

食品安全委員会汚染物質等専門調査会 第4回議事録

1. 日時 令和4年4月21日（木）9:30～12:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 令和4年度食品安全委員会運営計画について
- (2) カドミウムの食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

姫野座長、岩澤専門委員、香川専門委員、荻田専門委員、渋谷専門委員、
祖父江専門委員、堤専門委員、中山専門委員、野原専門委員、松井専門委員、
吉成専門委員

(専門参考人)

有澤専門参考人、川村専門参考人、広瀬専門参考人、堀口専門参考人

(食品安全委員会委員)

川西委員、脇委員

(事務局)

中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、西村係員

5. 配布資料

- 資料1 令和4年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 カドミウムの確認対象文献リスト（選定結果統合表）
- 資料3 「食品安全委員会における調査審議方法等について（令和15年10月2日食
品安全委員会決定）」に係る確認書について
- 参考資料1 汚染物質評価書 カドミウム（第2版）
- 参考資料2 調査審議の進め方について（案）
- 参考資料3 カドミウムの疫学文献の概要
- 参考資料4 吉永先生コメント
- 参考資料5 参照候補文献の作成に関与した専門委員リスト

6. 議事内容

○姫野座長 おはようございます。

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第4回「汚染物質等専門調査会」を開催いたします。

本日もお忙しい中、お時間をいただきまして、誠にありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

なお、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、本会議は傍聴者を入れずに開催することとし、本会議の様子につきましては、Web会議システムの画面をビデオキャプチャーした映像を食品安全委員会のユーチューブチャンネルにおいて動画配信しております。議事録につきましては、後日、ホームページに掲載いたします。

本日は、専門委員、専門参考人の先生方15名に御出席いただいております。吉永専門委員より御欠席の連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、脇委員、川西委員に御出席いただいております。どうぞよろしくをお願いいたします。

本日の議事は、（1）令和4年度食品安全委員会運営計画について、（2）カドミウムの食品健康影響評価について、（3）その他となっております。

まず、事務局から、専門委員の改選、配付資料の確認、「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

よろしく申し上げます。

○猪熊課長補佐 まず、令和4年4月1日付で専門委員の改選がございましたので、御報告させていただきます。

渋谷淳専門委員です。

次に、祖父江友孝専門委員です。よろしく申し上げます。

その次に、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほかに8点ございます。

資料1、令和4年度食品安全委員会運営計画

資料2、カドミウムの確認対象文献リスト

資料3、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

参考資料1、汚染物質評価書 カドミウム（第2版）

参考資料2、調査審議の進め方について（案）、これは昨年12月2日の会議の資料3－

2でございます。

参考資料3、カドミウムの疫学文献の概要

参考資料4、吉永先生コメント

参考資料5、参照候補文献の作成に関与した専門委員リスト

これらのほか、机上配付資料が3点ございます。

なお、資料3は渋谷専門委員、祖父江専門委員から提出いただいたものを本日の資料としたものです。

また、参考資料1～3については、これからも同じものを会議資料として使う予定ですので、先生方に保存をお願いしようと思っております。

配付資料につきまして、不足の資料はございませんでしょうか。

○姫野座長 参考資料1～3については、紙資源の節約の観点からも、各自で保管いただければと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に専門委員等の調査審議等への参加に関する事項の報告について、事務局よりお願いいたします。

○猪熊課長補佐 それでは、最後に、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

議事(2)「カドミウムの食品健康影響評価について」に関する審議につきまして、評価対象であるカドミウムについては、企業申請品目ではなく、本物質についての特定企業は存在いたしません。また、この議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

なお、本専門調査会の専門委員・参考人が文献の作成に関与した文献を参考資料5「参照候補文献の作成に関与した専門委員のリスト」にまとめておりますので、参考までに御報告いたします。

○姫野座長 既に御提出いただいている確認書につきまして、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事(1)の「令和4年度食品安全委員会運営計画について」に入ります。事務局から説明をお願いします。

○近藤評価第一課長 それでは、今年度第1回目の専門調査会となりますので、慣例ではございますけれども、今年度の食品安全委員会の運営計画について御説明させていただきます。

資料1をお手元に御準備ください。

表紙をお開きいただきまして、目次がございます。全体の構成といたしましては、第1から第9までの構成となっております。

1 ページを御覧ください。一番上に＜審議の経緯＞がございます。本年2月の企画等専門調査会で御審議いただいた後、食品安全委員会に報告し、国民からの意見・情報の募集を行いまして、本年3月食品安全委員会で決定されたものでございます。

2 ページをお開きください。第1としまして、今年度におきます委員会の運営の重点事項についての記載がございます。（1）事業運営方針でございますけれども、国民の健康の保護を最優先に委員会の業務を実施していくといたことを記載しております。

（2）重点事項としましては、まず①としまして食品健康影響評価の着実な実施というのがございます。具体的な中身として幾つか挙げておりますけれども、評価指針、いわゆる評価ガイドラインについて見直していくことや、農薬再評価に係る食品健康影響評価を実施していくこと、養殖魚等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌についての食品健康影響評価の実施などを記載しております。そのほか、客観的・中立的なリスク評価を推進していくこととしております。

②リスクコミュニケーションの戦略的な実施としまして、後ろのほうでも出てまいりませけれども、今年度の重点テーマは昨年度に引き続き農薬としているところでございます。

③として、調査・研究事業の活用というのがございます。汚染物質関連の調査・研究事業などもこの事業の中で種々実施をしているところでございますので、そういった成果も今後活用していきたいと考えております。

④としまして、海外への情報発信、国際会議等への参画、関係機関との連携強化等を挙げております。

第2としまして、委員会の運営全般についての記載がございます。3ページの下のほうにございますが、委員会と専門調査会の連携の確保ということでございまして、円滑な審議のため、原則として全ての専門調査会に委員が出席することとさせていただいております。本日も担当委員が出席しております。

次に4ページ、第3としまして食品健康影響評価の実施とございます。先ほど御説明がありましたとおり、本品目は企業申請品目ではございませんけれども、早期に食品健康影響評価が終了するように計画的に調査・審議を進めていきたいと考えております。

そのほか、詳細な説明は割愛させていただきますが、後ほどお時間があるときに御覧いただければと存じます。

簡単ですが、説明は以上となります。

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、次の議事に入ります。本日は、前回12月の調査会でお願いしておりました文献の選定を行います。机上配付資料1をお手元に御準備ください。事前に御提出いただい

た選定結果のうち、担当のお二方の先生で意見が合わなかった文献、または、△がついている文献、その他、御担当以外の先生より御意見をいただいている文献について、一つ一つ議論を進めたいと思います。

本日、吉永先生が御欠席ですので、ばく露については次回以降に行いたいと思います。

なお、今日これから2時間ぐらいの会議で議論の必要がある文献が60本ぐらいありますので、平均すると1つの論文について2分間ぐらいのスピードでやる必要がありますので、少し集中して議論を進めていきたいと思いますので、先生方、よろしく願いいたします。

初めに、疫学①からお願いいたします。右のほうの欄に「議論」としてある論文について1つずつ御議論をお願いいたします。堀口先生、有澤先生が御担当です。

まず、77番からお願いいたします。

○猪熊課長補佐 事務局より補足でございます。

今回、机上配付資料1に基づいて御議論いただきますけれども、資料2についてもほぼ同様のものとなっておりますのでお伝えいたします。どうぞよろしく願います。

○姫野座長 要するに、〇〇となっている、あるいはなしなしとなっているのは今日は議論の対象外ですので、77番は〇〇なのですが、松井先生から少しコメントがついておりますので議論の対象文献に入ります。

この松井先生のコメントについて、有澤先生、堀口先生、あるいは松井先生から、何か御意見がありましたらお願いいたします。

○有澤専門参考人 77番の文献ですけれども、汚染地域で、そして食事からの摂取量をばく露としている数少ない論文ですので、私は含めてほしいと思っています。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

堀口先生、いかがでしょうか。

○堀口専門参考人 僕も有澤先生と同意見でございます。

前回の最終的な設定に使われた能川先生の論文をさらに発展させた論文ですので、そういう意味でもこれは引用すべき文献ではないかと思っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

松井先生のほうから何か。

○松井専門委員 特段、話はありませんが、ここに書いてあるように、ちょっと気になるデータでしたのでコメントしただけです。それで、これを私が採用すべきかどうかという判断はしておりません。

以上です。

○姫野座長 分かりました。コメント、ありがとうございます。この先の議論で重要になってくるかと思えます。

それでは、77番は引用ということでお願いいたします。

ほかは大体お二方がほとんど引用にしておりますが、次は94番が△△になっております。有澤先生、堀口先生、94番の文献についていかがでしょうか。

○有澤専門参考人 この文献は、対象者の数が77人と少ない論文だったと思うのですが、それでちょっと少ないなという印象を持ったので、私は含めなくていいかなと思ったのですが、堀口先生のほうで必要ということであれば、含めていただいてよろしいかと思えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

堀口先生、いかがでしょうか。

○堀口専門参考人 僕も、この論文だけは微妙だなと最初から思っておりまして、これも有澤先生と同じ意見でございまして、数が少なく、対象者もかなり限定された人といえますか、選び方がスポーツクラブか何かに通っていた女性を対象にとか、疫学的な点でも調査の方法としても疑問に思うようなところもあって、nも小さいし、なくてもいいかなという印象は持っております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

もしほかの委員の先生で、この論文をお読みになったとかチェックされて、意見がある先生はいらっしゃるでしょうか。よろしいですかね。

お二人とも△にしてみたけれども、n数が少なく、特に引用論文に加えなくていいのではないかということです。そうしますと、引用しないという結論でよろしいでしょうか。

有澤先生、堀口先生、よろしいですか。

○有澤専門参考人 結構です。

○堀口専門参考人 結構です。

○姫野座長 ありがとうございます。

腎臓と骨については、この先、非常に大事なところですが、今日に限ってはお二人の先生の御意見はほとんど一致しておりますので、この2点だけになるかと思えます。ありがとうございました。

続きまして、疫学の②に入ります。祖父江先生、広瀬先生が御担当です。

机上配付資料1の29ページ目からになるかと思えますが、最初が103番。実はほとんどの食い違いが、祖父江先生が○で、広瀬先生が△あるいは無印というもので、8報あります。

順番に行きたいと思えます。まず、103番について、広瀬先生からコメントをお願いいたします。

○近藤評価第一課長 補足でございます。資料2で言いますと11ページの103番、「議論」となっている論文になります。よろしくお願いいたします。

○姫野座長 広瀬先生、103番について、追加コメントはございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 私、幾つか△を出しているのですけれども、基本的に評価に関わる重要度がちょっと低いかなと思うのを△にしたので、祖父江先生も採用ということで、私は採用することに異存はありません。

○姫野座長 祖父江先生はいかがでしょう。

○祖父江専門委員 広瀬先生が△をつけておられるのは、主にケース・コントロール・スタディーなのですね。○のほうがコホートなのですからけれども、コホートはばく露の評価をFFQでやっていて、あまり絶対値の評価ができないのに対して、ケース・コントロールは尿中のカドミウム濃度を測っていますので、その点はコホートよりも優れている点もあると思うので、ケース・コントロール・スタディーのバイアスのかかりやすさというのはありますけれども、ケース・コントロール・スタディーも採用というほうが私はいいと思います。

○姫野座長 そういう意見ですけれども、いかがでしょう。

○広瀬専門参考人 異存はありません。そのとおりでいいかと思えます。

○姫野座長 では、103番につきましては引用する方向で。これもケース・コントロール・

スタディーということでしょうか。

○祖父江専門委員 そのはずです。

○姫野座長 では、103番は引用という対応でよろしいでしょうか。

個別に順番にやらせていただければと思いますので、次に106番の論文について、これもオッズ比が出ていますし、ケース・コントロール研究であるという広瀬先生のコメントがついておりますが、これについて祖父江先生、これもケース・コントロール研究のよさもあるという形なのかなと思うのですが、広瀬先生、これはケース・コントロール研究であるという以外の。

○広瀬専門参考人 そうです。その理由だけで△になっているだけです。

○姫野座長 そうすると、先ほどの論文と同じような理由で、これは引用する方向でよろしいですか。

○広瀬専門参考人 いいと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

107番はちょっと異なる感じで、広瀬先生から、カドミウムばく露の経路の特定性は低くて、職業ばく露も含まれるという御意見。それから、祖父江先生も○なのですが、ばく露量の絶対値に言及するのは難しいという御意見なのですが。

○祖父江専門委員 これは吸入ばく露なのですね。これは外すという考えもあると思います。

○姫野座長 それは、経路が食品ではないから。

○祖父江専門委員 はい。

○姫野座長 広瀬先生、いかがでしょうか。

○広瀬専門参考人 私も、そういう経路の理由もあるので、こういうコメントになっています。

○姫野座長 分かりました。では、これは引用しますか？

○広瀬専門参考人 確かに、定量評価的には難しいかなというのを感じたところです。

○姫野座長 分かりました。では、107番は引用せずということをお願いしたいと思います。

ここまでが発がんなのですが、発がんについて、ほかの先生から今の議論についてコメント、御意見等がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、生命予後のほうに入りたいと思います。生命予後は127番以降で、まず127番について、広瀬先生が△の評価ですが、追加コメントは何かございますか。

ほかの128、129で死因の解析がされているので、あえて採用しなくてもいいのではないかとありますが、これは関連研究が3つ続いているということでしょうか。

○広瀬専門参考人 同じようなコホートに対して解析の仕方が変わって、後のほうが死因解析もしていたので、重複というわけではないのですけれども、採用する方向で別に構わないと思っています。

○姫野座長 祖父江先生、いかがでしょうか。127、128、129は確かに。

○祖父江専門委員 これはたしかNHANESですよ。きちんと尿中の濃度を測っていて、リスク評価をしているので、いいのですけれども、私の懸念というか、広瀬先生がおっしゃったように、これはエンドポイントが全身死亡なのです。全身死亡というのはあまりよろしくないのです。やはり因果関係とかを考える際に、ざっくりとしたカテゴリーよりは、特定の死因についての評価をするほうがよいかと思うので、後で同じ研究から疾患の部位別のリスクとかも出ていますから、あえて採用しなくてもいいかもしれません。

○姫野座長 3つの研究を引用するときに、1番目を抜かすと分からなくなってしまうわけではなくて、2番目、3番目をちゃんと引用すれば内容的には大丈夫そうと。

○祖父江専門委員 All-cause mortalityというのは、評価指標として適切ではないというところでもあるということです。

○姫野座長 これは、全死亡を扱っているという点で、引用せずにしてもいいのではないかと。

○祖父江専門委員 これは違う、NHANESじゃないですね、これは諏訪園先生のもですね。だから、同じコホートでほかに出ていましたかね。

○姫野座長 127について、128がその継続研究、129もその継続研究というのが広瀬先生からのコメントになっております。

○祖父江専門委員 個別の部位のがんのリスク評価のほうが僕は適切だと思います。だから、127はあえて引用しなくてもいいかもしれません。

○姫野座長 そうしたら、次の128番、129番は引用ということになっておりますので、127は引用しないということで大丈夫でしょうか。

○祖父江専門委員 だけど、一連の研究ではありますからね。どういう形でこういうのをまとめるのか。

○広瀬専門参考人 話の流れをつくる時に必要かと思うので、取りあえず入れる方向で。

○祖父江専門委員 では、それでもいいです。

○姫野座長 分かりました。では、引用する方向でお二人の御意見が一致しましたので、そうさせていただきますと思います。

生命予後をあと4つぐらい議論しなければいけないのですが、132番、広瀬先生が引用の必要がないというのと、松井先生からも亜鉛の件について少しコメントがついております。

広瀬先生、亜鉛の効果を検証するための研究であって、カドミウムそのものの影響を見ているとは言い難いという御意見で、松井先生も似たような御意見かなと思うのですが、祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員 NHANES自体は別に亜鉛だけを見るためではなくて、いろいろなことを検討するための調査だと思いますけれども、この論文に関しては、確かにトピックは亜鉛に当てていますが、血中のカドミウムという解析を心疾患についてしているという点については、引用してもいいのではないかと僕は思います。

○姫野座長 亜鉛云々ではなく、カドミウムの影響について。

○祖父江専門委員 これは心疾患ではない、132は全身死亡ですね。だから、僕は全身死亡というエンドポイントはあまりよくないと思うので、すみません、混同していました。133はいいと思うのですが、132は亜鉛のことというよりはエンドポイントのことで引用しなくてもいいかなと思います。

○姫野座長 松井先生、何か追加コメントはありますでしょうか。

○松井専門委員 特段ございません。ただ、解釈が気になったので、ここでコメントさせていただきます。

以上です。

○姫野座長 どうでしょうかね。内容を全員の先生が見ているわけではないので、お二人が読み込んだ中での御判断になるかと思いますが、エンドポイントとして亜鉛だけでなく見ているのではないかという気がします。確かに概要に書かれているのは全がん死亡率のハザード比となっておりますね。プラス、亜鉛を見ているのかなと思うのですが。

○祖父江専門委員 エンドポイント以外のことについて言うと、別に僕は引用してもいいかなと思います。エンドポイントのことに関して、全体の先生方はどう思われるか。私の個人的な印象でも決めてもいけないので。

○姫野座長 祖父江先生の個人の御意見はどういうことでしょうか。

○祖父江専門委員 だから、disease entityを広く取るとrelative riskは小さくなるのですよ。ハザード比自体がね。だから、できるだけ因果関係を、ある特定のがんとカドミウムという形で関連を見ているほうがエンドポイントの適切さとしてはよいと思うのですね。

○姫野座長 それは一般的にはということによろしいですか。

○祖父江専門委員 はい。

○姫野座長 広瀬先生、いかがでしょうか。

○広瀬専門参考人 そういう観点だけで抽出するというか、引用という情報源として採用するということには異存はありません。

○姫野座長 川村先生、挙手されているようですが、よろしくお祈いします。

○川村専門参考人 先ほどのエンドポイントの選択について、祖父江先生の意見をセコンドしますけれども、できるだけ原因にspecificなアウトカムを選んだほうが評価はしやすいという論理的な話があります。

祖父江先生がおっしゃったように、いろいろなものを混ぜたtotal mortalityで見ると、

カドミウムなり、特定の病気の占める割合が小さいときに埋もれてしまって、出るべきものが出ないということがあるので、できるだけspecificで見たほうが良いという祖父江先生のお考えに私も賛成です。

ただ、全体も見ておかなければいけないという理由が一つあって、実はほかのルートで、ほかの病気でネガティブな貢献をしているとすると、打ち消し合って消えるというような論理的可能性もあるし、逆にネガティブのほうが大きいとなると、ポジティブな面があるのにネガティブな面だけ議論するというのもおかしいから、全体を踏まえた上でスペシフィックなdisease、つまり全体をそれほど反対方向に引っ張るものがないよということを確認した上で、specificなアウトカムを見るのが妥当と思っております。広げ過ぎると見るべきものが見えない。ただ、全体を踏まえた上でspecificなアウトカムを見るという考え方が適切ではないかと考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

要するに、一つの論文の中で、全死亡と個別の死亡の両方が出ていれば一番いいかなという気がするのですが。

○松崎評価専門職 事務局より補足させていただきますと、こちらの論文は、all cancer mortalityのほかに、アペンディクスで肺がんについて男女別で解析を行っている記載があります。

○姫野座長 それはメインの論文内ではなく、サプリメントに。

○松崎評価専門職 論文の後ろにアペンディクスがありまして、肺がんのデータがありまして、男性では影響があったという結果が記載されております。

○姫野座長 そういうことなのですが、これまでの発がんとか生命予後のデータを考える上で非常に重要な議論になっているかと思うのですが。

○川村専門参考人 一つだけ補足させてください。できるだけspecificと言いましたけれども、etiologicallyに説明しやすいものである必要があって、たくさん検定をやればどこかに有意が出るということがありますので、例えば100個のアウトカム、200個のアウトカムをしらみ潰しにやれば、偶然、陽性に出るものも多いので、できるだけ事前のメカニズムや過去の経験を踏まえて、合理的なアウトカムの範囲でないといけない。手当たり次第に探すという考え方はあまり適切ではないので、それが特定のアウトカムであっても、それであることが合理的であるという前提の話ですが、それが説明できれば、特定の病態に注

目してもよろしいかと思っております。

○姫野座長 肺がんが加わっているのです。

○松崎評価専門職 アペンディクスには肺がんだけではなく、前立腺がん、乳がんの解析が行われています。

○姫野座長 これは、職業ばく露ではなくて、食事からのカドミウム摂取の影響を見ているということですかね。

○松崎評価専門職 尿中カドミウム濃度との比較をしています。

○姫野座長 ということは、一般的な。

○松崎評価専門職 そうです。NHANESのデータです。

○姫野座長 IARCがカドミウムは発がん物質であると言っているのは、基づいているのはどちらかという職業ばく露なので、職業ばく露以外の経路で果たしてがんがどうなるのかというのは、これは発がんのところにあってもいいような論文なのかなという気もちょっとしてきたのですが、引用しておいてもいいような気がしてきて、内容的には後半の段階の作業で、この論文をどういうふうに評価するかというところではまた議論が必要かと思うのですが、この時点で引用論文として採用しないとしてしまうのはもったいないような気がしてきたのですけれども、御担当の先生方はいかがでしょう。

○祖父江専門委員 私は採用でオーケーだと思います。

○姫野座長 広瀬先生はいかがですか。

○広瀬専門参考人 私もいいと思います。

○姫野座長 分かりました。それでは、132番については引用するという結論にさせていただきます。

133番は、広瀬先生から、カドミウム濃度に合わせた解析デザインではないので、カドミウムだけの影響評価が難しいというコメントで、引用しなくていいのではないかという評価と、祖父江先生からは、食事以外のばく露を把握できるというコメントがついておりますが、これについていかがでしょうか。

○祖父江専門委員 テーマとしては鉛なのですけれども、カドミウムの解析も提示されているので、ヒトの貴重なデータなので引用するのでいいような気がします。

○広瀬専門参考人 私もそれで構いません。

変な説明になってしまいますけれども、論文の要旨とか著者がフォーカスしているところと違うところではあるのかもしれないですけれども、データとして、解析としては行われているので、採用することに異存はありません。

○姫野座長 分かりました。

タイトルを見ても「Blood Lead and Other Metal」という感じで、恐らく鉛をメインに解析して、でもカドミウムのデータも含まれている論文ということですね。それがデザイン的に注意を要する部分はあるけれども、引用しておいていいのではないかという判断でよろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 それでいいと思います。

○姫野座長 では、これは引用ということでお願いします。

あと2つございます。134番、広瀬先生から、鉛濃度との相対的な比較は可能だが、絶対リスク評価としてどうかというコメントがついております。

○広瀬専門参考人 正直に言うと、私、これはたしか解析はなかなか理解しにくかったので、リスク評価を定量的にどう考えるかというのは、私自身が難しかったなと思っただけなので、やっている内容とここの問題としては採用することで特に構わないと思います。

○祖父江専門委員 ブラッド・カドミウムの効果を1.06のハザード比で出していますから、これは引用してもいいと思います。

○姫野座長 分かりました。尿中でなく、血中を使っているというのもポイントかなと個人的には思うのですが、では、これは引用するというのでよろしいでしょうか。

○祖父江専門委員 はい。

○姫野座長 135番、生命予後の最後ですが、これについては広瀬先生から喫煙の交絡因子を排除し難いように見えるということなのですが。

○広瀬専門参考人 その影響が大きいような集団かなと思って見ていただけなので、採用することに全然異存はありません。

○姫野座長 これはコホート研究のようです。これもと言うべきか。これも、祖父江先生からは、食事と食事以外のばく露を把握できるというコメントがついておりますが、これについて。

○祖父江専門委員 これはカドミウムの評価を主体としていますけれども、採用でいいのかなと思います。

○姫野座長 デザインの段階からカドミウムを標的にしているコホート研究であるということのようですね。分かりました。

では、これも引用する方向で。○△が大体○になってしまったのですけれども、よろしいでしょうか。

135番まで終わりましたので、疫学の②は以上のように決まりました。祖父江先生、広瀬先生、川村先生、ありがとうございました。

続いて、疫学の③に移ります。岩澤先生、川村先生が御担当です。机上配付資料1の33ページと資料2の13ページからになります。幾つか御意見が分かれているものがあります。

まず、呼吸器のところで、111番の論文についてはお二人の先生とも△なのですが、これについてまず岩澤先生、川村先生、追加コメントがありましたらお願いします。

○岩澤専門委員 今、祖父江先生のお話を聞いていて、血中のカドミウムの濃度がある論文ということにおいてばく露評価をしているということですので、症例対照研究ですけれども、アウトカムは鼻ポリープですが、採用してもいいのかなというところです。

ただ、この論文は、症例対照研究ですけれども、非喫煙者のみで層化した解析の結果では、アウトカムについて症例群・対照群のばく露の濃度の差がないという結果ではあります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

川村先生、何か追加コメントはございますか。

○川村専門参考人 鼻ポリープの重要性をどう評価するかというのが一つと、それから、用量反応関係が得られない。ばく露が低値と高値というのがあるのですけれども、用量反応関係の評価には直接は持ち込めないで、△にしてありますけれども、入れること自体

に反対ではありませんので、資料としての引用はあってもいいかと思っています。
以上です。

○姫野座長 これはチュニジアでの調査ということのようですが、チュニジアン。

○川村専門参考人 そうですね。チュニジアで、しかも金属精錬業など高ばく露しやすい環境の人たちでケースとコントロールを設定したということになっています。

○姫野座長 これは、ばく露経路としては、経気道的なばく露が起こる職業ばく露の話なのでしょうか。

○川村専門参考人 職業ではないと思うのですが、汚染レベルが高い地域の住民とされているので。

○姫野座長 工場周辺の住民と。

○川村専門参考人 なので、どこからばく露したかというのは、論文に戻らないと。留意しないといけないかもしれません。

○姫野座長 岩澤先生、この点について何か。

○岩澤専門委員 ばく露経路を重視するのであれば、川村先生ともう一回、吸入メインなのかどうかというところで、吸入メインであれば外すという考えもあると思います。

○姫野座長 食事由来でないのは全て切るという必要もないかと思うので、大事な論文であれば引用するというのでいいのかもしれませんが、ちょっと難しいですね。△△なので、どうしたものかなと思っているのですが。

ほかの先生、こういうデータに関して何か追加コメント等はございますでしょうか。確かに鼻ポリープと聞くと。

○岩澤専門委員 確かにn数も少なく、ケース90のコントロール171というようなサイズですね。

○姫野座長 初めに鼻ポリープの患者さんをケースとして集めて、そのコントロールとの間で調べたということですね。

○岩澤専門委員 それで171人ということですね。ばく露の差を見ているというところになると思うのですけれども、外してもいいかもしれません。

○川村専門参考人 2群の間に差がありましたということなので、定性的には意味があるとは思いますが。引用すること自体は悪くはないとは思っています。こういう記述がありましたという紹介ぐらいでね。

だけど、これでこの先、用量反応関係に進めるかというのと、進めない。そういう意味で、どこまで取り上げるかとか、本文の記述の仕方によっては入れてもいいし、本文の議論には入らないよねいうことで削除してもいい。多分、岩澤先生も似たような感覚をお持ちだと思うので、これは全体の記述の中でどういう本文の記載方針を取って、いろいろ紹介をした上で用量反応関係の議論に入るということであれば、最初のところで、こういう記述もありましたという紹介には使ってもいいとは思っています。

○姫野座長 分かりました。では、資料としては引用しておくけれども、最終的にPODの議論に直接使えるかどうかはいろいろ問題はありますけれども、直接使えなくても参考になる資料というのはいろいろあるかと思しますので、呼吸器はほかにそんなに論文がございませんので、これは引用するということがよろしいですか。疫学のデータは貴重な場合は非常に貴重かなと思しますので、これは引用ということによろしいでしょうか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 その次は、心臓血管系のものが結構あって、まず、112番の論文については。

○岩澤専門委員 これはコホート研究ではあるのですけれども、64歳の女性のみということで、489名の女性が対象なのですが、そもそも人数が少ないということと、アウトカムが末梢動脈疾患というものであるのですね。

ただ、受動喫煙とかのことを考えると、どこ由来かということに関しての議論、この著者らのディスカッションの中にはたばこの煙の中のカドミウムと、ほかの発がん性、ほかの化学物質の組合せでこのアウトカムになったことは排除できないと記載しているところで△にさせていただいたのですが、そこまで厳密にはではなく、事実としてということであれば○で、採用でいいかなと思います。

○姫野座長 川村先生、何か追加コメントはありますかでしょうか。

○川村専門参考人 私も、特定年令で女性だけだし、追跡期間もすごく長いわけではない。三分位であるということ。それから、アウトカム、エンドポイントが、ABIといってankle

brachial indexという中間的な、割と動脈硬化が強く反映するとは言われていますけれども、だから、悪くないのだけれども、1つずつが切れ味がよくないというか、インパクトが弱いということで、○はつけたけれども、あまり使い心地はよくないかもしれないなどという思いで書いていますので、この辺り、文献としての引用にとどめおくことになるかなと思っております。

以上です。

○姫野座長 実際にPODの議論を始めると、疫学の議論はかなり深まるとは思うのですが、この時点では引用しておくということによろしいですか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 次が115番になります。115番のところは岩澤先生が引用の必要がないのではないかということで、喫煙習慣についての分類をしていないということは、喫煙のファクターを全然考慮していないということにされている。

○岩澤専門委員 そうです。血中のカドミウムということになると、喫煙の交絡を、情報は取って何か調整をしたということであればまだしも、全くそのことを考慮していないというのはちょっと取りにくいのかなと思ひまして、そういう形にしております。

○姫野座長 川村先生、いかがでしょうか。

○川村専門参考人 マルメはもちろん2通りの方法で取ってしまして、交絡因子の調整には入っているのですけれども、これはマルメのスタディーは全部そうなのだけれども、喫煙の情報の取り方が本当に精緻な議論をするのに適しているかと言われると、岩澤先生がかねがね疑問を呈しておられるように少し疑問があることはあるのです。ただ、マルメ関係の論文は全てそうなのですから、情報の取り方も分かっている、喫煙もアジャストはしています。

ただ、具体的にどういうふうに入れたかとか、2種類の違うばく露の情報を取っていて、細かいところがstatistical analysisにきちっと書かれていないところがありまして、そういう意味で、本当は実際にやっている人、担当者に聞かなければいけないかもしれないけれども、一応調整は全てなされています。

○姫野座長 分かりました。欧米の研究は、喫煙がカドミウムの主たるソースになっているという前提の調査も結構多いと思いますので、もし、喫煙習慣について交絡因子としての考慮がされているのであれば、岩澤先生としても別に構わないということでしょうか。

○岩澤専門委員 はい。問題ないと思います。

○姫野座長 では、川村先生、マルメスタディーはほかでもいろいろ出てきますので、引用ということでもよろしいですか。

○岩澤専門委員 結構です。

○川村専門参考人 表にはちゃんとadjusting for smoking statusとか書いてあるのだけれども、方法のところにはきちんと書いていない。単純に喫煙で補正しただけでは、あり・なしだけだったり、幾つかのカテゴリーで取っているので、量的なカテゴリーとヒストリーのカテゴリーと取っていますので、どういう補正の仕方、これをどういうふうに多変量解析に持ち込んだか、本当は精緻に書いてくれないといけないのだけれども、この論文には書いていないので、元の方法論を書いた論文を読むと、情報の取り方は書いてあるのだけれども、個々の解析でどう使ったかまではもちろん書けないので、そういう点、ちょっと論文では読み取れないいろいろな情報がありますよね。だから、そういうのはパーソナル・コミュニケーションとか何かで取って補わないといけないのだけれども、私もマルメとお付き合いがないので情報は取っておりませんが、調整ということは論文上は書かれています。

○姫野座長 本当はノンスモーカーとスモーカー、現時点でのスモーカーと層別化したデータであれば問題ないのですが、いろいろなregression analysisで喫煙とか年齢も一応入れていますというだけだと、微妙なのが多くて、今後の議論でそこははっきりチェックしていく必要があるポイントかなと思っているのですけれども、115番については引用することでもよろしいでしょうか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 116番は、川村先生が少し疑問を呈していました。横断研究で転帰が中間的病態であるということなのですが、何か追加コメントはございますでしょうか。

○川村専門参考人 論文としては入れてもいいとは思っています。用量反応関係もクリアでないというか、1.0、1.0、1.2なので、議論しにくい数字だということや、はっきりと病態で、例えば冠動脈疾患とか虚血性脳梗塞というわりあいはっきりとしたアウトカムに比べて、中間的なマーカーだし、結果的にあまり魅力的ではないなと思いつつも、文献として採用することには異存ありません。

○姫野座長 岩澤先生のほうのコメントで、非喫煙者のみでも有意差ありということは、ノンスモーカーだけの解析も。

○岩澤専門委員 そうですね。相関しているという解析が載ってしまっていて、そこでも有意差ということで、そういう記述が本文中にあります。

○姫野座長 川村先生的に大変魅力的とは言えないということですが、引用することは構わないのではないかとということです。これも引用ということで扱いたいと思います。

それから、120番です。末梢動脈疾患のハザード比上昇ということで、お二人とも△ですが、追加コメントをそれぞれお願いできますでしょうか。

○岩澤専門委員 prospective cohortの研究なのですが、尿中カドミウムということで、非喫煙者のみの解析もあるのですが、このアウトカムでいいのかという部分はありますが、こういうのでも入れる必要があるということであれば、引用していただいていいかなと思います。

○川村専門参考人 川村からは、120番は119番と同じなのですが、アメリカのいわゆるインディアンと呼ばれているネイティブな人たちなのですが、スタディー自体は一緒なのだけでも、119番が2008年までの追跡で、120番が1999年、要するに途中段階の解析なので、サイズとして小さくなる。その結果、アウトカムの発生が少ないので、末梢動脈でアウトカムは、トータルの心血管疾患の119番と別なのですが、フォローアップの期間が短い分だけ発生が少なく、三分位しかできないということもあって、先に119番を見ているので、これはまたやはり迫力を欠いているなという感じで△にしています。実はアメリカのインディアンというのは遺伝的に日本人に近いものを持っているから、そういう意味では対象者の親和性は高いと思いますけれども、途中段階の解析だということで、ちょっと弱さを感じて△にしています。引用はしてもいいと思っています。

○姫野座長 1999年までというのは、2013年の論文にしては随分古いデータかなと。

○岩澤専門委員 そうです。多分、コホートのデータを切り取るような形で過去のものを解析しているというデザインですね。

○姫野座長 ただ、119番と、これはストロング・スタディーとかとは違う、ネイティブの人たちを対象に？

○川村専門参考人 ストロング・ハート・スタディーです。どちらも同じです。

○姫野座長 119番があれば120番は要らないというわけでもなくて、これはエンドポイントが違うということですか。

○川村専門参考人 エンドポイントが中枢の循環器疾患か末梢かということで多少違うのですけれども、etiologicalには似ているので、同じような結果にはなるとは思いますけれども、途中でやったものも何で2013年に出してきたかというのは、アウトカムの把握がその後難しい状況になったのか、あるいは、昔だけど、我々でも大学院生にこの段階のものをやってみると練習的にやったのか、その辺は詳しいことは分かりませんが、2008年までの追跡があるのに1999年までのデータでやっているところは、事情があるか、刊行までに時間がかかったか、その辺は分かりませんが、論文として悪いということではないので、使いでがちょっと弱いかなと、その程度の印象です。

○姫野座長 分かりました。

そうしたら、119番と同様のスタディーで、期間が短くて、エンドポイントが違うということですが、だからといって、どうも119番があればいいというわけでもなさそうな感じで、私の気持ち的にはちょっと甘いのかもかもしれないのですけれども、広めに取っておいたほうが安全なのかなという気がしますので、これは引用するというところでよろしいでしょうか。

それを我々がどう解釈していくかというのは、その先の議論でいろいろ問題が起こる可能性はあると思います。

心臓血管系はもう一つ、126番。机上配付資料1の35ページ、資料2の14ページだと思います。これは、岩澤先生のほうは引用する必要はない、川村先生は△ということですが、追加コメントはいかがでしょうか。

○岩澤専門委員 これもいろいろな重金属をたくさん測っている中のカドミウムという位置づけの論文ですので、カドミウムをメインにということでもないような形にはなっています。

それで、非喫煙者のみの解析結果が本文中にないというところで、どうなのかなというところではあるという状況です。

○姫野座長 川村先生はいかがでしょうか。

○川村専門参考人 今までの議論とよく似ていますけれども、smoking statusは、never、former、current・スモーカーと、それから、smoking doseということで調整には入れているということですが、ばく露量が一般人口レベルで測定しているので低いのですね。

三分位なのだけでも、T3で0.53レベルで低いということと、心臓血管疾患はヘルスレコードで発生は取っているのですが、T1レベルが低いだけで、T2、T3ともにぼんと2.幾らで上がっておりまして、T2とT3が一緒ということで、本当にこれは関連を見ているかなという不安があったので、配慮というか、見てみたけれども、使えるかどうかというところでは、一応紹介だけはしておいたほうがいいかな。一般人口レベルのばく露でこんな結果が出ていますよという地域網羅的な研究です。喫煙についてはほかの研究と同様に調整には入れているけれども、やはり非喫煙者だけの議論というわけではないということではあります。

○姫野座長 もともののオリジナルで引用する必要なしと△のものを○にするには、かなり強烈的な、やはりこれは必要でしょうという理由があるといいのですが、そこまで。まず、ばく露レベルがそもそも相当低いということなのでしょうか。これはスペインの。

○川村専門参考人 そうです。スペインのよく知らないところですが、平均年齢が48歳ぐらいで1,000名余りで、一般的な地域なので特定地域網羅型だから、ばく露量が前のその他の地域と違って低いですよね。なのに、T1が1.0とすると、T2、T3とも2.3ぐらいで、そこそこのハザード比が出ているので、本当にそうかなと思ったりして、結果を見て議論するのはよくないので、スタディーとしてされていて、いろいろな金属を横並びで見るとは都合の良い結果ではあるのですけどね。だから、入れてもいいかなと思っていますが、排除する理由には足りないということですかね。決定的な、致命的なものがあるということではない。でも、結果はすっとんと腑に落ちるものでもない。そういう感じです。

○姫野座長 ヨーロッパのデータは喫煙の問題というのは、かなりついて回るかなという気はしますが、岩澤先生、どうでしょうか。

○岩澤専門委員 採用していただいてもいいと思うのですが、食品の基準値に必要なデータにはなっていないかもしれないというところではあるかと思います。日本人の基準値に何か影響するかというと、そういうことはないかな。あまり低過ぎるデータが載っているということ自体も、いろいろ説明を加えた上で引用するという形、ヨーロッパの事情であったり、ヨーロッパは喫煙の影響が多いのだという前提であったり、そういったことを書いた上で、こういう結果もあるということで載せるという選択もあるし、日本の基準を考えるとという視点からすると、あまり低い濃度のものがあるときに、この値で心血管という重大なことが起きているということになると、バランスが取りにくいのかなという気もしながら、というところでは。

○姫野座長 引用した論文の値をそのまま最終的にこの調査会として採用するかどうかは

また別の議論かなという気はするのと、ネガティブデータはネガティブデータで意味がある部分はあると思うのですが、これはどちらかというとばく露レベルは低いのにハザード比が上昇しましたよという、なかなか厄介な論文ではあるわけですね。

○川村専門参考人　しかも、最高の分位だけ上がっているわけではなくて、一番低いレベルが低だけで、T2とT3は同じハザード比ですので、ちょっと不思議な感じがするのです。普通の感覚からはあまりこういう結果は出ないよねということなので、論文の見えないところに疑問がある可能性はあるのですね。交絡の調整の仕方とか、ちゃんと測れているかとか、いろいろあるので、疑問は残るけれども、今の時点で排除し切れないので残っているという感じですね。

○姫野座長　結果を見て入れる入れないという議論をすべきではないかなという気がするのですが、これは引用するというだけで、ただ、取扱注意のデータかもしれないということですね。

では、これは引用するというだけで対応させていただきます。

○姫野座長　次に神経ということで、136からになるのですね。これは川村先生が、転帰が発達障害、用量反応関係が不明ではないかということなのですが。

○川村専門参考人　入れてくださって結構です。K式発達検査というので調べていて、部分集団、一部を抜粋して有意というのが出ているのですけれども、これも入れるべきではないという意味ではないので、入れていただいて結構です。

○姫野座長　このところにエコチル調査となっているのですが、12月の会議のときに私の発言が曖昧だったのかもしれないのですが、エコチル調査は日本人でヒトを対象とした調査であるので、最初の根拠論文には必ず入れていただきたいと思っていたのですけれども、引用論文にエコチルは即採用というつもりで言ったのではなかったような気がするのですが、岩澤先生は、これはエコチルだから○という機械的なお答えだったのでしょうか。

○岩澤専門委員　もちろん非常に貴重なデータですし、日本人のデータですし、転帰が発達障害ということですが、用量反応関係は分からなくても、採用することには問題ないかなと思っております。

○姫野座長　分かりました。

中山先生、これについて何か追加コメントはございますか。

○中山専門委員 ありません。先ほど座長が言われたとおりに、エコチル調査の論文だから即採用ということはないと思いますので、エコチル調査の論文の中でも用量反応関係がはっきりしないようなものとか、ばく露評価がきちんとできていないようなものも結構ありますので、その辺りは精査していただければと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただ、136番については御担当のお二方の先生が引用していいのではないかとということで、これについては引用ということで対応いたします。

あと2つ議論の対象が139番、140番とございます。139番は、NHANESの対象とした仕事のようなのですが、川村先生が横断研究で転帰が聴力、カドミウムで低音のみリスクが増加で、オッズリスクがやや大きめであるというコメントがついている。聴力への影響ということなのですが。

○川村専門参考人 聴力も重要ですが、低音のみというのは何だろうなと思ったり、結果が結構でこぼこしている。結果は後から議論すればいいので、ちょっとワンランク下げていますけれども、引用すること自体には賛成です。

○姫野座長 岩澤先生、いかがでしょうか。

○岩澤専門委員 引用していただいていいと思っております。

○姫野座長 聴力は珍しいかなという気もしますし、引用しておくということでよろしいですか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 最後、140番、これもNHANESですが、学習障害等。川村先生は引用する必要なしのマークになっておりますが。

○川村専門参考人 これは幾つかの問題があって、まずエンドポイントの取り方が、そういう指摘を受けたことがあるかという質問のみで取っていて、検査とか何かで確認したわけではないので、そういう指摘を受けましたかという質問票のみでアウトカムという極めて重要なものを評価しているというところが問題なのと、それから、発達障害の中核をなす自閉症が入っていない。学習障害と特殊教育。特殊教育の中には一部自閉症者が入るのですけれども、ADHDは入っているのに自閉症が入っていないとか、何か不思議な研究だよねと。あやふやなアウトカムの取り方で、かつ、重要な自閉症が入っていない。発達障害

の中では自閉症が社会との軋轢という意味で一番大きいですけれども、そこが入っていない。これは評価指標として、アウトカムの選び方、アウトカムの測定の仕方としていいかなど。厳密さをかなり欠いているのだけれども、その辺の取り方を、NHANESなのですけれども、栄養調査が主体なので補助的に聞いているだけかな、質問票一個で決めていいかなという疑問があったので、僕は取り上げないということにしたのですけれども、書いてはいけないという意味ではありませんので、岩澤先生の御意見も聞きながら決めていただけたらと思います。

○姫野座長 エンドポイントの客観性に不安があるということと、十分にデータとして尽くしていないのではないかと、ただのアンケートなのではないかと。しかも、自分から自発的に言ったものだけということですね。

そういうことですが、岩澤先生、いかがでしょうか。

○岩澤専門委員 アンケート集計の論文というのはいろいろ世の中にあるから、それはそういう位置づけでアウトカムとして、例えば自覚症状であってもそうだと思うのですけれども、そういう論文も疫学としては結構あるので、あと、ばく露はきちんと測られているという点においてはちょっと意味がある。むしろ子供というところで、データとしてそういうものがあるというのは載せてもいいのかなというところですが、今後、もしかしたらきちんと診断したような論文がこの先出てくるかなと思うのですけれども、取りあえずの最初の情報として上げるというぐらいの位置づけで、何かこれで物が言えるかというと言えないかもしれないですけれども、そういう位置づけで入れるのもありかなと思って○にしました。

○姫野座長 もともとアウトカムとして難しいテーマなのかなという割には、NHANESの通常の聞き取りでデータを出しているという感じがするのですが、どうでしょうね。完全に二人の意見が反対になってしまっただけ。

○岩澤専門委員 もちろん、まだ出すには尚早というような部分もあるのは十分そうだと思うので、あえて載せなくてもいいと思います。そういう不確実な、取りにくい情報という部分の内容なので、あえて載せなくてもいいのかなという気がします。

○姫野座長 では、これについては、もしこれが非常に有意義だったら、これは2012年の論文ですけれども、その後もあまりないようですし、ちょっと不安な感じはいたしますので、これは川村先生の不安なポイントがあるというのを尊重して、引用せずということにしてよろしいでしょうか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 では、これは引用せずということにします。どうもありがとうございました。

○姫野座長 142番、内分泌。これもエコチル調査というのが備考に書かれていて、内容としてはネガティブデータなのですが、岩澤先生は○で、川村先生からは採用の必要なしということですが、これはもしかして。

○川村専門参考人 では、今までの考え方の流れで○をつけます。要するに、方法論的に問題があるわけではなくて、関連がないから用量反応関係が決められないねといって○をつけなっただけなので、論文として引用する分には異存は全くありませんので、採用していただければと思います。

○姫野座長 これは血中カドミウム濃度と妊娠糖尿病発症ということで、テーマ的には割に大事ななと思うので、岩澤先生、これは引用するという事でよろしいでしょうか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 中山先生も特にコメントはございませんか。よろしいですかね。

どうもありがとうございます。では、これは引用するという事で、私がばたばたして、ようやくここで③が終わりました。

最後に、疫学の④に移りたいと思います。荻田先生、中山先生の御担当になります。ここは割にエコチル関連が出てきますが、先ほど私のほうで言いまして、中山先生からもコメントをいただいたのですが、エコチルだから機械的に採用ということではなく、ちゃんと中身を精査しましょうという観点での議論でよろしいかと思いますが、皆さん、いかがですか。よろしいですか。

○岩澤専門委員 はい。

○姫野座長 では、ちょっと数が多いので、早速進めたいと思います。145番からです。机上配付資料1の37ページで、資料2の15ページからになります。145番について、荻田先生はもうネガティブで、中山先生は△ですが、母親の尿中カドミウム濃度と出生時体重との関連ですが、これはいかがでしょうか。

○中山専門委員 私が△をつけたのですけれども、これは引用なしでもいいかなと思ってます。サンプルサイズが小さいということと、荻田先生も御指摘のとおり、調整因子の検討が不十分、スポット尿ということもあり、引用なしということでもよいかと思えます。

○姫野座長 荻田先生、引用せずということによろしいですか。

○荻田専門委員 はい。

○姫野座長 次の146番、血中カドミウム濃度と前期の早産のオッズ比のものは○と△になっているのですが、エコチルであるから機械的に対応ではなく、内容的に考えていただきますとどういうふうになるか。

○荻田専門委員 私は、早産に関する知見がなかったので入れていいかなと思ったのと、今回、まず前提として、前回ほとんど中山先生と○×△が一致していたので、あえて議論しやすいように○か×かに決めて△を入れないとしたら、という基準でつけていますので、私は全部△はなしになっています。中山先生が△をつけているところは、全て私も気持的には△なのですけれども、今回議論がしやすいようにしてございます。

○姫野座長 ありがとうございます。

中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 146、147、それから152もそうですけれども、私が△をつけた理由が、鉄欠乏の考察がなくて、これは堀口先生にお伺いしたいのですけれども、やはり鉄欠乏、それに伴う貧血が出生アウトカムには結構関連をしていて、鉄欠乏のときのカドミウムの吸収について交絡がありますので、このところはもし引用するとしても非常に注意が必要かなと考えておまして、ぜひ、堀口先生にコメントいただければと思います。

○堀口専門参考人 今、中山先生がおっしゃったように、いずれも鉄、特にフェリチン、そういう重要な情報がないのですね。ですから、論理が逆転しているような印象が僕にはあるのですね。しかも、カドミウムばく露レベルが極めて低濃度で、これだけの低濃度で本当にそんなのが起こるのかという疑問がまずあります。

そして、特にカドミウムの吸収というのは、妊娠・出産のときに鉄代謝も大きく変わりますし、鉄欠乏状態であるとカドミウムの吸収が亢進するというのはよく分かっていることです。ですから、妊娠・出産のときのカドミウムの吸収が亢進していただけないのかという疑問なのです。

特に、鉄欠乏状態であれば、微量ですけれども、カドミウムの吸収が亢進して、そういった鉄欠乏状態というのは妊娠状態がよくない妊婦さんではないかと。ですから、あまりいい経過でない妊婦さんが早産になったり、そういうことを見ているだけではないのかというのが僕の疑問ではあるのです。ですから、非常に重要な鉄欠乏があったかどうかと

いう情報が欠如しているという意味で、これをそのまま信じていいのかというのは僕の疑問でございます。

ただ、この時点で引用するかどうかということですが、そういう意味では、こういう論文も幾つも出ていますし、言わば批判的に引用するという形で引用してもいいのかなとは思っています。要するに、引用して、きちんと今申し上げたようなことを議論して、そして、きちんと記載するということが必要ではないかとも思っています。

以上です。

○中山専門委員 補足ですけれども、エコチル調査では、残念ながらフェリチンあるいは血清鉄は測っていません。これは、予算にもよりけりですけれども、今後測ることになっております。血色素量、ヘモグロビン量は測っております。

148番は、ヘモグロビンが要因として含まれておりますので、鉄欠乏の直接の指標にはなりませんけれども、貧血についてはここで調整されているという意味で、148については私は○をつけていますので、先ほど議論がありましたように、引用したとして批判的に引用するというのであれば、今後のエコチル調査の展開にも参考になると思いますので、146、147につきましては、私はそういう意味で批判的に引用するということについては賛成いたします。

○姫野座長 分かりました。

血清鉄と血清フェリチンのデータがない論文になっているので、それを考慮のしようがなかった、データがあるのに考察していないということではなくて、研究デザイン上、そういうことが調べられないデザインであるということですね。

○中山専門委員 測定用の試料は取ってあるのですけれども、予算の問題で測定はされていないという状況で、将来の課題と。

ですので、ここで批判的に採用していただければ、エコチル調査でさらに測定を追加することが可能になろうかと思えます。測定を追加すればデータは出てきますので、この論文のさらにアップデートしたバージョンをつくることができるのではないかと、検証論文が書けるのではないかと思えます。

○姫野座長 ありがとうございます。

当然、エコチルは妊娠が関わる現象ですので、鉄関係は今後入れていくことで、カドミウムの関係だけでなく、新たないろいろなデータが出るという点も僕も個人的に思いますが、そういう条件付きではあるけれども、貴重な日本人の一般の人々の地域を網羅したデータであるという点もあると思うので、最終的な評価ではそういう点の足りない部分は指摘するにしても、引用すること自体は、今のお話を聞いていると、いいのかなという気は

するのです。

そうすると、時間が押しているのでまとめてで申し訳ないのですが、146と147と152については、中山先生が鉄のデータがないというのを懸念しているけれども、引用はするという方向で、荻田先生、いかがでしょうか。

○荻田専門委員 それがよくないかと思えます。批判的に、今後の課題としてそれも含めて引用ということでもよろしいかと思えます。

○姫野座長 ありがとうございます。

そうすると、149番について、中山先生は、定量的な評価が困難という、妊娠中の体重増加のデータですかね。

○中山専門委員 これは私のグループの論文ですのであれなのですが、これは荻田先生が御指摘いただいているとおり、POD評価には参考とならないということで、カドミウムは様々なリスク要因のうちの一つとして扱っておりますので、今回の評価では恐らく参考とならないだろうと私は考えています。

○姫野座長 では、これは引用しない方向でよろしいですか。

○中山専門委員 私はそういう意見です。

荻田先生、よろしいでしょうか。

○荻田専門委員 それでよろしいかと思えます。その一つ上の論文が体重減少を示した論文で、下が解析方法を違えて、ほかの因子と一緒に見た場合にはネガティブだったので、そのように解析方法が違うと、体重影響は見られなくなるという一つの証拠にもなるのかなと思って入れたのですが、そこは実際、同じグループで調査された中山先生に御判断いただいて、引用するかしないかを決めていただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○姫野座長 ということであれば、これは引用しないということでもよろしいでしょうか。

では、149番は引用せずということです。

あと、156番、157番がありますが、156番が先天性心疾患との関連を見ているもので、これはいろいろコメントがついておりますが、簡単に荻田先生。

○荻田専門委員 ちょっと面白い論文かと思ったのですが、PODの評価には使えないし、古典的な解析方法で、中山先生も御指摘されていますが、著者たちの結論としては、カドミウムの影響を鉛が強化して、セレンが保護的に働くということを間接的に結論づけている

ので、迷った末に不採用にいたしました。

○姫野座長 中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員 私も不採用でよろしいと思います。解析の仕方をjustificationするのも少し難しいところもありまして、先ほどの荻田先生の御意見のとおりだと思いますので、不採用でよろしいかと思えます。

○姫野座長 では、156番は不採用、引用せずということにいたします。

157番、子供の口腔顔面裂リスクのオッズ比ということですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 私が△をつけた理由は、結構濃度が高いということと、ケースの数が割合少ないケース・コントロールだということで、このオッズ比がchance findingであるということも含めて、引用したとしても注意が必要かなと考えて△にさせていただいております。

○荻田専門委員 私も同意見です。症例対照研究ということで、濃度が高いともしかしたら口蓋裂とかこういう先天性異状があり得るのかもしれないということを最初に出した論文で、今後、追試的な調査が行われる可能性を含めて引用するのがいいのかなと考えました。これも迷ったところです。

○姫野座長 少し好ましくないというか、一般的ではない部分はあるけれども、引用してもいいかなというお二人の御意見ですが、これはよろしいですか。

○荻田専門委員 こういうことが高濃度では起こる可能性もなきにしもあらずということですので、どうでしょうか。

○姫野座長 これは臍帯血のデータしかないわけですね。母体血は。

○荻田専門委員 臍帯血でしたね。

○姫野座長 だから、最終的にどういうふうにこれを活用するかというところではある程度条件が、あまり完璧なデータではないのかなという気もしますけれども、貴重なデータではあるという感じなのですが、n数を言い出したら、ほかもかなり疫学で微妙なデータもあるかなという気もしますので、これは○と△ですので引用するという方向でよろしいですか。

○荏田専門委員 はい。

○姫野座長 次はその他ですね。その他はなかなか難しいかと思うのですが、158番から。これはエンドポイントが酸化ストレスマーカーのようですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 158と163、163はグローバルメチレーションなのですけれども、これは荏田先生も○を両方つけていらっしゃるなくて、私も酸化ストレスマーカーとかグローバルメチレーション、こういうグローバルなエンドポイントというのが今のリスク評価にはあまり適さないのではないかと考えておりました、現状では△をつけさせていただいて、私は引用しない方向でよいのではないかなと考えているのですけれども、ほかの先生方の御意見をいただければと思います。

○姫野座長 荏田先生はもう引用せずというスタンスですか。

○荏田専門委員 そうです。

○姫野座長 要するに、エンドポイントとして、これはカドミウムのリスク評価になじまないのではないかという。

○荏田専門委員 まだ意義がよく分からないということですね。

○中山専門委員 164もそうです。テロメア長。

○姫野座長 そうですね。要するに、カドミウムにspecificかどうか、後で議論が非常に難しい内容ではあるわけですね。どちらかというところ、こういう現象があったというよりも、メカニズムを研究するときに、もしかしたら、既にある疫学データがあって、メカニズムとして例えば酸化ストレスとかテロメアとかいろいろなことが絡むような、動物実験でよく出てくるような、そういうエンドポイントをヒトで調べてみましたと、そんな論文で、解釈がかなり難しいかなというのは私もちょっと思います。

○荏田専門委員 堀口先生の御意見をお伺いしたいのですが、いかがでしょうか。

○姫野座長 堀口先生、何か。

○堀口専門参考人 いきなり聞かれて面食らいましたけれども、確かにエンドポイントと

いいですか、今、姫野先生もおっしゃいましたけれども、動物実験でいろいろ調べている、言わば機序ですね、カドミウムのいろいろなメジャーな、よく分かっている骨と腎臓とかの影響がどうやって現れるのか、特に腎障害、細胞障害がどうやって起こるのかというのを、動物実験なんかでこういう酸化ストレスのバイオマーカーは調べたりというのがよくあるのですけれども、その機序をヒトレベル、集団レベルで調べたというものなので、それをエンドポイントとしてヒトのカドミウムの健康影響の評価として使うのかどうかということだと思っております。ある意味、ヒトの集団で調べたということで、そういう意味では非常に貴重なデータだと思っておりますけれども、これをヒトの健康影響の指標として直接そのまま使えるというのは、ちょっと使いにくいような気はするのです。ただ、やはりヒトのデータということで貴重なので、参考程度といいますか、そういう形で引用しながら記載してもいいのかなとは思いますが、いかがでしょうか。

○姫野座長 野原先生、お願いします。

○野原専門委員 グローバルメチレーションのほうに関しましては、やはりグローバルメチル化を測っただけでは意味が分かりませんし、この論文は2014年のもので、少し古くて、それ以降もう少しspecificな、例えばどこの部位のメチル化ということを指標にしようという動きはあると思っておりますけれども、このグローバルメチル化に関してはエンドポイントにはならないと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの酸化ストレスマーカーとテロメア長も同じようなものかなという印象なので、これは中山先生がちょっとどうかともおっしゃっていますし、引用しないということでもいいのではないかという気はするのですが、荻田先生、中山先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○荻田専門委員 それでよろしいかと思っております。

○姫野座長 では、まとめてですか、158、163と164は引用せずということですか。

そうすると、残るのが159と161、162になります。159は、アレルギーの指標、IgEを測っていますが、これはどうでしょうか。

中山先生、カドミウムがメインではないという、この論文は私も見たのですが、水銀でポジティブなデータが出ているという論文という認識だったのですが。

○中山専門委員 そうだったと思っております。

○荻田専門委員　そうですね。水銀が出て、カドミは関係ないというネガティブデータとして、これも迷いましたが、国内の大規模調査で新たなエンドポイントという観点で○にしておりますが、そう重要とは思えない。

○姫野座長　ネガティブであるということが、先々アレルギーが問題になったときに、これはヒトで、妊婦さんだけだけどネガティブなデータがありますよというのは、ある意味必要であれば引用しておく、資料としては残しておくというぐらいのところですかね。

○荻田専門委員　そうですね。そういう観点で○にしました。

○中山専門委員　それであれば、引用ということで私は異論はありません。

○姫野座長　では、159番は引用するということですね。

161番は、肝臓壊死性炎症。細かい議論になってきていますが、これもNHANESですね。

○荻田専門委員　これも難しいところなのですが、鉛の評価のときにNHANESの論文はほとんど全て採用しましたので、そういうことも念頭にあり、n数が膨大で、断面調査と追跡調査もしていますので、私は○にいたしました。

○姫野座長　死亡率とかいろいろなものを測っていらっしゃるのですね。

161番、「全死因及びがんによる死亡率のハザード比上昇」と概要に書かれている。

○荻田専門委員　161のほうは、追跡期間が15年ぐらいで、前向きの調査ですね。

○姫野座長　中山先生は△ですけれども。

○中山専門委員　これはコメントが間違っているような感じがするのですが、多分これは採用でいいのではないかと思います。

ただ、結果のところを見ると、用量のところがなかなかすんなりと書いていないので、最後、用量反応関係のところを見るのは少しcautionが必要かなとは思いますが、一応カドミウムが5.5%でしてどうかというところは言っているのですけれども、見方、解釈のところは少しcautionが必要だと思いますが、採用でよろしいかと思います。

○姫野座長　分かりました。n数もかなり大きそうですし、引用するということです。

最後、162番、これもNHANESですが、テストステロンが上昇と。これについては、中山先

生、ばく露量が不明と書かれていますが、これはNHANESだから、血中か尿中かを使っているのですね。

○中山専門委員 これはパーセンタイルでまとめてはあるのですけれども、どこの部分がそれに当たるのかというのは、私がこの論文からよく読み取れなかったところがありまして、そこが私が△をつけたところですが、菟田先生に御意見を伺えればと思います。

○菟田専門委員 たしかアペンディクスか何かに、ばく露量も全て出ていたような。

○姫野座長 アペンディクスにあるということですね。

○中山専門委員 すみません。私がそこまであれだったのかもしれないです。申し訳ないです。

では、採用でよろしいかと思ます。

○姫野座長 分かりました。では、これは引用するということです。

○中山専門委員 1個戻っていただいて、161のところですが、私のコメントは若干間違っているのですけれども、ロジスティック解析はしているのですが、アウトカムのprevalenceが10%を超えていて、このオッズ比をそのままというか、オッズ比からrelative riskを推計する場合にはoverestimateになる可能性が私はあると思っておりまして、こちら辺も注意をして引用するのがよいのかなとコメントさせていただいております。

疫学の先生方で、その辺、コメントをいただければありがたいのですが、採用ということではよろしいかと思ます。

○姫野座長 分かりました。引用する際に注意が必要ということで。ありがとうございます。

座長の不手際で大分時間が押ししてしまいましたが、ここままで疫学に関する引用、引用せずの議論は終わりにしたいと思います。ありがとうございました。

続けて、動物実験のほうに入りたいと思ます。資料2の3ページ、机上配付資料1は前に戻っていただきまして8ページからです。これは私と渋谷先生が担当で、議論が必要なのは最初に21番ですが、疫学に関しては貴重なデータである可能性が高いのもあるので、先生方、内容的に不満な点はあるなるべく引用しましょうかという傾向があったのですが、座長がこういうことを言うのはよくないかもしれないのですが、第2版ではもともと動物実験という項目を立てていませんでしたし、疫学データを補完するような貴重なデータを選んでいくということかなと思っております。

まず、21番ですが、私のほうから意見を言いますと、メタボローム解析をやっているの
で、そういうところから出てきた生化学的に細かい指標がエンドポイントとしてどうなのかな
というので、ちょっとネガティブな評価になってはいますが、渋谷先生、いかがでしょう
か。

○渋谷専門委員 私もメタボローム解析の用量反応性が不明と記載してあるのですが、松
井先生の意見では、サプリメントデータで割と用量反応が見れていると書いています
けれども、そこをちょっとフォローできてなかったですね。

○姫野座長 ただ、松井先生のコメントを見ても、こういうメタボロームのデータという
のは定量性に弱点があることが注意が必要というコメントでもあるかと思えますので。

○渋谷専門委員 取り上げるとしても参考ぐらいではないでしょうか。

○姫野座長 ですので、これは僕としては特に引用は。腎毒性に関して、メカニズム的に
貴重な動物実験のデータかと言われると、いろいろなことを測ってみましたというのがメ
タボロームなので、ちょっとどうかなという気になってきているのですが、いかがでしょ
うか。

○渋谷専門委員 姫野先生の意見に賛成いたします。

○姫野座長 松井先生、お願いします。

○松井専門委員 ここで書きましたように、今後、メタボローム解析というのは物すごく
増えてくる。メタボローム以外でも、いわゆるオミックスが物すごく増えてくると思うの
ですね。

ここではそれを議論することはとても無理なのかもしれませんが、そういうデー
タをいかにリスク評価に反映させていくのかというのは、今後、事務局のほうでも十分検
討していただきたいと思えます。

一番問題は、ここにも書きましたけれども、メタボロームは、半定量分析なので、
対照群に比べて何%増えた、減ったということなので、誤差が生まれやすいという問題が
あります。

ですから、今回はこれでよろしいかと思えますが、繰り返しますが事務局でその辺をフ
ォローして、この調査会だけでなく、ほかの調査会でもこの手の知見はたくさん出てくる
と思えますので、情報収集をお願いしたいと思います。

オミックスは非常に魅力的な手法であることは間違いない。毒性の基礎的メカニズムを

検討するのだったら、非常に有用なツールであると思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

私も基本的には賛成で、オミックスって大体スクリーニングで、思いもしないものを見つめることが可能な点で有用だとは思いますが、あくまでスクリーニングなので、その後見つかったものについて定量的な解析がやはり必要で、そこまで行っている論文であればいいのかなという気はします。なので、オミックスをやったから、今までにないこんな新しいメカニズムが考えられそうだというデータかなというのと、そこまで行っていないのではないかなと思います。

ありがとうございました。では、21番については引用せずということですか。

次が骨のほうですね。23番。これは私が最初○をつけたのですが、渋谷先生のほうで病理とか免疫染色のデータの定量性に問題があるのではないかということなのですが、渋谷先生、何か追加コメントはございますでしょうか。

○渋谷専門委員 書いてあるとおりですけれども、病理所見は、発生頻度が示されていないので、定性的な感じになります。

あと、論文としてというか、写真の図示が不適切だったりしております。あと、免疫染色像の評価、どういうふうにして染色強度で測定したのかというのが不明瞭、書いていないのです。だから、評価の具体的な指標がないということで、これはちょっと問題があるかなと思います。

○姫野座長 そういう渋谷先生のコメントを見て、私もこれはいいかなと思ったのですが、松井先生のほうから、動態の濃度があるから使えるかなというコメントかと思うのですが。

○松井専門委員 そのとおりです。確かに、姫野先生や渋谷先生の観点、実験動物における有害影響試験の観点からは問題がありますけれども、ここに書いてありますように、骨、血中、尿中のカドミウム濃度について記載があります。これが動態で採用できるかどうかを検討したほうがいいかなと思います。これはどちらで検討するのかがちょっと分かりません。動物実験の区分になっていますので分からないのですけれども、それなりに動態では意味があるようなデータで、特にこの知見は3水準処理をしていて、最高水準で同時に骨、血、尿中のカドミウムが上がる、そこだけで上がるというデータですので、動物実験で採用しない場合は動態での採用を検討したほうがよろしいかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

実は、腎臓と骨について、私のほうでかなり追加論文というのをお願いして、6月の次の会議のときに多分それを議論していただくことになると思うので、そこには実は結構、血中とか骨のカドミウム濃度を示しているものも含まれているかなと思いますので、その1点だけでこれを引用するというのもちょっとどうかなと個人的には思いました。

なので、今回は引用せずとして、次回の会議で動物の骨と腎臓についてはもう一度議論の機会がありますので、そこで、そんなことを言ってもあまりなかったねということであれば、蒸し返すようなことも可能ですか。今日の時点では、アウトカムの評価の定量性に弱点があるということで、引用せずということで取り扱わせていただきたいと思います。

松井先生の御指摘、確かに動物できちんとした動態のデータというのは必要になってくるとと思いますので、逆転する可能性も残しておくということでもよろしいでしょうか。

それから、24番は〇〇なのですが、松井先生から統計的な手法についてコメントがあったので議論の対象としましたが、引用すること自体は、松井先生からオーケーということですので、同意いただきましたので、これは引用ということをお願いいたします。

27番も〇〇なのですが、統計的な手法についてのコメントありということで、引用するときに要注意ということで、松井先生、これもよろしければ引用ということで27番はよろしいでしょうか。

○松井専門委員 27番というのは、動態で大事かなと思います。どういうことかといいますと、これは尿中カドミウム排泄を調べている。それで、ここでは先ほど疫学研究で用いられているパラメータですが、尿中排泄をクレアチニン比で調べた場合と排泄濃度で調べた場合で、クレアチニン比で示すと誤差が大きくなる、各用量の濃度が出ていますが、そのSDが多くなるということで、少し疫学研究と関係するという面で、27番というのは動態で入れていただけたらいいのかなと。そういうふうに私は思います。

以上です。

○姫野座長 引用するというので対応したいと思います。ありがとうございます。

それから、32番も、統計手法に関して松井先生からコメントがあるというだけなので、これは引用という対応でよろしいでしょうか。

同意いただけましたので、これは引用といたします。

次が呼吸器になります。33番で、△△なのですが、松井先生からも、肺の問題と経口投与の問題をごっちゃにしているような感じがするというので、渋谷先生、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 解析のn数が少な過ぎて、信頼性が担保できないと思います。

○姫野座長 松井先生は、毒性メカニズムを考慮する上では意味があるかもしれないとい

うことですが、これも実はメタボロームでかなり生化学的な検討をやっていて、この論文に関してはメタボロームをやった後に個別の指標の定量もしているのですが、それでメカニズムがすごく分かったというふうに僕はあまり感じられなかったので、毒性の指標にもあまりなっていないのではないのかなと思ったのですが、なので引用しないでもいいのではないのかなと思っているのですが、いかがでしょうか。松井先生がよろければ、もう引用せずということで。

では、引用せずということで同意いただきました。ありがとうございます。

あと、心臓血管系は35番ですが、神経のところで、渋谷先生から濃度レベルが1段階しかなくても神経では大事なデータが出る時があるということを知っていて、35番について、最初は私はもう採用せずだったのですが、1用量でも意味があるかなというふうに赤字で書き足してみたのですが、渋谷先生からはあまり高い評価が得られていないようなのですが、渋谷先生、35番について追加はございますでしょうか。

○渋谷専門委員 私は、前は参考程度でいいかなと思っていたのですが、姫野先生の御意見で、遺伝子改変動物を使った実験データというのはちょっと特殊な環境で見ているので、いかがなものか、リスク評価に適用できるかということで、私もその観点からすると、取り上げるにしても参考程度かなと思いました。

○姫野座長 実は、35番のコメントの最初に私は書かせていただいたのですが、35～38は全部アポリポEのノックアウトマウスに、さらにカドミウムを1用量だけ、100ppm与えるという、残念ながら全部同じ条件でやっているのでも、そもそもそういう動脈硬化が起こりやすいモデルにプラスアルファの付加として、カドミウムをちょっと足してみましたみたいな、しかも、かなり高濃度で、何とかポジティブな影響が出るような条件を無理やりつくった感じがするので、このところは全部使えないかなという気がしているのですが、よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 はい。

○姫野座長 では、35番、37番も引用せずとしたいと思います。

それから、神経です。40番のところで、これは1用量だけど、40番は、行動試験、神経試験の結果を丁寧に解析している感じがどうもするなと思っていたのですが、渋谷先生は信頼できそうだということです。ただ、引用はしても、その評価が難しいかなと思いますのは、論文を見ると、カドミウムが直接的に神経に影響を与えたとはっきり書いていて、渋谷先生のコメントは、カドミウムが直接的に影響を与えている可能性は低いように思われるということで、全てそういうコメントなので、神経への影響というのは、引用するとしても、恐らく渋谷先生は批判的に見つつも40番は引用してもいいのではないかという御

意見かなという気がするのです。

○渋谷専門委員 重金属等は、ほかの金属の動態に影響を与える可能性がありますので、そういうことで何か影響が出ている可能性が否定できないかなと。そこら辺は言及していないのですけれども、亜鉛濃度とかが振れたりすると神経機能にかなり影響が出たりします。

○姫野座長 このままいくと心臓血管系と神経は全部なくなりそうなので、40番ぐらいは引用しておいてもいいかなという気もしているのですけれども、どうでしょうか。

○渋谷専門委員 かなり丁寧にやられています。異なる投与時期で実験を繰り返してデータを出していますね。

○姫野座長 疫学のところで川村先生が、ありとあらゆることを見たら、どれかがちょっとポジティブになる場合があるということもあって、こういうのは難しいなと思うのですが、確かに40番は非常に丁寧にやっているのです、これは引用するということがよろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 はい。

○姫野座長 あとは、41、42については、渋谷先生が△なのですが。

○渋谷専門委員 40番以上のものはないですよ。41、42とも、飲水投与実験でばく露量は求められていないので、実際的にリスク評価には行かないですね。

○姫野座長 メカニズムについてすごく目新しい結果が示されているわけでもないような気がするのです、41、42については引用せずということよろしいですか。

○渋谷専門委員 はい。

○姫野座長 ありがとうございます。

次は、動物実験の2、香川先生と野原先生の御担当のところ、結構あるのですが、まず44番です。

○野原専門委員 44番につきましては私は△にしているのですけれども、1用量のものでも、現象について興味ある知見であれば入れましょうということを入れたのですけれども、

香川先生は○をしていらっしやいませんし、これは1用量のみで、動物の数も少ない実験ですし、なくてもいいと思います。

○姫野座長 分かりました。

松井先生からも、統計処理等にネガティブなコメントがありますので、これは引用せずということで、お三方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

45番は、議論の対象にしたのは、これは松井先生からのコメントがあるので、本来お二人とも引用せずという御意見なのですが、松井先生、御説明をいただけますか。

○松井専門委員 分かりました。確かに、実験動物における有害影響では、高用量の単回のさらに腹腔内投与というところで問題はあるのですが、この試験で胎児の肝臓と母親の肝臓中のカドミウムを測っているのですね。あと、胎児の血清と母親の血清のカドミウムも測っている。そういう意味で、ばく露のところであったと思いますけれども、胎児はカドミウムに対して耐性が高いということが疫学研究で出ていますよね。それを補完するデータとして重要ではないかと。

繰り返しますが、投与方法は問題がありますけれども、結果としては胎児の肝臓中カドミウムは母親よりも相当低いというところで重要だと思って、私はここでコメントさせていただきます。

以上です。

○姫野座長 そうすると、動態のところでは意味があるかもしれないということでしょうか。

香川先生、野原先生、何か。

○香川専門委員 松井先生のお話にもあるとおり、投与経路と、投与量が高めなので、○にはしなかったのですけれども、情報として貴重であれば残しておいていただくのは異論ありません。

○姫野座長 野原先生、いかがですか。

○野原専門委員 かなり用量が高いところが気になって、それだったらある程度胎児に移行してもと思ったのですけれども、松井先生のお話を伺って、かえってそんなに移行しないということを示すデータなのだなということが理解できました。残していただいてもいいと思います。

○姫野座長 分かりました。

では、これは引用しますけれども、セクションとしてはむしろ動態で扱うというような扱いでよろしいでしょうか。

松井先生も同意いただけましたので、それをお願いいたします。

それから、48番ですが、野原先生は△なのですが。

○野原専門委員 この実験は、低用量、1、10、100 μ g/Lとあって、ほかの実験よりもかなり用量が低くて、しかも、長期間、妊娠前に5か月であるとか、生まれた子供を10週間ばく露をするということで、デザインとしては非常に興味深いと思います。が、データについて、例えば一つは生殖系への影響ということで、雄の精巣成長比を12段階に切って見ると、ヒストグラムで見ているのだと思うのですが、そうすると7と8のところでパーセンテージが高いので、しかも、100 μ g/L、一番高くて5か月ばく露したマウスを妊娠させた場合ですけれども、そこでのみ分化の比率が違っているというのが一つ出ています。ただ、精巣重量も変わっていませんし、精子の産生数も変わらない。

phenotypeとしては、エンドポイントとしてはphysiologicalなものが見えないで、そのほかのところでもいろいろ測った酵素の中の一つだけ遺伝子発現レベルで変わっているとか、ホルモンも一つ、一番高い用量、長期間のばく露群だけ変わっているとか、少しphenotyp的にどうなのだろうと。用量依存性も見られませんし、あと、肝臓については、肝臓重量は変わらないのですけれども、TBAが下がるとか、ビリルビンが下がるとか、どちらかという肝臓の機能が落ちると上がるべきものが下がっているというのが、一番高用量、長期間ばく露で見えているのですね。その辺の結果の意義というのに少し疑問を感じて、悩んで、△にしました。

以上です。

○姫野座長 結果から判断してどうかなという御意見かなと思います。

香川先生、いかがでしょうか。

○香川専門委員 私が○をつけさせていただいた理由としては、比較的というか、低濃度で長期ばく露であるということで、野原先生ほど読み込めていなかったのかもしれないのですけれども、実験系としては妥当なのではないかなということで○にさせていただいています。

○姫野座長 野原先生も、デザインがおかしいというのではなくて、結果で納得できない部分が結構多いという。

○野原専門委員 そうですね。ですから、先ほどお話があったように、いろいろなことを

測れば何か差が出てくる。でも、各違いの関係も分かりませんし、病的なphenotypeとしての意義がちょっと弱かったのですね。ですから、私も生殖系とかは専門ではありませんので、専門の方に今後注意して見ていただくという意味で、採用することはいいと思います。ただ、数値としてだけ取ってしまわない、内容をもう少し見ていただきたいなと思います。

○姫野座長 分かりました。

生殖毒性は疫学のほうでも少し微妙なところがあるので、これについては、ほかに比べるとお二方の評価はまあまあという気がしますので、これは引用するという事によろしいですか。

○野原専門委員 はい。

○姫野座長 ありがとうございます。

次は50番ですね。

○野原専門委員 50番は私だけ△なのですけれども、これは1用量ですし、ほかにも同様の結果が報告されておりますので、なくてもいいかと思えます。

○姫野座長 これはまた松井先生から、動態のほうで意味があるかもしれない、前立腺と血中のカドミ濃度の変化について記載があるということなのですが、松井先生。

○松井専門委員 基本的な分布の知見で、たしか他に前立腺のカドミウムを測ったものがなかったので、ここで前立腺に対する有害影響については記述しないということですが、投与したら前立腺でも上がるというのが分布としてあってもいいのかなと思って、こういうようなコメントをさせていただきました。体内動態ですね。

以上です。

○姫野座長 ということは、これも動態のほうでは引用文献として扱いたいということになるのでしょうか。

○松井専門委員 そういうふうに私は考えております。ただ、吉成先生の御意見も聞かないといけません。

○姫野座長 すみません。座長の不手際で、今日の会議時間の終了時刻が迫っていて、今日は本当は動態まで行きたかったのですが、ちょっと今日は厳しい状況になりつつありまして、何とか動物の2を終わらせたいとは思っているのですが、これは恐らく次回動態を

扱うことになると思いますので、幾つか、松井先生から動態のほうで扱っていいのはいかというものについては、次回の会議のときに再度精査いただいた上で、吉成先生の意見も伺った上で議論するということがよろしいでしょうか。

では、すみませんが、よろしく願いいたします。これは宿題というふうに扱わせていただきます。

51番、△△になっておりますが、お二方、いかがでしょうか。

○香川専門委員 松井先生のコメントにもございますように、飲水量の記述がないので、ばく露量が明確ではないのかなというのと、投与量が1つということで、△をつけさせていただきました。

○野原専門委員 私も1用量のみなので、△にしました。ただ、妊娠期ばく露としては子供の数を合わせて実験を行うなど、実験は丁寧に行っていて、動物数も比較的多かったので△でしたが、香川先生のお話とも合わせまして、なくてもいいのかなと考えました。

○姫野座長 私の感覚では子供の数を合わせるのは当たり前のような気もするのですが、では、これは引用せずということよろしいですか。

○野原専門委員 妊娠期ばく露の実験は、往々にして子供の数を合わせていない研究もかなりありまして、これは比較的丁寧に書かれている論文であるなという印象を持ちました。

○姫野座長 分かりました。ただ、用量が1点のみという弱点もあるということですね。これは引用せずというふういたします。

52番は、酸化系の変化ですかね。脂質過酸化。香川先生は○で、野原先生が△ですが、野原先生、これについて。

○野原専門委員 これは、用量が25、50、75と影響の出そうな値で振っているのですけれども、用量依存性が見えないデータが多かったり、ネガティブデータが多かったりして、すごく重要なところちょっと分からなくて△でしたが、○にして入れていただいてよろしいかと思います。

○姫野座長 香川先生、どうですか。

○香川専門委員 ちょっと投与量が多めかなという気がするのですが、飲水の記述もあるので投与量は明確で、何で○にしたかというのと、多分、精巢の形態の変化が認められないときに、抗酸化システムに影響があったというメカニズムというか、そういう情報

もあっていいかなと思って○にしました。

以上です。

○姫野座長 分かりました。

これは引用するということで扱います。

53番は、香川先生だけが○で、野原先生は1用量の高用量ではないかということなのですが。

○野原専門委員 これについては精子の運動能を測っていますけれども、その運動能と妊娠率みたいなものが本当に結びつくのかどうか分からないなということで、そこまで結果が得られていませんでしたので、しかも、かなり30mg/Lと用量も高くて、1用量のみでしたので、私は○はつけませんでした。

○姫野座長 香川先生、どうでしょうか。

○香川専門委員 野原先生のおっしゃるとおりで、用量も1種類で、ドーズも高めなのですが、さっきの理由と同じで、精巢毒性のメカニズムとしてこういう異常が認められる、そういう情報もあっていいのかなということで○をつけたのですが、投与量が高いところである事象というのが有効な情報ではないとも感じますので、無理に引用しなくてもいいと思います。

○姫野座長 分かりました。

では、これは引用せずということで扱いたいと思います。これはそもそもカドミウムとダイアノジンという農薬の複合影響みたいなものを見ていて、複合影響で画期的なデータが出ているわけでもなさそうな感じがします。

○香川専門委員 そうですね。カドミウム単独群で見ると、ということなので、実験系は農薬とプラスマイナスということですがけれども、カドミウムでもちょっと影響があったので、積極的に引用したほうがいいかなという前回のコメントもあったので、そういう点で○にはしたのですが、今の理由で引用しないという結論で異論はありません。

○姫野座長 ありがとうございます。

55と56については、二人とも引用する必要なしということだったのですが、これまた松井先生から、55と56について動態で扱えるのではないかというコメントがありますので、これについても次回の宿題論文というふうに。ここでは引用せずなのですが、動態で扱うかどうかをまた議論させていただければと思いますが、松井先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意いただきました。

その他がまだ続いているのですが、12時を過ぎてしまいましたので、私の進行の不便で時間がかかってしまいまして、次回の会議で、動物実験のその他と、動態、それと今日、吉永先生が御欠席でしたので、ばく露について。さらに、追加論文もいろいろな先生から来ていますので、それについて次回議論を続行するというふうにさせていただきたいと思えます。

先生方、活発な御議論をどうもありがとうございました。申し訳ないのですがけれども、今日はこのテーマの議論は終わりにさせていただければと思います。

議題（2）の分野については終了いたしましたので、次回以降は今回できなかった分と追加分について議論をさせていただきます。

議題（3）について、事務局から簡単に。

○猪熊課長補佐 本日欠席の吉永先生のコメントを参考資料4に紹介させていただいておりますが、お時間が超過しておりますので、また次回に改めて御紹介させていただきます。

また、机上配付資料3ですけれども、今後のスケジュールを記載しております。まだ日程が調整できていない部分については日程を書いていないのですけれども、御覧のように予定しております、9回目、10回目ができれば12月とかそこら辺までに至ることができればと思っております。

次回の汚染物質等専門調査会は6月2日を予定しております。

○姫野座長 ありがとうございます。

事務局からの説明について、何か御質問等はございますでしょうか。

松井先生。

○松井専門委員 お伺いします。初めのお話では、第2版にどんどん新しい情報を入れ込んでいくというつくりにするというお話でしたよね。それはよろしいですね。

○猪熊課長補佐 はい。当初は、12月の専門調査会でそのような方向性ということでしたおりましたが、今回選定される論文も結構多くなってきましたので、どのようにして新しい評価書をつくり上げていくかについては、また別途議論の場を設けさせていただきました、先生方に御議論いただければと思っております。

○松井専門委員 それにつきまして、第2版でちょっと修正が必要かもしれない内容もありますので、最終的には第2版も全部チェックする必要があると私は思いますので、よろしくをお願いします。

○猪熊課長補佐 承知いたしました。よろしくお願ひいたします。

○姫野座長 今日の配付資料で、吉永先生からのコメントがあったと思います。次回に詳しく吉永先生からコメントをいただけるかと思いますが、実は尿中のカドミウムの測定というのはヒトのデータで非常に重要なのですが、干渉する金属としてモリブデンがあるという非常に重要な指摘で、疫学データをこれから見ていくときに、それを補正している論文としていない論文をごっちゃに議論し始めると、絶対値を議論するときにはややこしいことになるかなというのがありますので、目を通しておいていただけるとありがたいと思います。

それでは、以上で第4回の「汚染物質等専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。