

存在形態、物理化学的性質、主たる用途、環境中の挙動、使用実績、現行規制、食品、飲料水等からの検出状況、ばく露状況（食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量等）、測定方法と検出限界値。

（イ）代謝（生体内運命）

ヒト又は実験動物が六価クロムにばく露された際の代謝等（吸収、分布・蓄積、代謝、排泄、毒性発現メカニズム）の体内運命。

（ウ）疫学調査等（ヒトへの影響）

ヒトが六価クロムにばく露された際の健康影響（急性毒性、慢性毒性、発がん性）。

(エ) 実験動物に対する毒性

動物を用いた各種毒性試験（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、神経毒性試験、免疫毒性試験等）等の毒性情報。

当該リストを参考に、検討会にて決定した方法に基づいて六価クロムのリスク評価に資する文献を 216 報収集した。

(3) 重要な文献の選定と概要の作成

(2) で収集した文献について、検討会に属する有識者がリスク評価にとっての重要度を判定し、特に重要と判定されたもの（110 報）を対象に、和文にて概要を作成した。

2. 有識者から構成される検討会の設置・運営

リスク評価に資する文献等の収集・整理の方法を決定するとともに、収集した文献のうち特に重要なものの選定及びそれらの翻訳作業の科学的適格性を確保するため、有識者7名から構成される検討会を設置した。

2.1 検討会の構成

検討会の委員は、表 2-1 に示すとおりである。

表 2-1 検討会の委員

氏名	所属・職位	担当いただいた分野
圓藤 陽子	圓藤労働衛生コンサルタント事務所所長	疫学調査等（ヒトへの影響）
太田 茂	広島大学大学院医歯薬保健学研究院教授	代謝（生体内運命）
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長	代謝（生体内運命）
渋谷 淳	東京農工大学大学院農学研究院教授	実験動物に対する毒性
長谷川 隆一	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部テクニカルエキスパート	実験動物に対する毒性
村山 典恵	昭和薬科大学薬物動態学研究室講師	代謝（生体内運命）
吉田 宗弘	関西大学化学生命工学部教授・副学長	疫学調査等（ヒトへの影響）

3. 文献等の収集

3.1 対象とした評価機関等リスク評価書及びレビュー文献の引用文献

平成 21 年以降に公表された評価機関等リスク評価書及びレビュー文献で引用されている文献を対象として文献のリストを作成した。具体的には、表 3-1 に示す 3 つの文献を対象とした。

表 3-1 対象とした評価機関のリスク評価書及びレビュー文献

No.	評価機関等	評価書等のタイトル	発行年	備考
1	EFSA	Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water 1	2014	EFSA Journal 2014; 12(3):3595
2	WHO IPCS	Concise International Chemical Assessment Document 78 Inorganic chromium(VI) compounds	2013	WHO LibraryCataloguing-in-Publication Data
3	Hong Sun, Jason Brocato, Max Costa (New York University School of Medicine)	Oral Chromium Exposure and Toxicity	2015	Curr Envir Health Rpt (2015) 2:295-303

3.2 最新情報の収集

評価機関等が発行している評価書等の発行年以降の最新情報を収集するために、PubMed 等の商用データベースを用いて文献検索を実施した。

具体的には、PubMed による収集の場合“Hexavalent chromium (MeSH Term)” に”exposure”、”metabolism”、”epidemiology”等のキーワードを組み合わせて検索を行い、1 項目あたり 100 件以下となるように絞り込んだ。

PubMed において検索をした場合の検索条件及びヒット件数は以下のとおりであった。なお、以下の検索結果は 2016 年 6 月時点での検索結果である。

表 3-2 最新情報の検索結果

項目	区分	仕様書の記載	検索条件	ヒット件数
ア	一般情報 (ばく露・食品)	存在形態、物理化学的性質、主たる用途、環境中の挙動、使用実績、現行規制、食品、飲料水等からの検出状況、ばく露状況(食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量等)、測定方法と検出限界値。	((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND exposure[Title/Abstract] AND food[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	1 件
	一般情報 (ばく露・飲料水)	存在形態、物理化学的性質、主たる用途、環境中の挙動、使用実績、現行規制、食品、飲料水等からの検出状況、ばく露状況(食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量等)、測定方法と検出限界値。	((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND exposure[Title/Abstract] AND (beverage[Title/Abstract] OR "drinking water"[Title/Abstract]))	33 件

項目	区分	仕様書の記載	検索条件	ヒット件数
			AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	
	一般情報 (測定方法等)		((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND measure[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	12 件
イ	代謝 (生体内運命)	ヒト又は実験動物が六価クロムにばく露された際の代謝等(吸収、分布・蓄積、代謝、排泄、毒性発現メカニズム)の体内運命。	((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND metabolism[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	32 件
ウ	疫学調査等	ヒトが六価クロムにばく露された際の健康影響(急性毒性、慢性毒性、発がん性)。	((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND epidemiological[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	11 件
	疫学調査等		((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND epidemiology[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	4 件
エ	実験動物に対する毒性	動物を用いた各種毒性試験(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、神経毒性試験、免疫毒性試験等)等の毒性情報。	((Hexavalent chromium [MeSH Terms]) AND toxicity[Title/Abstract]) AND animal[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	5 件
	実験動物に対する毒性		((Hexavalent chromium poisoning[MeSH Terms]) AND animal[Title/Abstract]) AND ("2009/1/1"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	0 件

3.3 文献リストの作成方法

3.1 及び 3.2 で挙げられた文献について文献リストを作成した。文献の選定をする際に参考とするため、各文献について、アブストラクトの情報を基に、以下の事項を整理した。

【整理項目】

- 文献の内容に基づいて (ア) ~ (エ) に区分
 - (ア) 一般情報
 - (イ) 代謝 (生体内運命)
 - (ウ) 疫学調査等 (ヒトへの影響)
 - (エ) 実験動物に対する毒性

 - 文献の概要
 - 当該文献が引用されている評価書等
 - その他の国際評価機関等の評価書※における引用の有無
- ① 哺乳類を対象としているか否か
 - ② 明確に六価クロムを対象としているか否か
 - ③ 六価クロムの検出方法に関する文献
 - ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 - ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 - ⑥ *in vitro* を対象とした文献
 - ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 - ⑧ 英語以外の言語の文献

※他の評価書

- ・ 米国有害物質疾病登録局 ATSDR (2012) Toxicological Profile for Chromium.
- ・ 国際がん研究機関 International Agency for Research on Cancer (2012) IARC Monographs on the Evaluations of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100C:Chromium (VI) Compounds.
- ・ 世界保健機関 WHO (2003) Chromium in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.

3.4 文献リストの作成結果

EFSA、WHO IPCS の評価書及び Sun ら (ニューヨーク大学) のレビュー文献で引用されている文献、PubMed で検索した文献を整理した結果、計 1,100 件 (評価書間の重複を除く) が文献リストとして整理された。

4. 重要な文献の選定と概要案の作成

4.1 文献の選定方法

4.1.1 選定の対象とした文献

3. で整理した 1,100 件の文献のうち、平成 21 年度（2009 年度）に開催された第 5 回化学物質・汚染物質専門調査会清涼飲料水部会（以下、平成 21 年度部会とする）の資料で引用されている文献（51 件）を除外すると、計 1,049 件となる。

最近の文献に重点を置き、文献の発行年（2004 年以前と 2005 年以降）で分けると、2004 年以前は 760 件、2005 年以降は 289 件であった。

2005 年以降の 289 件のうち、クロムに関する記載がない等、明らかに除外できる文献を除外すると、選定対象文献の候補は 280 件となる。これらの文献のうち、(イ) 代謝（生体内運命）、(ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）、(エ) 実験動物に対する毒性に区分される文献を委員に選定いただいた。(ア) 一般情報に区分される文献は、エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社と内閣府食品安全委員会事務局担当者が選定した。

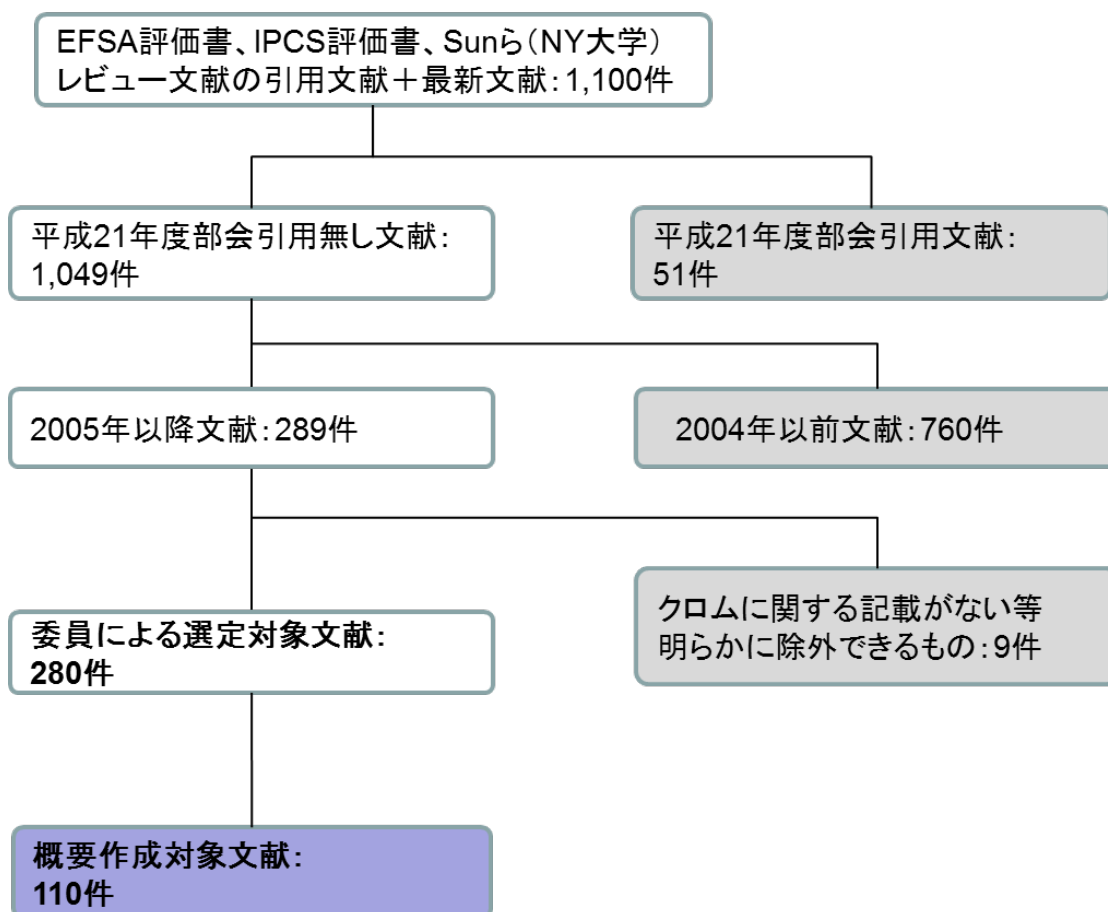


図 4-1 選定の対象とした文献

4.1.2 文献の選定基準

選定基準は以下の通りである。

【全体】

- 六価クロム単体を対象とする文献だけでなく、六価クロムを含む複数の物質を対象とした文献でも、重要なもの
- 同じ内容の重要な文献が複数ある場合には代表的な文献を選定

【(イ) 代謝（生体内運命）、(エ) 実験動物に対する毒性】

- 毒性につながるような記述があること
- 物質の代謝だけではなく、生体への影響に言及しているもの
- 生体内で三価から六価に酸化されるメカニズムを示唆するもの

【(ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）】

- 経口ばく露に関するもの（吸入ばく露であっても重要なものならば選定）

4.2 概要を作成する文献の選定結果

選定の結果、110件の文献について概要を作成することとなった。選定された文献は、4.2.1～4.2.4 に示すとおりである。

表 4-1 概要を作成する文献数

区分	件数
(ア) 一般情報	35 件
(イ) 代謝（生体内運命）	21 件
(ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）	27 件
(エ) 実験動物に対する毒性	27 件
計	110 件

なお、4.2.1～4.2.4 の①～⑧欄のチェックの意味は以下のとおりである。

【凡例】

引用されている評価書等：文献の出典を記載、EFSA、IPCS、Sunら（NYU）レビュー文献、ATSDR、IARC、商用データベース（DB）による検索のいずれか

- ① 哺乳類以外を対象としている
- ② 明確に六価クロムを対象としている
- ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
- ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
- ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
(六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
- ⑥ *in vitro* を対象とした文献
- ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
- ⑧ 英語以外の言語の文献

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitroを対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

4.2.1 (ア) 一般情報

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	268	Occurrence of Cr(VI) in drinking water of Greece and relation to the geological background	Journal of Hazardous Materials, 2015; 281: 2-11.	Kaprara E et al.	2015	(商用 DB による検索)		○	○					
2	47	Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study	Food and Chemical Toxicology, 2012; 50: 2432-2449.	Arnich N et al.	2012	EFSA								
3	462	Determination of trace amounts of chromium (VI) by flow injection analysis with chemiluminescence detection.	International Journal of Environmental Analytical Chemistry 2, 2012; 15: 210-221.	Kanwal S et al.	2012	EFSA		○	○					
4	619	State of the science of hexavalent chromium in drinking water.	Water Research Foundation (Denver). Available online: http://www.waterrf.org/resources/Lists/PublicProjectPapers/Attachments/2/4404_ProjectPaper.pdf	McNeill L et al.	2012	IPCS		○						
5	620	Hexavalent chromium review, part 2: Chemistry, occurrence, and treatment.	Journal of American Water Works Association, 2012; 104: 395-405.	McNeill LS et al.	2012	EFSA		○					○	
6	808	Chocolate and Cocoa Products as a Source of Essential Elements in Nutrition	Journal of Nutrition and Food Sciences, 2012; 2: 123-133.	Sager M	2012	EFSA								
7	953	Chromium in food products	Biotechnology and Food Sciences, 2012; 76: 27-34.	Sykuła-Zajac A et al.	2012	EFSA			○					
8	601	Determination of chromium(VI) in black, green and herbal teas.	Food Chemistry, 2011; 129: 1839-1843.	Mandiwana KL et al.	2011	EFSA		○	○					
9	809	Sources and toxicity of hexavalent chromium	Journal of Coordination Chemistry, 2011; 64: 1782-1806.	Saha R et al.	2011	EFSA		○						
10	829	Oxidation of chromium(III) by free chlorine in tap water during the chlorination process studied by an improved solid-phase spectrometry	Analytical Sciences, 2011; 27: 649-652.	Saputro S et al.	2011	EFSA		○	○					

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
11	973	Evaluation of the comprehensiveness and reliability of the chromium composition of foods in the literature	Journal of Food Composition and Analysis, 2011; 24: 1147-1152.	Thor MY et al.	2011	EFSA			○					
12	103	Long-term dietary exposure to chromium in young children living in different European countries.	Scientific Report submitted to EFSA. Available online: www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/54e.htm	Boon PE et al.	2010	EFSA								
13	932	Intake of essential and nonessential elements from consumption of octopus, cuttlefish and squid.	Food Additives & Contaminants: Part B, 2010; 3(1): 14-18.	Storelli MM et al.	2010	EFSA								
14	24	Speciation of chromium in cow's milk by solid-phase extraction/dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRCICP-MS).	Journal of Analytical Atomic Spectrometry, 2009; 24: 502-507.	Ambushe AA et al.	2009	EFSA		○	○					
15	128	Carrier element-free coprecipitation (CEFC) method for the separation, preconcentration and speciation of chromium using an isatin derivative	Analytica Chimica Acta, 2009; 632: 35-41.	Bulut VN et al.	2009	EFSA		○	○					
16	633	Hexavalent chromium content in stainless steel welding fumes is dependent on the welding process and shield gas type.	Journal of Environmental Monitoring, 2009; 11(2): 418-424.	Keane M et al.	2009	(商用 DB による検索)		○					○	
17	612	Speciation of chromium in river water samples contaminated with leather effluents by flame atomic absorption spectrometry after separation/preconcentration by cloud point extraction	Microchemical Journal, 2009; 92: 135-139.	Matos GD et al.	2009	EFSA		○	○					
18	991	Speciation and separation of Cr(VI) and Cr(III) using coprecipitation with Ni ²⁺ /2-Nitroso-1-naphthol-4-sulfonic acid and determination by FAAS in water and food samples.	Food and Chemical Toxicology, 2009; 47: 2601-2605.	Uluozlu OD et al.	2009	EFSA		○	○					
19	4	Trace element composition of plasma and breast milk of well-nourished women.	Journal of Environmental Science and Health Part A, 2008; 43: 329-334.	Abdulrazzaq YM et al.	2008	EFSA								

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
20	53	Quantification of trace elements in raw cow's milk by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).	Food Chemistry, 2008; 111: 243-248.	Ataro A et al.	2008	EFSA			○					
21	444	Elements in rice on the Swedish market: Part 2. Chromium, copper, iron, manganese, platinum, rubidium, selenium and zinc.	Food Additives & Contaminants: Part A, 2008; 25: 841-850.	Jorhem L et al.	2008	EFSA								
22	849	Chromium speciation by solid phase extraction on Dowex M 4195 chelating resin and determination by atomic absorption spectrometry	Journal of Hazardous Materials, 2008; 153: 1009-1014.	Saygi KO et al.	2008	EFSA		○	○					
23	1078	Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women	Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2008; 72(8): 2247-2250.	Yoshida M et al.	2008	EFSA								
24	267	Speciation of Cr(III) and Cr(VI) in environmental samples after solid phase extraction on Amberlite XAD-2000.	Journal of the Chinese Chemical Society, 2007; 54: 625-634.	Duran C et al.	2007	EFSA		○	○					
25	513	Investigation of chromium content in foodstuffs and nutrition supplements by GFAAS and determination of changing Cr(III) to Cr(VI) during baking and toasting bread	Food Chemistry, 2007; 105: 1209-1213.	Kovacs R et al.	2007	EFSA		○					○	
26	264	Determination of chromium, iron and selenium in foodstuffs of animal origin by collision cell technology ICP-MS after closed vessel microwave digestion	Analytica Chimica Acta, 2006; 565: 214-221.	Dufailly V et al.	2006	EFSA			○					
27	439	The contemporary anthropogenic chromium cycle	Environmental Science and Technology, 2006; 40: 7060-7069.	Johnson J et al.	2006	EFSA ATSDR								
28	529	Chromium redox chemistry in drinking water systems	Journal of Environmental Engineering, 2006; 132: 842-851.	Lai H et al.	2006	EFSA		○						

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitroを対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
29	621	The Determination of Trivalent and Hexavalent Chromium in Mineral and Spring Water using HPLC Coupled to the XSeriesII ICP-MS with CCT	ThermoElectron Corporation. Application Note: 40837. Available online: http://www.thermo.fi/eTHERMO/CMA/PDFs/Articles/articlesFile_1889.pdf	McSheehy S et al.	2006	EFSA		○	○					
30	897	Chromium content in different kinds of Spanish infant formulae and estimation of dietary intake by infants fed on reconstituted powder formulae	Food Additives and Contaminants, 2006; 23: 1157-1168.	Sola-Larranaga C et al.	2006	EFSA								
31	984	Chromium speciation in environmental samples by solid phase extraction on Chromosorb 108	Journal of Hazardous Materials, 2006; B129: 266-273.	Tuzen M et al.	2006	EFSA		○	○					
32	371	Improved chromium determination in various food matrices using Dynamic Reaction Cell ICP-MS.	Atomic Spectroscopy, 2005; 26(6): 203-208.	Hammer D et al.	2005	EFSA			○					
33	985	Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French total diet study.	Food Additives and Contaminants, 2005; 22: 624-641.	Leblanc JC et al.	2005	EFSA								
34	780	Determination of chromium content of food and beverages of plant origin	Polish Journal of Food and Nutrition Sciences, 2005; 14/55(2): 183-188.	Reczajska W et al.	2005	EFSA			○					
35	1068	Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women.	Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2005; 19: 171-181.	Yamawaki N et al.	2005	EFSA								

引用されている評価書等：文献の出典	⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
① 哺乳類以外を対象としている	⑥ in vitroを対象とした文献
② 明確に六価クロムを対象としている	⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献	⑧ 英語以外の言語の文献
④ 六価クロムの毒性試験に関する文献	

4.2.2 (イ) 代謝 (生体内運命)

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	708	Impact of hexavalent chromium on mammalian cell bioenergetics: phenotypic changes, molecular basis and potential relevance to chromate-induced lung cancer	BioMetals, 2014; 27(3): 409-423.	Abreu PL et al.	2014	(商用 DB による検索)	培養細胞	○			○			
2	557	miR-3940-5p associated with genetic damage in workers exposed to hexavalent chromium	Toxicol Lett, 2014; 229: 319-26.	Li Y et al.	2014	NYU		○			○	○		
3	235	Assessment of the mode of action for hexavalent chromium-induced lung cancer following inhalation exposures	Toxicology, 2014; 325: 160-179.	Proctor DM et al.	2014	(商用 DB による検索)		○			○			
4	733	A revised model of ex-vivo reduction of hexavalent chromium in human and rodent gastric juices	Toxicology and Applied Pharmacology, 2014; 280(2): 352-361.	Schlosser PM et al.	2014	(商用 DB による検索)		○						
5	689	Assessment of K-Ras mutant frequency and micronucleus incidence in the mouse duodenum following 90-days of exposure to Cr(VI) in drinking water	Mutat Res, 2013; 754: 15-21.	O'Brien TJ et al.	2013	NYU		○						
6	972	Assessment of the mode of action underlying development of rodent small intestinal tumors following oral exposure to hexavalent chromium and relevance to humans.	Crit Rev Toxicol, 2013; 43: 244-74	Thompson CM et al.	2013	NYU		○		○				
7	1056	Mechanistic insights from the NTP studies of chromium.	Toxicologic Pathology, 2013; 41: 326-342.	Witt KL et al.	2013	EFSA NYU								
8	351	Accidental potassium dichromate poisoning. Toxicokinetics of chromium by ICP-MS-CRC in biological fluids and in hair	Forensic Science International, 2012; 217: 8-12.	Goullé JP et al.	2012	EFSA		○						
9	446	Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012; 64(3): 466-480.	Haney JT Jr. et al.	2012	(商用 DB による検索)		○			○			

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
10	640	Undetectable role of oxidative DNA damage in cell cycle, cytotoxic and clastogenic effects of Cr(VI) in human lung cells with restored ascorbate levels	Mutagenesis, 2012; 27(4): 437-443.	Reynolds M et al.	2012	(商用 DB による検索)		○				○		
11	967	Assessment of genotoxic potential of Cr(VI) in the mouse duodenum: An in silico comparison with mutagenic and nonmutagenic carcinogens across tissues	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012; 64: 68-76.	Thompson CM et al.	2012	EFSA		○			○			
12	1	Molecular and cellular mechanisms of hexavalent chromium-induced lung cancer: an updated perspective.	Current Drug Metabolism, 2012; 13(3): 284-305.	Urbano AM. et al.	2012	(商用 DB による検索)		○			○			
13	966	Application of the U.S.EPA Mode of Action Framework for Purposes of Guiding Future Research: A Case Study Involving the Oral Carcinogenicity of Hexavalent Chromium	Toxicological Sciences, 2011; 119: 20-40.	Thompson CM et al.	2011	EFSA NYU		○		○	○			
14	29	Chromium in drinking water: sources, metabolism, and cancer risks.	Chemical Research in Toxicology, 2011; 24(10): 1617-1629.	Zhitkovich A	2011	EFSA NYU		○			○			
15	184	Exposure to hexavalent chromium resulted in significantly higher tissue chromium burden compared with trivalent chromium following similar oral doses to male F344/N rats and female B6C3F1 mice	Toxicological Sciences, 2010; 118: 368-379.	Collins BJ et al.	2010	EFSA NYU		○						
16	898	Cr(VI) induces mitochondrial-mediated and caspase-dependent apoptosis through reactive oxygen species-mediated p53 activation in JB6 Cl41 cells.	Toxicology and Applied Pharmacology, 2010; 245: 226-235.	Son Y-O et al.	2010	EFSA		○				○		
17	826	Comparative Genotoxicity and Cytotoxicity of Four Hexavalent Chromium Compounds in Human Bronchial Cells	Chemical research in toxicology, 2010; 23(2): 365.	Wise SS et al.	2010	(商用 DB による検索)		○				○		

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
18	227	Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells of mice receiving chromium(VI) with the drinking water.	Mutation Research, 2008; 659: 60-67.	De Flora S et al.	2008	EFSA NYU		○						
19	1074	Oxidative stress and chromium(VI) carcinogenesis	J Environ Pathol Toxicol Oncol., 2008; 27: 77-88.	Yao H et al.	2008	NYU ATSDR IARC		○			○			
20	288	The nutritional biochemistry of chromium(III)	In: The nutritional biochemistry of chromium(III), 2007; Ed Vincent JB. Elsevier, Amsterdam	Vincent JB	2007	EFSA								
21	695	Dietary chromium-methionine chelate supplementation and animal performance.	Asian-Australasian Journal of Animal Science, 2005; 18: 898-907.	Ohh SJ et al.	2005	EFSA								

引用されている評価書等：文献の出典	⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
① 哺乳類以外を対象としている	⑥ in vitroを対象とした文献
② 明確に六価クロムを対象としている	⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献	⑧ 英語以外の言語の文献
④ 六価クロムの毒性試験に関する文献	

4.2.3 (ウ) 疫学調査等 (ヒトへの影響)

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	947	Systematic Review of Chromium and Nickel Exposure During Pregnancy and Impact on Child Outcomes	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2015; 78(21-22): 1348-1368	McDermott S et al.	2015	(商用 DB による検索)								
2	795	Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence.	Occupational & Environmental Medicine, 2015; 72: 151-159.	Welling R et al.	2015	(商用 DB による検索)		○			○			
3	445	Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014; 68: 201-211.	Haney JT Jr. et al.	2014	(商用 DB による検索)		○						
4	850	Chromium in drinking water: association with biomarkers of exposure and effect	Int J Environ Res Public Health, 2014; 11: 10125-10145.	Sazakli E et al.	2014	NYU								
5	476	Assessment of health risks with reference to oxidative stress and DNA damage in chromium exposed population	Science of the Total Environment, 2012; 430: 68-74.	Khan FH et al.	2012	EFSA								
6	873	Groundwater contaminated with hexavalent chromium [Cr (VI)]: a health survey and clinical examination of community inhabitants (Kanpur, India)	PLoS One, 2012; 7(10): e47877.	Sharma P et al.	2012	NYU		○						
7	327	Biologic implications from an epidemiologic study of chromate production workers	Open Epidemiology Journal, 2011; 4: 54-59.	Gibb H et al.	2011	IPCS		○			○			
8	570	Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece - An ecological study	Environmental Health, 2011; 10: 1-8.	Linos A et al.	2011	EFSA NYU		○			○			
9	1081	Possible Association between Nickel and Chromium and Oal cancer: A Case-control Study in Central Taiwan	Science of the Total Environment, 2011; 409: 1046-1052.	Yuan T et al.	2011	EFSA					●			

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
10	166	Elucidating the underlying causes of oral cancer through spatial clustering in high risk areas of Taiwan with a distinct gender ratio of incidence.	Geospatial Health, 2010; 4: 230-242.	Chiang CT et al.	2010	EFSA					●			
11	324	Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: A meta-analysis	Cancer Epidemiology, 2010; 34: 388-399.	Gatto NM et al.	2010	EFSA NYU ATSDR		○			○			
12	78	Chromium(VI) Ingestion and Cancer Response.	Epidemiology, 2009; 20: 628-628.	Beaumont JJ et al.	2009	EFSA		○		○	○			
13	472	Cancer mortality in Chinese populations surrounding an alloy plant with chromium smelting operations	Journal of Toxicology and Environmental Health Part A, 2009; 72: 329-344.	Kerger BD et al.	2009	EFSA NYU ATSDR					●			
14	890	Health Effects of Arsenic and Chromium in Drinking Water: Recent Human Findings	Annual Review of Public Health, 2009; 30: 107-122.	Smith AH et al.	2009	EFSA								
15	79	Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water.	Epidemiology, 2008; 19: 12-23.	Beaumont JJ et al.	2008	EFSA NYU IARC ATSDR		○			○			
16	815	Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium	Chemical Research in Toxicology, 2008; 21: 28-44.	Salnikow K et al.	2008	EFSA NYU ATSDR IARC								
17	889	Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a convoluted saga	Epidemiology, 2008; 19(1) :24-26.	Smith AH	2008	IPCS		○			○			
18	323	Meta-analysis of occupational exposure to hexavalent chromium and stomach cancer	Epidemiology, 2007;18: S33	Gatto N et al.	2007	NYU IARC		○			○			
19	380	A case report: Ammonium dichromate poisoning.	Biomedical Research, 2007; 18: 35-37.	Hasan A	2007	EFSA ATSDR		○						
20	290	Occupational asthma due to chromium and nickel salts	International Archives of Occupational and Environmental Health, 2006; 79: 483-486.	Fernandez-Nieto M et al.	2006	IPCS ATSDR								

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
21	719	A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer.	Risk Analysis, 26(1):79-88.	Park RM et al.	2006	IPCS ATSDR		○			○			
22	862	Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water.	Journal of Environmental Science and Health Part C, 2006; 24: 155-182.	Sedman RM et al.	2006	NYU IARC ATSDR		○		○	○			
23	1034	Acute tubular necrosis associated with chromium picolinate-containing dietary supplement.	Annals of Pharmacotherapy, 2006; 40: 563-566.	Wani S et al.	2006	EFSA ATSDR		-						
24	182	Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality:	A series of metaanalyses. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2005; 43: 225-231.	Cole P et al.	2005	EFSA NYU IARC ATSDR					●			
25	366	Lung cancer in relation to occupational and environmental chromium exposure and smoking.	Neoplasma, 2005; 52(4): 287-291.	Halašová E et al.	2005	IPCS					●			
26	375	Hexavalent chromium ingestion: Biological markers of nephrotoxicity and genotoxicity.	Clinical Toxicology, 2005; 43: 111-112.	Hanston P et al.	2005	EFSA		○						
27	398	Spontaneous abortion in IVF couples -a role of male welding exposure	Human Reproduction, 2005; 20(7): 1793-1797.	Hjollund NH et al.	2005	IPCS		○						

引用されている評価書等：文献の出典	⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
① 哺乳類以外を対象としている	⑥ in vitro を対象とした文献
② 明確に六価クロムを対象としている	⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献	⑧ 英語以外の言語の文献
④ 六価クロムの毒性試験に関する文献	

4.2.4 (エ) 実験動物に対する毒性

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
1	812	Identifying a novel role for X-prolyl aminopeptidase (Xpnpep) 2 in CrVI-induced adverse effects on germ cell nest breakdown and follicle development in rats.	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 2015; 92(3), 67: 1-18	Banu SK et al.	2015	(商用 DB による検索)		○						
2	309	Chromium (VI) potentiates the DNA adducts (O6-methylguanine) formation of N-nitrosodimethylamine in rat: Implication on carcinogenic risk	Chemosphere, 2015; 139: 256-259.	Ma F et al.	2015	(商用 DB による検索)		○		○				
3	405	Oral Chromium Exposure and Toxicity	Current Environmental Health Reports, 2015; 2(3): 295-303.	Sun H et al.	2015	(商用 DB による検索)								
4	160	Duodenal crypt health following exposure to Cr(VI): Micronucleus scoring, γ-H2AX immunostaining, and synchrotron X-ray fluorescence microscopy.	Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2015; 789-790: 61-66.	Thompson CM et al.	2015	(商用 DB による検索)		○		○				
5	970	Synchrotron-based imaging of chromium and γ-H2AX immunostaining in the duodenum following repeated exposure to Cr(VI) in drinking water.	Toxicol Sci, 2015; 143: 16-25.	Thompson CM et al.	2015	NYU		○		○				
6	971	Assessment of the mutagenic potential of Cr(VI) in the oral mucosa of Big Blue® transgenic F344 rats.	Environmental and Molecular Mutagenesis, 2015; 56(7): 621-628.	Thompson CM. et al.	2015	(商用 DB による検索)		○		○				
7	493	Prenatal exposure to chromium induces early reproductive senescence by increasing germ cell apoptosis and advancing germ cell cyst breakdown in the F1 offspring.	Developmental Biology, 2014; 388(1): 22-34.	Sivakumar KK et al.	2014	(商用 DB による検索)		○		○		○		
8	638	High concentrations of hexavalent chromium in drinking water alter iron homeostasis in F344 rats and B6C3F1 mice	Food and Chemical Toxicology, 2014; 65: 381-388.	Suh M et al.	2014	(商用 DB による検索)		○		○				

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
9	159	A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer	Journal of Applied Toxicology, 2014; 34(5): 525-536.	Thompson CM et al.	2014	(商用 DB による検索)		○		○	○			
10	441	Postnatal exposure to chromium through mother's milk accelerates follicular atresia in F1 offspring through increased oxidative stress and depletion of antioxidant enzymes.	Free Radical Biology and Medicine, 2013; 61: 179-196.	Stanley JA et al.	2013	(商用 DB による検索)		○		○		○		
11	504	Comparative toxicogenomic analysis of oral Cr(VI) exposure effects in rat and mouse small intestinal epithelia	Toxicology and Applied Pharmacology, 2012; 262: 124-138.	Kopec AK et al.	2012	EFSA		○		○				
12	503	Genome-wide gene expression effects in B6C3F1 mouse intestinal epithelia following 7 and 90 days of exposure to hexavalent chromium in drinking water	Toxicology and Applied Pharmacology, 2012; 259: 13-26.	Kopec AK, et al.	2012	EFSA NYU	培養細胞	○		○				
13	969	Comparison of the Effects of Hexavalent Chromium in the Alimentary Canal of F344 Rats and B6C3F1 Mice Following Exposure in Drinking Water: Implications for Carcinogenic Modes of Action	Toxicological Sciences, 2012; 125: 79-90.	Thompson CM et al.	2012	EFSA NYU		○		○				
14	1031	Arsenic and chromium in drinking water promote tumorigenesis in a mouse colitis-associated colorectal cancer model and the potential mechanism is ROS-mediated Wnt/ β -catenin signaling pathway	Toxicol Appl Pharmacol, 2012; 262:11-21.	Wang X et al.	2012	(商用 DB による検索)					●	○		
15	824	Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels	Human and Experimental Toxicology, 2011; 30: 91-101.	Samuel JB et al.	2011	EFSA, ATSDR		○		○				
16	161	Investigation of the Mode of Action Underlying the Tumorigenic Response Induced in B6C3F1 Mice Exposed Orally to Hexavalent Chromium	Toxicological Sciences, 2011; 123(1): 58-70.	Thompson CM et al.	2011	ATSDR		○						

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
17	157	Validation of a Rat Seminiferous Tubule Culture Model as a Suitable System for Studying Toxicant Impact on Meiosis Effect of Hexavalent Chromium	Toxicological Sciences, 2010; 116(1): 286-296.	Geoffroy-Siraudin C et al.	2010	(商用 DB による検索)		○		○		○		
18	615	An Evaluation of the Mode of Action Framework for Mutagenic Carcinogens Case Study II: Chromium (VI).	Environmental and Molecular Mutagenesis, 2010; 51: 89-111.	McCarroll N et al.	2010	EFSA		○		○				
19	676	Chromium genotoxicity: a double-edged sword	Chem Biol Interact, 2010; 188: 276-88.	Nickens KP et al.	2010	NYU								
20	778	Potassium dichromate exposure consequences on chromium level in rats genital organs and sexual accessory glands. Two generation study	Lucrari Stiintifice - Universitatea de Stiinte Agricole a Banatului Timisoara, Medicina Veterinara, 2010; 43: 128-133.	Rankov J et al.	2010	EFSA		○		○				
21	928	A Quantitative Assessment of the Carcinogenicity of Hexavalent Chromium by the Oral Route and Its Relevance to Human Exposure.	Environmental Research, 2010; 110: 798-807.	Stern AH	2010	EFSA NYU		○		○	○			
22	230	Effect of different doses of hexavalent chromium on mandibular growth and tooth eruption in juvenile Wistar rats	Experimental and Toxicologic Pathology, 2009; 61: 347-352.	De Lucca RC et al.	2009	EFSA ATSDR		○		○				
23	933	Hexavalent chromium is carcinogenic to F344/N rats and B6C3F1 mice after chronic oral exposure.	Environmental Health Perspectives, 2009; 117: 716-722.	Stout MD et al.	2009	EFSA, NYU		○		○	○			
24	63	Lactational exposure to hexavalent chromium delays puberty by impairing ovarian development, steroidogenesis and pituitary hormone synthesis in developing Wistar rats.	Toxicology and Applied Pharmacology, 2008; 232: 180-189.	Banu SK et al.	2008	EFSA ATSDR		○		○				
25	195	Toxicity and carcinogenicity of chromium compounds in humans.	Critical Reviews in Toxicology, 2006; 36: 155-163.	Costa M et al.	2006	EFSA, NYU ATSDR		○		○				

引用されている評価書等：文献の出典
 ① 哺乳類以外を対象としている
 ② 明確に六価クロムを対象としている
 ③ 六価クロムの検出方法・検出状況に関する文献
 ④ 六価クロムの毒性試験に関する文献
 ⑤ 六価クロムの発がん性に関する文献
 (六価クロム由来○、それ以外によるもの●)
 ⑥ in vitro を対象とした文献
 ⑦ 環境中の六価クロムに関する文献
 ⑧ 英語以外の言語の文献

No.	文献番号	タイトル	書誌情報	著者	年次	引用されている評価書等	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
26	492	Carcinogenic Cr(VI) and the Nutritional Supplement Cr(III) Induce DNA Deletions in Yeast and Mice	Cancer Research, 2006; 66: 3480-3484.	Kirpnick-Sobol Z et al.	2006	EFSA ATSDR		○		○	○			
27	1032	Oral administration of Cr(VI) induced oxidative stress, DNA damage and apoptotic cell death in mice	Toxicology, 2006; 228: 16-23.	Wang XF et al.	2006	EFSA ATSDR		○		○				

清涼飲料水中の化学物質（六価クロム）の規格基準改正に係る
食品健康影響評価のための情報収集・調査（2017年3月）
エム・アール・アイリサーチアソシエーツ株式会社