

食品安全委員会汚染物質等専門調査会 第10回議事録

1. 日時 令和5年2月6日（月）14:00～17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) カドミウム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)

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、野原専門委員、松井専門委員、吉永専門委員、
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

(食品安全委員会委員)

山本委員長、川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、猪熊課長補佐、
松崎評価専門職、藤田技術参与

5. 配布資料

議事次第、専門委員名簿

資料1 汚染物質評価書 カドミウム（第3版）（案）

参考資料1 汚染物質評価書 カドミウム（第1版）別添

参考資料2 汚染物質評価書 カドミウム（第3版）（案）選定文献概要集

参考資料3 評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト

参考資料4 姫野専門委員ご提供資料（喫煙の影響）

6. 議事内容

○姫野座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第10回「汚染物質等専門調査会」を開催します。

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。座長の姫野です。よろしくお願いいたします。

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の防止のため「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。対面での参加が可能な専門委員及び専門参考人には、対面にての御出席をいただいております。

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YouTube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14名に御出席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。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は「（1）カドミウムの食品健康影響評価について」「（2）その他」となっております。

それでは、まず、議事に入る前に、事務局から連絡事項があるとのことですので、よろしくお願いいたします。

○事務局 本年1月に食品安全委員会の改選がございましたので、御報告いたします。

山本委員については、本年1月6日で3年間の任期が満了し、1月7日付で委員に再任されたところです。また、1月10日の食品安全委員会において、委員長には山本委員、委員長代理には浅野委員、川西委員、脇委員が選出されました。

委員長の山本より御挨拶を申し上げます。

○山本委員長 皆さん、こんにちは。

委員長に再任されました山本茂貴です。引き続き、よろしくお願いいたします。

再任に当たり、御挨拶を申し上げます。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に基づき、客観的で公正の立場から食品健康影響評価を行うことを掲げており、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実現に向けて取り組んでおります。

汚染物質は幅広い物質が含まれ、他の専門調査会に属さない物資も加わることから、評価対象物質は、多様かつ特異的なものとなります。

そして、多くの場合、評価の依頼は、企業申請を対象とするものではないことから、データは公表文献を集め、取捨選択した上で行わざるを得ないことが多くなっております。

専門参考人の先生にも加わっていただき、より科学的に妥当性の高い審議をお願いした

いと考えております。

本専門調査会では、一昨年12月よりカドミウムに関する調査審議を行っていただいております。今回は、食品健康影響評価の耐容摂取量に関する議論となり、議論も大詰めを迎えておりますが、専門委員の皆様方におかれましては、それぞれ御専門の分野の科学的知見や経験を踏まえ、積極的に調査審議に御参画いただきますようお願い申し上げ、私からの挨拶とさせていただきます。

どうぞよろしくお願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

次に、事務局から配付資料の確認と、「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。

○事務局 最初に、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6点ございます。

まず、資料1「汚染物質評価書 カドミウム（第3版）（案）」。

参考資料1「汚染物質評価書 カドミウム（第1版）別添」。

参考資料2、第3版の選定文献概要集。

これらの参考資料1と2につきましては、ウェブにて参加の先生方にはメールで、また、御対面で参加の先生方には、iPadの中に入れておりますので、御参照ください。

参考資料3「評価書引用文献の作成に関与した専門委員リスト」。

そして、追加となりましたが参考資料4、姫野先生の御提供資料です。

これらのほか、机上配付資料が2点です。

では、次に、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します。

議事の「（1）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3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 ありがとうございます。

既に御提出していただいている確認書につきまして、その後、委員の先生、何か相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○姫野座長 ありがとうございます。

それでは、議事に入ります。まず、本日の進め方ですが、事務局より説明をお願いします。

○事務局 それでは、机上配付資料1を御覧ください。

本日の議題は、主に3点です。初めに、第3版の修正点について御説明いたします。

2つ目については、ばく露について御確認、御議論をいただきます。

3つ目として、食品健康影響評価を御確認、御議論いただきます。

○姫野座長 ありがとうございます。

これについて、御質問等ございますでしょうか。

よろしいですか。それでは、最初の審議に入りたいと思います。資料1をお手元に御準備ください。

事務局より、簡単に御説明をお願いいたします。

○事務局 資料1をお手元に御準備ください。前回の専門調査会から主な変更があったところにつきまして、御説明させていただきます。これから御説明するところ以外でも表現ぶりの統一ですとか、そういったところを少しずつ変えておりますけれども、大きなところのみ御説明させていただきます。

まずは、資料1の40ページを御覧ください。

こちらは、以前、先生方に御確認いただきました、腎臓のところの項目の最後のところに「ところで」から始まる段落を入れさせていただきました。末期のイタイイタイ病を除いて、カドミウムは糸球体に対して基本的には障害作用をほとんど持たず、イタイイタイ病の重症例では、糸球体ろ過量が低下することがあるが、それは、二次的なものであるとしております。

こちらについては、また、最後のまとめのほうでも同様の記載が出てきます。

次のところ、ページが飛びまして45ページ目を御覧ください。34行目から始まります。

同じページの26行目から、カドミウムに骨病変の発生機序として、リン欠乏を説明していました。

これに加えまして、33行目から、もう一つ重要な機序として、重炭酸イオンの尿細管での再吸収障害を付け加えさせていただいております。

ページはかなり飛びますが、66ページを御覧ください。

表といたしましては、65ページから始まる表3-8、エコチル調査の結果なのですけれ

ども、こちらは、最新の知見が出まして、Taniguchi et al. 2022を66ページの上から2個目の行に追加しておりますので、御報告いたします。

主な変更点につきましては、以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ただいまの変更点、修正点について、委員の先生から何かございますでしょうか。

松井先生、お願いします。

○松井専門委員 45ページの34行目からの文章なのですが「骨からの炭酸カルシウムの放出」というのは、これは、恐らく間違いだと思います。骨には炭酸カルシウムは、ほとんどなくて、リン酸カルシウムハイドロキシアパタイトが主体ですので、これは、カルシウムと放出としたらよろしいのではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 松井先生、ありがとうございます。

今日は堀口先生が御欠席ですので、有澤先生、この点について何かコメントはございますでしょうか。

○有澤専門委員 カルシウムでよろしいかと思えます。

○姫野座長 そうですね、炭酸カルシウムは、ちょっとしたミスではないかと私も思います。では、カルシウムに修正するというので、松井先生、ありがとうございます。

ほかに何か、脇先生。

○脇委員 すみません、委員の脇でございます。

40ページに追加の記載をいただいたということで、ありがとうございます。

ただ、ここのチャプターが、37ページの28行目にございますように「尿細管機能障害の指標と診断」というところで、この糸球体について書かれていますので、この1行目と2行目の間にスペースを入れていただいて、なお書きなので「ところで」ではなく「なお」で始めていただくとよろしいかなと思いました。

また、5行目に、文の接続詞が「しかし」になっているのですがけれども、これは、前の文と後ろの文が、反対のことを言っていないので「しかし」は要らないかなと思いました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

この点についても、有澤委員から、何かコメントはございますでしょうか。

○有澤専門委員 堀口先生がいらっしゃらないのですけれども、御指摘のとおりでよろしいかと思えます。

○姫野座長 内容というよりは、文章の問題かなと思えますので、ありがとうございます。

実は、ここの骨と腎臓への影響については、文章が全体的に長過ぎるという御指摘もいただいている、それを短縮する作業というのが、まだできていない部分がございますので、一応目標としては、3月に予定されている最後の会議までには、ある程度圧縮できる部分は圧縮し、修正したものを提案できればと考えております。

ですので、確定版には、まだ至っておりませんので、この辺りについても各委員の先生方、ここはと思うところがございましたら、ぜひ、メール等でも御指摘をいただければと思います。

脇先生、ありがとうございます。

ほかに何か全体的な修正点、特に事務局から報告のあった修正点について、意見はございますでしょうか。

よろしいですかね。それでは、事務局のほうで、ただいまの意見を踏まえて、評価書への反映をしていただければと思います。ありがとうございます。

それでは、次の議題は、ばく露についての審議です。引き続き、資料1をお手元に御準備ください。事務局より簡単に御説明をお願いします。

○事務局 それでは、資料1の67ページを開いていただけますでしょうか。

こちらは、ばく露状況につきまして、前回御審議いただいたところより修正した箇所を見え消しで記載しております。こちらメインの修正箇所について御説明いたします。

まず、68ページの表4-1を御覧ください。

こちらにつきましては、米に含まれるカドミウムの分析結果につきまして、前回載せておりましたのが、カドミウムが検出された地域ですとか、また、低減対策を行うために調査が望ましい地域の米の分析結果を載せておりましたので、全国試験の結果に差し替えております。

また、71ページを御覧ください。

2行目から始まる「(3)その他」のところ、こちらは、食事以外からのばく露量について記載しているところです。

6行目から9行目で書いてあることといたしましては、輸送、製造、包装、調理等の各工程で用いられる器具・包装を介したカドミウムばく露については、マーケットバスケット方式ですとか、陰膳調査とか、そういった食品からのカドミウムばく露量の推定に包含されている、ということです。

ただ、こういった陰膳調査とかマーケットバスケット方式には、食事から口に運ぶまで

の食器を介したばく露量は含まれていないと考えられます。

そこで10行目からの記載になるのですけれども、日本国内で流通しているステンレス製の食器を対象に行った含有金属の実態調査の結果、カドミウムは、ステンレス製品ではありませんけれども、いずれの試料からも溶出しなかったと。それで、得られている情報は少ないけれども、食事からのカドミウムばく露と比較して、食器類を介したカドミウムばく露は小さいと考えられたと入れております。

また、72ページ目です。こちらは、以前、Ikedaら2011年を載せておりましたけれども、より新しいIkedaら2015年の知見へと入れ替えております。

申し訳ございません、少し誤記がありまして、25行目から「著者らは、血中カドミウム濃度よりも尿中カドミウム濃度を用いる方が」と書いておりましたが、これは逆でございまして、正しくは「尿中カドミウム濃度よりも血中カドミウム濃度を用いるほうが、より安定したパラメータに基づく推定値になることが示唆された」です。

次のページに移りまして、回帰式等、尿中、血中カドミウム濃度と食事からのカドミウム摂取量の関係について記載しております。

また、これらの結果、Ikeda et al. 2011につきまして、74ページの上のほうにあります表4-5に差し替えたもの、つまり、Ikeda et al. 2011を消して、2015にしたものとしておりますので御確認ください。

すみません、説明を飛ばしておりました、申し訳ございません。ちょっと返っていただきまして、68ページ目に、喫煙によるばく露量というのがあるのですけれども、そこから1ページめくっていただいて、69ページ目の一番上の4行です。こちらも追記をさせていただいております。日本の非汚染地域では、非喫煙者と比べて、喫煙者の血中及び尿中カドミウム濃度が1.4から1.5倍高かったとの報告があるというUetani et al. 2006の知見を記載させていただいております。大変失礼いたしました。

こちらのほうは、姫野先生から参考資料4として追加の資料もいただいておりますので、後ほど御議論いただければと思います。

以上、IV. ばく露状況の本文について御説明いたしました。今回、食品健康影響評価の中でばく露の項も合わせて記載の変更箇所を御説明させていただきます。

101ページの日本におけるばく露状況を御覧いただければと思います。

項目的には、食品健康影響評価の中の「1. 有害性の確認」「2. 用量-反応評価」そして「3. 日本におけるばく露状況」の中の3のところでございます。

101ページの22行目から始まります。「(1) 食事からの摂取量」ですけれども、かいつまんで御説明させていただきますと、マーケットバスケット方式では、1970年代後半に46 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ だったのですけれども、2020年には減ってきて17.7 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ となっております。

これを平均体重で除した場合、0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっております。

その中の寄与率といたしましては、米及びその加工品が32.6%と大きく占めておりました。

ただ、この数値につきましては、つまり $2.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週については、2010年に設定した耐容週間摂取量 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の約30%という状況でした。

次に、陰膳調査についてなのですが、次の102ページ、1行目の記載がありますけれども、中央値 $0.23 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でありました。

マーケットバスケット方式、また、陰膳調査それぞれに、対象人数が少ないですとか、サンプリングが、代表性を担保できるような方法で実施されていないというような問題はあるのですが、マーケットバスケット方式も陰膳調査で得られた2つの値はかけ離れたものではありませんでした。

9行目にまいります。したがって、現時点で利用可能なデータに基づき判断すると、2010年以降の我が国の食事からのカドミウム摂取量はおよそ $0.2\sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、これを週に直しますと、大体 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週であると考えられたとしております。

続きまして、14行目から「血中及び尿中カドミウム濃度」の項でございます。

こちらは、17行目からエコチル調査について触れておまして、こちらは、妊婦のみのデータであること、また、環境省のデータもあるのですが、対象人数が少ないことなど、これらには、サンプリングの問題などがあり、限定的なデータです。

ただ、我が国においては、ヒューマンバイオモニタリングが実施されておらず、代表性のあるサンプルを得ることができないことを指摘しております。

現時点で利用可能なデータは、血中カドミウム濃度は、2010年以前と比較すると低下傾向を示しており、中央値はおよそ 0.5 から $0.7 \mu\text{g}/\text{L}$ 、平均値は 0.6 から $0.8 \mu\text{g}/\text{L}$ と考えられます。

また、尿中カドミウム濃度につきましても、低下傾向を示しておまして、中央値は、およそ $0.55 \mu\text{g}/\text{gCr}$ 、平均値はおよそ $0.6 \mu\text{g}/\text{gCr}$ ということになっております。

(3)からは、先ほど御紹介させていただきましたIkedaら(2015)の知見を一度記載しておりましたが、こちらは削除しております。後ほど、また少し御議論をいただく部分になるかと思えます。

ばく露につきましても、御説明は、以上です。どうぞ御審議のほど、よろしく願いいたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

ばく露については、12月23日の会議で、初めて評価書の内容についての本格的な議論を行いました。そのときに議論した内容のブラッシュアップの部分と、101、102ページのところのばく露量の最終的な評価と、2か所に分かれております。いろいろ議論の必要な部分が残っているかなと思えます。

まず、今回、ぎりぎりになってしまったのですが、私のほうから喫煙由来のカドミウムについて追加の資料を提供させていただいたので、ばく露の御担当の先生が、もし差し支えなければ、先に喫煙の話から議論をしたいと思うのですが、吉永先生、堤先生、よろしい

でしょうか。

○吉永専門委員 はい、大丈夫です。

○堤専門委員 構わないと思います。

○姫野座長 そうしたら、まず、資料1の68ページと、それから、参考資料4として配付させていただきました資料、この2つに基づいて、少し私のほうから追加の情報提供をしたいと思います。

先に68ページの本文の最初の部分です。24行目から、「たばこ1本に約1ないし2 μg のカドミウムが含まれており、その約10%が肺に吸入される。喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収されると仮定すると、1日に20本喫煙する人は、約1ないし2 μg のカドミウムを吸収すると推定される」という文章になっております。実は、第2版の文章も全く同じなのです。

私としては、ADMEの議論のときにも、食事からのカドミウムに関するADMEについては、いろいろなデータが追加されているのですが、たばこのカドミウムのADMEが、どのようになっているのかということについて、十分に情報を収集し切れていなかったのも、すごく不安感が残っていたのですね。

それで、この問題の決着をつけておきたいと思ひまして、第2版で引用しているオリジナルの論文と、これまでに、喫煙が血中、尿中カドミウム濃度にどのような影響を与えるのかとか、そもそもたばこ1本にどのぐらいのカドミウムが入っているのかとか、そういうデータについて、可能な限り洗い直してみました。

結論から言うと、第2版の文章の、今、読み上げた部分は、大まか間違っていないということが確認できました。

まず、第1点目の「たばこ1本に約1ないし2 μg のカドミウムが含まれており」ということなのですが、これは、1980年代から90年代にかけて、日本の幾つかのグループが、日本で入手可能な世界中のたばこを集めて、カドミウムの濃度をはかっております。それから、海外でも、いろいろな銘柄名まで論文に出して、いろいろな銘柄のたばこの葉っぱの部分、フィルター部分、紙の部分のカドミウムをはかった論文というのがありまして、どれを見ても、大体ばらつきはあるのですが、1 μg 前後、時々高いので2 μg 近いのがあるというデータでした。ですので、最初の部分は、これでいいかと思います。

次が問題で、その約10%が肺に吸入される。最初はあまり意識していなかったのですが、吸入と吸収の違いというのが非常に大事で、最初は何となく吸収率のように考えていました。引用元になっているFribergの1974年の論文というのは、カドミウムに関する単行本で、手に入らなかったのも、いろいろ探したら似たような仕事をしている人がいました。先ほどのたばこそのもののカドミウムの含量をはかっているのと同じ論文です。

たばこの研究では、たばこを自動的に燃やす装置みたいなものがあって、燃やしたときに主流煙と副流煙に、いろいろな発がん物質を含めて、どのような化学物質があるかはわかる方式があるみたいです。それを活用して、主流煙のカドミウム、副流煙のカドミウム、燃え殻の灰のカドミウム、フィルターのカドミウムというのを全部はかっていると、主流煙に大体10%ぐらい存在するようだという論文を見つけました。3%ぐらいから12%ぐらいまで、ばらついています。主流煙を人が吸い込む、吸入すると考えると、たばこに1 μg 存在していても、その燃え殻の灰のカドミウムも全部吸い込むわけではないです。たばこというのは吸入するものですので、その10%を吸入するという表現は、データのにも間違っていないだろうと判断しました。大事なのは吸収ではなくて吸入ということだと理解しました。

その次は、喫煙によって吸入されるカドミウムの約50%が体内に吸収されるとなっているのですが、こちらは吸収なのですが、その基になっているElinderの論文というのは、実は非常に有名な論文で、カドミウムの人の腎臓における生物学的半減期は25年から30年であるということを示した、実際に人の腎臓の皮質のカドミウムを何らかの方法で測定して出したという、その論文の中で、たばこについても検討しておりました。

それで、よく読んでみますと、1パックスのたばこを25年間吸い続けた人の腎臓中のカドミウムは、大体ノンスモーカーに比べて、平均して15 $\mu\text{g/g}$ ぐらい高い、そうなるためには、カドミウムの生物学的半減期が30年とか、1日に吸入するカドミウムの量がこのぐらいというのを考えると、25年トータルのバイオアベイラビリティが50%であるという論文であったのです。

ですので、吸収率というと、腸管吸収率のように、腸管の管腔から血中に移行する率みたいなものを、我々は思い浮かべがちなのですが、ここで言っている50%というのは、実は、25年がかりのバイオアベイラビリティを50%と言っているということが分かりました。

ですので、言っていることは、間違いはないのですが、もしかしたら、50%が体内に吸収されるという表現よりは、吸入したカドミウムの50%は腎臓への蓄積に寄与するみたいな、何かバイオアベイラビリティを意識した表現に変えてもいいのかもしれませんが、そこまで細かく書いても仕方がないかなという気もしていて、大まか、これでいいのかなと思っています。

まず、ここまでの点について、何か先生方、御意見がございましたらお願いします。これは、このままでいいのではないのかということであれば、それでいいかなと思うのですが、お願いします。

○有澤専門委員 有澤です。

今、Cadmium and Healthのボリューム1の47ページを見ていたのですが、表現としては、inhaledとなっていますね。たばこに含まれる約10%のカドミウムが、would be inhaledということで、吸入されるという表現になっておりました。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ですので、主流煙にあるものをinhaleするということだと思います。

○有澤専門委員 それで、ここでは、その何パーセントが吸収されるとまでは書いておりませんね。

以上です。

○姫野座長 Elinderの論文では、それを吸収という表現よりは、25年間でたばこを吸う人ではどのくらい腎臓中カドミウム濃度が上がっているのだろうという計算をやってみました。非常にばらつきがあるものの、真ん中の数字を取って、とりあえず50%、実際には46%と論文に書いてあるのですが、大まか50%ぐらいということなので、大きく間違っていないかなと思います。

松井先生、どうでしょうかね、このバイオアベイラビリティを意識した表現に変えなくても、特にこのままでよろしいですかね。

○松井専門委員 あまりこの辺で細かいことを書いてもしようがないのですし、この表現は、非常に分かりやすいと思いますので、私は同意しております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ばく露の担当の先生方、いかがでしょうか、このままでよろしいですか、ちょっと今の私の説明が急過ぎて、急に振られてもというところがあるかもしれませんが。

○堤専門委員 堤ですけれども、先生のおっしゃった説明のほうが、非常に読みやすいというか、分かりやすいので、私もこのままでいいかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

吉永先生、いかがですか。

○吉永専門委員 私も、要するに、姫野先生としては、今の書きぶりを残しましょうということかと思いますが、それには賛成いたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

ADMEのところ、喫煙由来のカドミウムのADMEに全く触れることができなかったのも、少しじくじたる気持ちもありました。2版のコピペみたいな形でこの内容が出るわけで、何か間違っていたら嫌だなというのがあって、確認をしたら、間違っていないよという御報告になります。ありがとうございます。

それで、たばこの第2点目なのですが、これは、参考資料4を作らせていただきました。

というのは、資料1の68ページの28行目からも第2版のままなのですが、ここは、私としては、第2版のまま残したくないという部分です。

何が書いてあるかといいますと、喫煙によって血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度が増加する。スウェーデンでは、喫煙者の血液中カドミウム濃度及び腎カドミウム濃度は、非喫煙者の4、5倍及び2、3倍であると報告されている。これも第2版のままだったのですね。

スウェーデンの非喫煙者の血中や腎臓中のカドミウム濃度が日本人に比べて非常に低いので、何倍という表現をすると、ちょっとでも上がれば本当に何倍ということになる。それは日本のカドミウム評価書の表現としては、あまりよくないのではないかと考えました。

それで、12月の会議のときまでに少し追加をさせていただいたのが、69ページのUetani論文です。日本の非汚染地域の論文を見つけましたので、非喫煙者に比べて喫煙者の血中及び尿中濃度が、1.4ないし1.5倍高かったという報告があるというのを出しました。

この論文は非汚染地域、これは千葉県なのですが、それと汚染地域との両方を調べていまして、汚染地域では、あまり差がなくなってしまう。元のレベルが非常に高いので、喫煙の影響というのがほとんど見えなくなってしまうということも出されていました。

これを少しだけ足したのですが、この表現だと中途半端で、しかも何倍という表現がまた使われていて、結局はミスリーディングなのではないかという御指摘も受けました。それだったら、やはり生データをちゃんと出したほうがいいのではないかと考えて調べ直したのが、参考資料4の1ページ目の表になります。

主に2000年以降の論文になります。確かに一番上のスウェーデンのデータを見ますと、血中濃度が4、5倍、それ以上になっています。それ以降に出たいろいろな疫学論文を調べなおしました。たばこの影響を見ている論文ではなくても、大体疫学の論文というのは、表1で年齢区分はこうであるとか、BMIの影響とか、スモーカー、ノンスモーカーの影響とか、色々ベーシックな情報を、まず提供している論文が多かったので、そういう表の情報をずっとピックアップしていきました。

血中カドミウム濃度だけ、尿中だけを調べている論文は、この倍以上たくさんありました。ただ、同じ対象者について血中濃度も尿中の濃度も両方はかっているという論文は、ここにあるものだけでしたので、並べてみました。

日本以外のところを見ていただきますと、血中カドミウム濃度は、案外安定していて、大体ノンスモーカーでは、平均すると0.3 μ g/Lぐらいなのですね。

中国の2番目だけ、ちょっと全体に高いのですが、それでスモーカーになると、プラス

0.75ぐらいということで、何倍かではなく、差を見た場合、割にどこの国でも喫煙によって大体同じように血中カドミウム濃度が上がっているということが、分かりました。

日本人は、ノンスモーカーのレベルで既に1.5とか2.2 $\mu\text{g/L}$ とか、2.2は汚染地域ですが、もともとが高い。ただ、非汚染地域の非喫煙者と喫煙者の血中カドミウム濃度は、1.5と2.2ですから、その差は0.7です。実は喫煙によって増えるカドミウムの濃度差は、血中に関しては、あまり海外と日本で差がないということが分かりました。

ところが、同じ人たちについて、今度は尿中カドミウム濃度ををはかってみると、実は、あまり差が出てこない。ですので、喫煙の影響というのは、血液中カドミウム濃度に非常に出やすいのに対し、尿中のカドミウム濃度を喫煙、非喫煙で見比べてみますと、2倍を超えるものは全くないという感じで、日本でも海外でも、尿中のカドミウム濃度というのは、喫煙の影響というのが、血中ほどはきれいに出てこないということが分かりました。

ですので、やはりこういう生データを示し、差を示して、カドミウムのばく露指標として一般的に使われることの多い血中カドミウム濃度、尿中カドミウム濃度に喫煙がどのような影響を与え、それが日本ではどうなのかということの評価書の中で示したほうがいいと思いました。

それで、私の希望としては、評価書の本文に、日本の非汚染地域で、血中カドミウム濃度は2倍から3倍ぐらい増加して、尿中はあまり上がらないという別の論文をもう一つ見つけましたので、日本はこうで、諸外国はこうですと並べたものを示して、血中、尿中カドミウム濃度に喫煙が及ぼす影響というものについて、一度決着をつけておきたいと思いました。

参考資料4の2枚目は、尿中のカドミウム濃度のデータです。これは、欧州の16か国が、日本で言うエコチル調査に相当するようなヒューマンバイオモニタリングを実施しているのですが、そのデータです。これは妊婦に限られるという欠点はあるのですが、それでも、いろいろな国のデータが並んでいるという意味で非常に興味深いのですが、ノンスモーカーに比べて緑色のスモーカーを見ますと、特に左半分の国を見ますと、大体、尿中カドミウム濃度が0.5から0.1ぐらいの差で増加しています。右のほうの国は、ばらつきが大きくてよく分からないところもあるのですが、そういうデータもあります。やはり、尿中濃度は、喫煙によって顕著に上がるものではなさそうです。

最後の3枚目の図は、腎臓中のカドミウム濃度が喫煙によって3倍ぐらい上がるという第2版の表現が気になっていたので原著を見ました。やはりスウェーデンのノンスモーカーというのは、腎臓中カドミウム濃度が10 $\mu\text{g/g}$ ぐらい、ほかにもイギリスでも似たような調査をしているのがあって12 $\mu\text{g/g}$ ぐらい、それが20とか30 $\mu\text{g/g}$ になると2、3倍になるわけですね。

ところが、同じFribergの論文の中に、実は日本のデータが紹介されていて、そこにJapanとありますように、斜線を引いたノンスモーカーの腎臓中カドミウム濃度が既に55 $\mu\text{g/g}$ ぐらいあります。白いカラムの喫煙者と斜線の非喫煙者のカラムの差を見ると、実はそん

なに日本もヨーロッパも差がないのですが、日本は元が $50 \mu\text{g/g}$ 以上あって、何倍増えたか、として見るとほとんど差がない。ただ、スウェーデンやヨーロッパの国だと、ノンスモーカーの腎臓中のカドミウム濃度のレベルが低いので何倍と表現すると、何か物すごく喫煙の影響が出るような話になっています。これは、私の意見なのですが、腎臓中のカドミウム濃度が喫煙によって2、3倍に上昇するというデータは、評価書から削除していいのではないのかなと思いました。それで、血中と尿中のカドミウム濃度が喫煙によってどう変化するかをきちんと出すという扱いはどうだろうかと思ひまして、この時期になってですが、提案をさせていただいたわけです。

ずっと喫煙がどういう影響を与えるかについて、何か曖昧なままで、もやもやしていたので決着をつけたかったというのもあります。

ちょっと長くなりましたけれども、御意見をいただければと思います。

先生、お願いします。

○川村専門参考人 川村です。

ただいまの御意見は、非常に重要なところといいますか、前提となる、たばこの影響の現状に対する認識ですね、これは、きちんとはっきりさせておいたほうがいいと思います。こういうふうに倍率で書いてしまうと、絶対値の云々の違いとか差分の違いとか、そういうものは飛んでしまうので、今の記述を少し変える必要があると思います。

ただ、表現の仕方で重要なのは、お出しいただいた資料が、全て代表値一本で表されていて、例えば、分布であるとか、そういうのが一切ないので、Mean±SDであれば、SDもきちんと書かれる必要は、本当はあるし、それによって違いがあるとか、ないとかという議論になってくると思います。

さらに、同じ人で両方測った、いわゆるpaired、尿中と血中の両方のデータが一人の人ごとにそろっているpairedのデータなのか、それとも全部別々のデータであると、non-pairedなのかということも非常に大事で、それによって評価方法が全然異なるので、Mean±SDで表しても同じ人であれば、個人間のばらつきが大きいと、全体のばらつきに惑わされて個人の中の尿中とカドミウムとの関連が見えにくくなってしまいます。だから、同じ対象者なのか、違うのか、スモーカーとノンスモーカーは違うのは当然なのですが、血中と尿中については、同一人物で測定したのか、別々の人で測定したのかということも含めて、きちんとした記述をする必要があるかと思うのです。

その上で、十分日本人は元が高いので、喫煙による影響は、相対的には小さいという、差分としては同じ程度あったとしても、何倍という表現をすると、値としては低下する。けれども、差があるということは言えるかもしれないので、それが分かる形で、姫野先生おっしゃったとおり、生のデータそのままというわけではないですけれども、これではミスリーディングが起きるだろうということで、表現はちょっと変えて、できるだけ現状が分かるようにしておきたいと考えます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

実は、時間もなかったということもありまして、今日の会議用に、とりあえず代表値で、こんな感じなのだということを先生方に見ていただきたくて、実は、これらのほとんどが幾何平均で、95%CIが出ていて、有意差検定がされているものがほとんどです。

一部Mean±SDで書かれているものもありますので、それをここにごちゃごちゃ書いていくと、ちょっと私の言いたいことが見えにくくなるかなと思いました。資料として提出する場合には、やはり先生がおっしゃるように、そこはきちんと出したほうがいだろうと私も思います。とりあえず今日は、この代表値だけを見ていただいて、様子を見ていただいたというところですよ。

それとpairedで検定しているのも1個か2個あったかもしれませんが、そういうものがある場合は、注記するようにします。先生は、一応こういう生のデータをきちんと出したほうが良いということについては、賛成していただけるということでしょうか。

○川村専門参考人 はい、そうです。まず、SDなりIQRなりを示すこと自体は、グラフで邪魔にならないように細い線で書けば支障はないと思います。

そうすると、スモーカーとノンスモーカーの間に、ぱっと視覚的に見て、これは違いがあると言えるとか、ほとんど差がないというふうに、視覚的に訴えられるということです。

それから、pairedと言いましたのは、尿中と血中のpairedなのですけれども、その間に検定が必要という意味ではないので、同一人物で両方測っているのと、異なる人たちで測ったのでは意味づけが異なるということで、同一検体、同一対象者で両方測ったかどうかということだけ、どこかで分かるようにしていただければ、それで十分かと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

そういう意味では、ほとんどpairedで、n数をちょっと省いてしまったのですけれども、例えば、n数が血中で624だと、尿中も624という論文がほとんどでしたので、同一人物で測定していると思います。というか、そういうのを選んできたつもりです。

ほかに、よろしいでしょうか。どなたか、特にばく露の先生あるいはADMEの先生から。

ありがとうございます。お願いします。

○吉永専門委員 吉永ですけれども、すみません、ばく露担当として、姫野先生に、こんなにまとめていただいてしまったのは、本来、私どもがやるべきだったかもしれないと思って、大変恐縮しております。

それで、何倍という表示というのがミスリーディングだということは、私も賛成はするのですけれども、ただ、この論文の中にそう書いてあったということだったのだろうと思

うので、そういう意味では、これを書いてはいけないという言い方は、ちょっと変かもしれませんが、これはこれで書いてあったとしても間違いではなかったのかなとは思いますが。

だから、何倍という表現をやめて新しい表にしてしまうのか、あるいは何倍というのは、論文にはそう書いてあったわけだから残しておいて、少し考える余地はあるのかなという気はいたします。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

Uetani論文の中には、1.4倍という表現はなくて、私が計算して、これは1.4倍ぐらいだということで出しました。

それから、実はどうも欧米の研究者の中では、喫煙によって血中カドミウム濃度が2、3倍に上がるというのは、常に論文のイントロなどに記載している数値のようです。たばこが肺に及ぼす影響を検討している論文で、尿中はあまり上がらないのに、どうして血中カドミウムは3倍に上がるのだろうかとか書かれています。

それは、肺にタールと一緒にカドミウムが沈着していて、そこがカドミウムプールみたいになって、血液中に常にカドミウムを供給しているから3倍になるのではないかと考察している論文もあります。欧米の研究者にとっては、血中カドミウム濃度は喫煙によって3倍ぐらいになるという話は、大きな影響を及ぼしているようです。実は、金属に関する国際会議で、欧米の研究者は、日本人の発表に向かって、イタイイタイ病の患者さんは、どのぐらいたばこを吸っているのですかと質問をしてくたりします。要するに、彼らにとって、たばこがどのぐらい血中、尿中カドミウム濃度を上げるかというのは極めて重大な問題のようです。

ところが、我々日本人がカドミウムの影響評価をするときに、そこをかなりスキップしてきた、という気持ちがあって、スキップしないできちんと出すとしたら、差はこのぐらいだし、何倍かを見ると、このぐらいですよというのをきちんと出したいと思っています。だから、私としては、28行目から30行目ぐらいのところを、ちょこちょこっと直す程度ではなくて、もう少しこの表を丁寧に説明して、ノンスモーカーで、海外では、大体血中濃度の $0.3 \mu\text{g/L}$ ぐらいがプラス 0.75 ぐらい増えて、それを倍で言うと2倍から3倍ということみたいですが、尿中は2倍も上がらないみたいなことを出しておいて、かつ、日本のノンスモーカーのレベルが、そもそも海外と全く違うということをここで述べておきたいなと考えています。単語を幾つか変えるというレベルではなく、少しここを大きく書き加えたいなど、ばく露先生に対して僭越かもしれないのですけれども、そう思っています。よろしいでしょうか。

○吉永専門委員 吉永ですけれども、もちろん、これを加えていただくことは全然問題ないと思うのですが、もともと書いてあったこの何倍というのも、擁護するわけではないで

すけれども、多分、論文にそう書いてあったから、ここにも書いたのだらうなと想像するので、そのようなつもりですので、全然構いません。

○姫野座長 ありがとうございます。

そういう意味では、腎臓が2倍から3倍というのを、もし残すとしたら、それはベースのレベルが $10\mu\text{g/g}$ とかそのレベルであれば、2倍から3倍になるけれども、日本は、ベースのレベルで、一般の人のカドミウムの濃度が $50\mu\text{g/g}$ を超えているレベルなので、同じ程度の差分で増加したとしても、2倍や3倍にはならないということまで書かないと、それこそミスリーディングかなという気があって、そんなややこしいことをごちゃごちゃ書くよりは、もう腎臓の話はスキップして、尿中と血中だけにしてしまったらどうだろうか、ちょっと考えているのですが、どうでしょう。

○吉永専門委員 私は、もちろん賛成いたします。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかの先生から、何かございますでしょうか。

○堤専門委員 国衛研の堤ですけれども、私は、血液とか尿中のカドミウムは、専門ではないので、適当なことを発言できるか分からないのですけれども、今、先生に説明をしていただいて、日本のノンスモーカーとスモーカーですか、これの倍率が欧米と比べると小さいというのが、バックグラウンドレベルが非常に高いといった原因があるということが分かって、ノンスモーカーとスモーカーの血中のカドミウムの濃度の絶対量の差として見ると、それほど違わないということだと理解したのですけれども、そういったことが分かったら、よりよく評価書のほうが理解できるのかなと思いましたので、修正に関しては、同意いたします。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

海外のいろいろなカドミウムの影響評価を見ますと、特に心臓血管系に対する影響の論文でも随分出てきたのですが、たばこというものの重みが非常に強くて、日本は、スモーカー、ノンスモーカーの差をほとんど議論していないけれども、その根拠に、このデータがなるのではないのかなという気持ちもあります。この評価書が最終的に完成したときに、海外の人間を見たときに、なるほど日本はこうなのだと分かってもらえるといいなという気持ちも結構あります。

ほかによろしければ、この部分については、とりあえず、座長からの提案を基に、少し事務局と相談して、この文章を変えさせていただきたいと思います。それで、3月の最

後の会議までには、途中で案を皆さんに回覧して、最終的に完成したものになりたいと思います。ありがとうございました。

ばく露についても一つ議論をしなくてはならない問題が、Ikeda論文の扱いです。資料1の72ページから73ページにかけて、吉永先生のほうから追加していただいたIkeda先生の2015年の論文を紹介しています。

先ほど事務局から紹介がありましたように、102ページのばく露の結論の部分では、一度Ikedaら論文に基づいて、回帰式に現状の日本人の尿中濃度を当てはめると、食事からの摂取量が回帰式から、このぐらいになるのではないかというのを一度入れたのですが、本日の案を作成する過程で少し議論をさせていただきまして、一応書いたけれども消しましたという形が見えるような形で、今日は提出することになりました。

と言いますのは、その前に、Ikeda先生の古い論文というのが一度出てきて、こちらのほうが新しいということになったのですが、新しいとは言っても、72ページのIkedaら2015年の論文の説明を読んでいただきますと、15行目のところに1991年から1997年、つまり1990年代のデータに基づいて2015年に論文にしているという、実は古いデータに基づいた論文です。

その回帰式に当てはめた食事由来のカドミウムの数値というのは、陰膳調査とかマーケットバスケット調査とかから推定した値よりも大分低いということもあります。尿中カドミウム濃度に基づいて、食事中からのカドミウム摂取量を推定するというのを、日本以外のほとんどの国際機関がやっていて、第2版の日本の評価書ではやっていない。けれども、それから大分年数も経って、データも増えた状態で、我々第3版を製作する委員としては、尿中カドミウム濃度から、食事由来のカドミウム摂取量を推定するというのは、一応トライしていいのではないのかという意見が、この1年間の会議で何回か出たかと思えますし、私もそうしたほうがいいかもしれませんという発言をしてきました。

結果的には、用量反応関係のところ、有澤先生が中心になって作っていただいた今回の結論では、尿中カドミウム濃度をばく露指標として用いないで、食事からの摂取量調査に基づいてTWIを決めています。

ですので、今や尿中カドミウム濃度を使う意義は、当初よりは大幅減ったかなと思います。ただ、一度とりあえずやってみようかというときに、せっかくIkeda先生の回帰式があるのだから、これに当てはめたらどうなるのかという数値もあってもいいのかなと、そういうような状況だったと思います。

ただ、ばく露の担当の先生方から、101ページ、102ページのばく露の結論のところ、この数値を出すのはどうだろうかという意見がありまして、私もそれに賛成しておりますが、一度消してみましたということなのです。吉永先生、今の私の言葉だと足りないかもしれないので、少し追加発言していただくとありがたいのですが。

○吉永専門委員 足りないということは、多分ないのですけれども、大体今、姫野先生が

おっしゃったとおりです。

最初、102ページの記述が入っているのを拝見したときに思ったのが、これは食品健康影響評価という項の文章ですので、食品安全委員会の評価書ですと、通例は、食品健康影響評価という項は、本当に評価書のコアになる部分を記載する部分であると、私は理解しておりましたので、やはりばく露に関しては、ファクトみたいなことを書くべきで、このようなIkeda先生の回帰式の蓋然性を評価という言い方はちょっと変かもしれませんが、そのようなことをここに書く必要はないのではないかとというのが私の意見でした。

ただ、そういう回帰式を使って尿中濃度なり、血中濃度から摂取量を推定してみるという試み自体は大変興味深いことなので、やってみることは、全然反対はしませんが、それをするとすれば、この評価書内の別の箇所でやったほうがいいのではないかとというのが、私の意見でございます。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

堤先生のほうからは、この点に関しては、何か。

○堤専門委員 堤ですけれども、私もこれについては、吉永先生の意見とほぼ同じですね。論文に書いてある事実というか、著者の結果については、食品の摂取量の表のところ引用しているかと思しますので、Ikeda先生らの回帰式を使って、新たに摂取量を推定したりとか、そういったことは、評価書の最後の食品健康影響評価のところでは、ちょっと行き過ぎてしまうのではないかなというのは感じています。

ですので、やはり、吉永先生あるいは姫野先生と同じ意見になります。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

もう一つ気になっていることがあります。73ページに、Ikeda論文2015年の論文で用いられているグラフが書かれています。Aが血中カドミウム濃度で、Bが尿中カドミウム濃度のクレアチニン補正值なのですが、回帰式で尿中カドミウムを求めるのに使った個々の点の範囲が、一番低いものでも1前後なのです。

今回の第3版の結論では、恐らく現在の日本人の尿中カドミウムレベルというのは、0.6から0.7 $\mu\text{g/g Cr}$ だろう、1を大分下回っているだろうというのが、今回の結論だと思います。

そうすると、このスポットがもうないような左端のかなり外れたところに、無理やり当てはめていることになります。回帰式というのは式になってしまうと、どんな数値を入れても、とりあえずXを入れればYは出てくるわけです。このグラフの分布を見ると、それはどうなのだろうかと。かつ、この分布が1991年から97年の日本の各地のデータで、この

横軸を見ていただくと、その当時の日本人の尿中、血中カドミウム濃度はかなり高かったし、それから、摂取量もそれなりに高かったのではないかと考えると、この式の左端で信頼度がどのくらいあるのかなというほうがちょっと心配で、最終的な結論で使うべく露量をこの回帰式から求めるということは適していないのではないかと、そっちのほうが私はかなり気になりました。

ほかの先生、いかがでしょうか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 確かに先生方がおっしゃるとおりだと思います。ただ、読む立場からすると、その辺を強調していただかないと、なぜ使わなかったのという疑問が残ると思うのです。

今、おっしゃっていたことは、Ikeda先生の論文の記述がありますから、そこに、これは古いデータであって、現在には当てはまらないとか、バイオアベイラビリティや年齢の問題もありますから、そういう点をそこに記述して、これは、現状では使えませんねというようなことを一言入れておかないと、何で使わないのというような話になると思います。これは、先ほどの吉永先生のお話にもつながることだと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

松井先生、それを付け加えるのは、最初にIkeda論文を紹介したところであって、最後の結論である必要はないということによろしいでしょうか。

○松井専門委員 はい、そのとおりです。ですから、Ikeda論文のところで強調するような形でお書きになったら、それでいいと思います。それがないと、ほかのところでは全部リスク評価に回帰式を使っているのに、なぜ、日本ではやらなかったのかというのが、やはり不明瞭になってしまうと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

吉永先生、今の点について、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 事務局の考えを想像するに、血中濃度が現状で $0.5 \mu\text{g/L}$ から幾つとかというのは、恐らく最後の食品健康影響評価のところ、ある意味確定させた数値なのだろうと思うのです。ですから、もし、このことを書くとすると、ここしかないというのも、ちょっと分からないではないのですよ。

つまり、Ikeda先生の論文を解説するところで、例えば、現状の血中濃度は何とかであるからというような書き方をしづらいのかなと想像するのですけれども、ちょっとそれは置

いておいて、姫野先生のおっしゃることもちょっと分かるような気もするのですけれども、もちろん厳密に言えば、回帰式の範囲内で回帰を試してみるべきだというのは、もちろん分かるのですが、でも、それをちょっと外挿してやってみましたという言い方をすること自体は許されると思うので、そこに、今、松井先生がおっしゃるように、少しだけ書きをつけて外挿してみると、こうであったというような言い方をするというのは、ありなのではないかなとは思いますが。

ただ、その古いデータだからとおっしゃるのですけれども、私は、そこはあまりよく分からなくて、古いデータでも、あくまでもこれは回帰式を推定しているだけなので、使っているデータが古いということは、あまり気にしなくてもいいのではないかなと。古いというのは、要するにばく露が比較的多かった時代のものだという意味だと思うのですが、それは、あまり気にしなくてもいいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

確かに古いからというよりは、古い時代のばく露レベルが高かった時代で、そこら辺にしか分布していないデータに基づいた回帰式で、その両端の部分にどのぐらい信頼性があるのだろうかという疑問です。だから古いというよりは、古くてもデータが現在も同じ値の辺りにあれば、古いからということではないと思います。

要するに、カドミウムのばく露レベルがかなり減ってきているという現状で、高かった時代の回帰式の図の中で一番低い端っこのほうに、どのぐらい回帰式の信頼度があるのかと、この絵を見ると、95%信頼区間がそんなには広がっていないように見えるのですが、だから、単に古いから駄目だと言っているわけではないというのは、吉永先生と同じ意見です。

ただ、ばく露の項目の中に、なぜ、Ikeda論文が入っているかということを考えると、結局はばく露レベル、食事からの摂取レベルを推定するための素材として、この論文を紹介しているわけですから、そこで幾つかの値を放り込んでみて、この値は、陰膳調査やマーケットバスケット方式で、現状で得られている値よりはだいぶ低いということを、一言コメントをすることは可能ではないかなと、僕は思います。それは、どうでしょうか。

○吉永専門委員 もちろん、私でもやると思うので、それは構わないと思います。

それで別件というか、別のところで少し気になっているのは、Ikeda先生の書かれている95%信頼区間というのが、やけにプロットに対して小さい気がしてならなくて、もしかして、例えば、X軸からY軸への回帰のときの不確かさと、YからXへの不確かさは違うではないですか、それを何か混同しているのではないのかなという気が、今、ふと気づいたのですけれども。

○姫野座長 ただ、そこまで立ち入ることもできませんので。

○吉永専門委員 というのは、なぜかという、結局、現代の血中濃度なり何なりを、とりあえず入れてみました。だけれども合いませんでしたでは、やはりつらくて、この回帰式の不確かさみたいな幅の中に入るか、入らないかだと思うのです。ですので、今、それを申し上げた次第です。

だから単純にセンターバリューとして回帰式に入れて、例えば、 $7 \mu\text{g}/\text{日}$ とかそのぐらいいになってしまうので、 $10 \mu\text{g}/\text{日}$ とかに比べると低いからunder estimateになってしまうというような結論にしてしまうのは、もしかするとフェアではなくて、もし、それをするのでしたら、95%信頼区間から外れるかどうかという議論にしないといけないのではないかなと思います。そこまでするかどうかというのは、多分、別の話かなと思います。

○姫野座長 ただ、先ほど松井先生からも発言がありましたように、このデータを単にファクトとして出して、結論で尿中カドミウム濃度からの外挿については、何も触れないというのも、確かにあまり評価書としてよくないかなという気もします。なので、Ikeda論文の評価というか、ここからある程度事実としてこういう当てはめをしてみると、こんな感じで、陰膳調査とマーケットバスケット調査の値が後から出てくるわけですが、その値と並べて、これは低い値になっているというぐらいの評価というか、事実の記載はしてもいいのかなと思います。

別にこの論文を批判するわけでも、この回帰式を批判するわけでもなく、淡々と当てはめてみたら、こんな数値でしたということは書いてもいいのかなと。ただし、確かに吉永先生がおっしゃるように、平均値だけではなく、回帰の直線部分だけではなく、ある程度の範囲を含めて書くということになるかと思えます。ただ、正直言ってBのグラフを見ますと、0.6とか0.7という数値を当てはめたときの下の側のばらつきは、物すごい低い値になる。上は、ぎりぎり $17 \mu\text{g}/\text{日}$ という数値に、ちょっと近いかなというレベルですね。その数値を、ただ示すということだけで、これは使わないだろうねというのは分かってもらえないのですかね。どうでしょう。

○吉永専門委員 すみません、最後のほうの先生がおっしゃっていることが、いまいち把握できていないのですけれども。

○姫野座長 ごめんなさい。何か価値判断を持ち込むのではなくて、先生がおっしゃるように、当てはめてみて、このぐらいの範囲の中に食事からの摂取量を、Ikeda論文が正しいか、正しくないかではなくて、この回帰式に当てはめると、こうなりましたという事実だけを書いて、それを陰膳調査やマーケットバスケット調査の値と比べてみて、低いという

ことを示すというぐらいはしてもいいのではないのかと。

○吉永専門委員 もちろん、それは全然あれです。だから、どこでやるのかということだと思います。

それで、例えば、79ページ辺りの「V. 国際機関の評価」の前ぐらいに、もう一つ何か項みたいなものを設けて、その時点では、血中濃度とか、陰膳とかの値が全部出そろっているわけですね、この評価書のあれからいうと、そこで、例えば、血中濃度、尿中濃度からの摂取量の推定みたいな項を1個設けて、そこに入れていただくというのが1つの案かなと、今、思いました。

もう一つは、Ikedaの論文に代入した場合、幾つが得られたと、その幾つが得られたというものの後ろに括弧をつけていただいて、その範囲として幾つから幾つの間というのをちゃんと書いていただいて、それに対して陰前とか、マーケットバスケットはこうであったと、別に価値判断をするかどうかは置いておいても、そういう推定の幅というのを示しておくという必要はあると思うのですけれども、意見になります。

○姫野座長 ありがとうございます。

つまり、吉永先生も、このセクションのどこかで何かコメントをするという場合に、Ikeda論文の紹介の場所ではなくて、尿中カドミウム濃度についての記述の最後のところに、もう一回そこから推定した値と、陰膳調査、マーケットバスケット方式の値との比較を最終的に入れておくということでしょうか。それで、必ず範囲も示すということになりますかね。

○吉永専門委員 はい、それがいいのではないかなと、個人的には思います。

○姫野座長 堤先生は、いかがでしょうか。

○堤専門委員 私は、正直言うと、食事からの摂取量のほうが、ずっと専門でやっていますので、こういった言い方が正しいかどうか分からないのですけれども、血中のカドミウム濃度とか、尿中のカドミウム濃度から、食事の摂取量を推定するというのは、かなり大胆というか、そういうふうには自分は映ってしまいます。

特に、信頼区間とかを見ると、かなり幅があるので、実際に推定された値の幅を見ると、同じように食事の摂取量についても言えるのかもしれないのですけれども、筆者が論文中で述べていることについて引用して記載するというのは譲れるのですけれども、なかなか現状、ほかのデータをこの回帰式に入れて推定してしまうというのは、自分だったら少しためらうような感じがいたします。

ちょっと答えになっていないのですけれども、以上になります。

○姫野座長 ワンコンパートメントモデルを使って、もっともらしく何か数値が出てくるのに比べて、回帰式にただ当てはめてみましたというのは、確かにプリミティブな感じはします。でも、ほかにないのではないのかという気がします。ばく露に関しては、やはり陰膳調査もマーケットバスケット調査も一長一短あるけれども、現状で手に入る限りのデータをかき集めて、今の日本人のカドミウム摂取量を無理して推定するとしたら、このぐらいですという、限られたデータから無理をしてでも、とにかく数値を出すという作業をしているわけです。尿中からの推定についても無理をしているということが伝わるような表現にすればいいのかなと思いました。

それと、尿中カドミウム濃度については、後半の用量反応関係のほうでは、近位尿細管障害との関連で、本当に適切なばく露指標なのかという議論をしています。結局は、TWIを求めるときには使いませんという結論に達したわけですが、それとは別の問題として、ばく露量を推定するには、日本の尿中カドミウム濃度のデータは、現状では使えないということにつながるのかなと思っています。

ほかの先生、よろしいでしょうか。なぜ、私がこんなにこだわっているかということ、結局、いろいろな国の機関が、みんな尿中カドミウム濃度を使って食事からのカドミウム摂取量はこうであり、それと影響評価との関係を議論してTWIを決めている。しかも、日本だけやっていない。そのときに、何らかの記載があるべきではないかと、そういうのが結構引っかかっています。たばこについても同じことだったのですけれども。

ほかの先生、よろしいですか。

今、たばこ関連と、Ikeda論文の回帰式からの推定について、この2点を中心に議論をしましたけれども、ばく露に関して、ほかに何か先生方お気づきの点とか、コメントとか。どうぞ。

○吉永専門委員 吉永ですけれども、74ページの表の4-5なのですけれども、Ikeda, 2011年を削除されているのですが、別にこれは削除しなくてもよかったのではないかなと思います。使っているデータは違いますし、本文のほうは2015年の論文を紹介されているのですが、別にだからといって、2011年の論文をこの表から削除する必要はないと思います。

○姫野座長 それは、事務局のほうもよろしいですかね。

2015年の論文の数値は入っていますね。では、これは復活させるということで、ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

○川村専門参考人 川村ですけれども、Ikeda先生の御労作の研究ですけれども、73ページの図ですかね、その前のページからだと思うのだけれども、このぐらいのばらつきといい

ますか、単項目でやっているだけなので、結構ばらつくのは当たり前だし、それから回帰式の信頼区間が狭過ぎるではないかという御批判があったのだけれども、信頼区間はデータのばらつきそのものではないですので、あくまでも最尤値がどのくらいぶれないかということを示す手法であるので、割として狭めなのですね。

個々のデータのばらつきを表すのが、量的なものについては標準偏差ですけれども、信頼区間というのは、標準誤差の2倍値ぐらいになるので、ある意味、ぐっと狭く表現されるものなのですね。

ですので、ここから外れるのは、むしろたくさんあるのは致し方ないことで、逆に言うと、正直に元の分布を示してくださっているのが覚悟していると思いますけれども、この辺りを飛ばして、本当に回帰式だけを、しかも数学モデルに載せて非常にきれいに整えてしまったのが、世の中にいっぱい回っていますから。大体推定式というのは、この予測モデルもそうなのですから、おおよそこんなものであって、これを絶対視しないようにする、我々データを使う者の中のリテラシーといいますかね、そういったもののレベルを上げる必要があるかと思います。

ただ、学問的にこれは間違っているわけではないと考えますし、それから、先ほど御発言があったように、データそのものが古いのは、むしろそういう時代でないと描けないものであったということで、それ自体が、データの質の低さを意味するものではないと思います。測定技術とか、そういうのによる限界があったらちょっと別ですけれども、回帰式を作成する部分については、特に古いデータだから差し障りがあるということはないと考えております。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

ある程度高い値もレンジに含んでいるので、回帰ができるということですか。

○川村専門参考人 今、低いところだと、ボール状になってしまって、線が描けないかもしれないので、本当は多様な情報を入れて、カドミウムの体内での吸収、代謝に影響を与える因子を入れて、より精度の高いものを入れていきたいのですけれども、多分、unknownのところが多分にあるので、シンプルなものとしては、こういう段階で整えると、そのぐらいの推定精度ですと。だから、あくまでも集団レベルで、大まかに捉えてどのくらいが見込まれるかということであって、これをもって、例えば、個人の値を推定するというのは、なかなか難しい話だと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

最近、疫学系の論文でも、非常に滑らかな曲線を出しているだけの論文が多いので、そういう意味では、この評価書の本文の中に、このばらついたままの生データを示した上で、

我々がそのことを紹介するというのは、ある意味ではいいのかなと、今のお話を聞いてちょっと思いました。

○川村専門参考人 おっしゃるとおりで、我々、サイエンティフィックな評価をするときに、どういう資料を使いましたよとか、どういうふうに論文を見ているよという姿勢を書くために、これが話のメインストリームではないと思うのですけれども、参考情報なり、附帯的なものとして中に含めておくこと自体は、僕はあってもいいのではないかと考えています。

○姫野座長 ありがとうございます。

ばく露に関して、先生方、ほかに何か御意見はございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、ここでちょっと休憩を入れたいと思います。5分ぐらいでよろしいですか。そうしたら、3時35分から再開したいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○姫野座長 それでは、次に、食品健康影響評価に移ります。引き続き、資料1をお手元に御準備ください。

最初に、事務局より簡単に御説明をお願いいたします。

○事務局 それでは、食品健康影響評価の項を御説明させていただきます。資料の88ページ目を御覧ください。

最初に、前回の専門調査会から変更した箇所について御説明いたします。

88ページ目、食品健康影響評価の冒頭の部分ですけれども、少し変更をいたしまして、我が国における疫学調査を御説明したところですが、それに加えて中国における健康障害の報告ですとか、北欧の研究、そういったことなども言及させていただいております。

また、28行目からは腎機能への影響のところですが、一部重症例に見られる糸球体濾過値の低下は、尿細管機能障害による二次的なものと考えられているというような追記のほかに、カドミウムによる健康影響を重篤なものからと言っていたところを、もう少し丁寧にして、イタイイタイ病や要観察者に見られるような重篤なものというふうに説明しております。

次に、89ページに行ってくださいまして「(2)骨への影響」のところですが、こちら少し変えているのですけれども、4行目からのところ「リン欠乏により骨形成が阻害される」の記載の部分です。重炭酸イオンの尿中への喪失による代謝性アシドーシスに対する

緩衝作用としての、骨からの「炭酸カルシウム」となっていますが、こちらの炭酸は、松井先生から先ほど御指摘をいただきましたので、削除をさせていただきます、カルシウムの放出が亢進し、骨の脱灰が進行するといったところを、こちらに反映させていただいております。

そのほか、11行目から始まる2段落目のところでも、少し表記ぶりを膨らませていただいておりますが、そこは、大きな変更はありません。

以上、腎臓と骨への記載が大きく変わったところですが、そこ以降は、大きくは変わっておりません。

これで、1と2のところは終わりました。先ほど「3. 日本におけるばく露状況」のところは、御審議いただきましたので、飛ばしまして「4. 耐容摂取量の設定」のほうに行きたいと思っております。104ページを御覧ください。

こちらの項目、全て書き換えまして、全反映しておりますので、かいつまんで御説明させていただきます。

2行目から始まる第1段落ですけれども、こちらで申し上げていることは、尿中カドミウムの閾値を求め、理論モデルを用いて食事中カドミウム摂取量を予測する方法などについて、信頼性が高いとは言えないと。実際、Amzalの報告では「ある一定の尿中カドミウム濃度を超えないための食事中カドミウム摂取量にはかなりの幅があることが示されている」と記載しております。

そして、12行目から始まる第2段落では、こちらは、ANSESの評価と、それに対する対応を御説明しております。ANSESでは、骨粗鬆症や骨折が増加する閾値を取って、カドミウム摂取量 $2.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週という値を出しましたがけれども、この値は、骨折率が世界で最も高いスウェーデンで行われた疫学調査が基になっているので、我が国に一般化することはできないとしております。

続きまして、21行目から始まる第3段落、尿中 β 2-MG排出量は、近位尿細管機能障害の早期指標として幅広く用いられているが、BMD法を用いて、尿中 β 2-MG排出量増加に伴う尿中カドミウム排出量の閾値を求めた報告は多いが、対象集団によってばらつきが多いと。

それで、非汚染地域住民のみを対象とした調査結果よりも、汚染地域住民や職業性ばく露を受けた集団での調査のBMDLのほうが低い傾向があった。したがって、採用すべき尿中カドミウム濃度の閾値を決定することは困難であったとしております。

31行目から、我が国での疫学調査の存在について御説明しております。

次のページに飛びまして、まず、Kuboらの研究なのですが、値だけ申し上げますと、 $9.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週が人の腎機能に悪影響を及ぼさない摂取量であるとしています。6行目から始まりますHoriguchiらは、 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週という値を出しているということを御紹介しております。

12行目からは、中国における新しい知見を紹介しているのですが、2つほどありますけれども、カドミウム摂取量が過小評価されている可能性が否定できないということ

ですとか、喫煙によるばく露が過小評価されている可能性があることなどから、採用するには至らなかったとしております。

以上のことを踏まえまして、21行目より「TWIとしては、 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週として設定することが妥当である」としてしております。

こちらで4は終わりました、その次の5として「まとめ及び今後の課題」につきまして、事務局のたたき台を作成しておりますので、こちらでも簡単に御説明をさせていただきます。107ページを御覧ください。

こちらは「(1)まとめ」と「(2)今後の課題」に分けて記載しております。

まず、まとめのところでは、最初のところ、カドミウム、特に日本では全国で鉱床とか廃鉱山が多く存在していたことから、我が国におけるカドミウムばく露は、他国に比べて高い傾向にあると紹介しております。

28行目からは、ばく露についてです。内容は、つい先ほど御議論いただいたとおりですので、変わりませんが、次の108ページ目の3行目に行きまして、我が国の食事からのカドミウム摂取量は、おおよそ $0.2\sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、 $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に相当するとしております。

同じく108ページ目の6行目からは、カドミウムばく露について影響を受けやすいところとして、腎臓の近位尿細管と挙げております。

その上で、日本は、ANSESなどで挙げているような骨密度、骨折率をエンドポイントとはしなかったとしております。

14行目から「今回のリスク評価においても、腎臓の近位尿細管への影響についての研究を対象とすることが適切であると考えた」としております。

結論として、23行目からありますとおり「疫学調査から、カドミウムの耐容週間摂取量を $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定した。導き出された数値は実測値であることから、実態を反映しており、生涯にわたってヒトの健康障害を予防することが可能であると考えられる」としてしております。

28行目のところからは、食事からの推定カドミウム摂取量とTWIを比べております。推定カドミウム摂取量は、TWIの約30%という低い値であった。したがって、一般的な日本人における食品からのカドミウム摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとしております。

「(2)今後の課題」の中では、今後、我が国における食事を含め複数の媒体からのカドミウムばく露の実態を継続して把握するためには、我が国においても、世界各国で既に行われているヒューマンバイオモニタリングを実施し、代表性のあるサンプルで血中、尿中カドミウム濃度の推移を注視していく必要があると考えられるといたしました。

事務局でのたたき台ですので、ぜひ御意見などを、今後いただければと思っております。説明は、以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

今回、1年間かけて調査したことの結論が書かれている部分になるかと思います。非常に大事なセクションですので、先生方の意見をぜひお願いしたいと思います。

有澤先生。

○有澤専門委員 先ほど、たばこによるばく露の話がありましたけれども、101ページの記載が、これで変わります。101ページなのですからけれども、中国の調査で、たばこの摂取量に0.1を掛けているという謎が、さっきの議論で解けてまして、要するに吸収率ではなくて、これを吸い込んでいるということなので、間違いではないということで、12行から17行までの記載は削除になります。

○姫野座長 ありがとうございます

有澤先生、実はその前の腎臓のところの40ページでも、Chenの論文に対して、喫煙のみ吸収率10%を乗じており、消化管からの吸収率を考慮していないという部分も変わるかなと思いますが、同じことですか。

○有澤専門委員 40ページですか。

○姫野座長 10%という数値について、やはり吸入する割合が10%であると考えたと、私は特にそごはないのではないかと考えるに至ったのですが、もし、先生が賛成していただけるのであれば、この辺の表現は、みんな削除かなと思います。

○有澤専門委員 そうですね、謎が解けました。

○姫野座長 そうすると、もう一点、過小評価されている可能性もあるのでという表現が、どこかに。

○有澤専門委員 105ページの17行ですね。そこも削除になります。

○姫野座長 はい、3か所になるかなと思います。

ほかに先生方、お気づきの点とか、どうぞ。

○川村専門参考人 川村です。

記載の仕方なのですが、BMD法に関することなのですが、ここでは、BMDL0.5しか書かれていないのですけれども、BMDLとかBMDHは、あくまでもBMDの最尤値に附随する数字ですので、基本的に、平均値プラスマイナス標準偏差とか、中央値プラスマイナスIQRというのと

同じような意味合いで使いますので、意味しているところは違いますが、あくまでも附帯的な数字なので、単独では書かれないほうがよいと思います。

ですから、BMDの最尤値に付してBMDL値を書くというのが望ましい。だから、括弧書きでも構わない。本来、そういうものです。

そこから先のどれを国のPODにするかということについては、今、評価技術のほうでも検討をずっとしているところなのですが、基本的にBMDLで、一番低い値を選ぶのではないやり方、BMDで一番低いを選んで、そのBMDL値を採用するというようなことを、それはまだ正式に決定しているわけではないのですが、1つ提案しています。

というのは、BMDLの低さというのは、研究の信頼度の裏返しであって、BMDとBMDLが開いているということは、nが少ないか、もしくは測定がばらついてしまって収束しにくいということの反映なものですから、研究のクオリティーと常に密接に関連するものになります。

そういう意味で、BMDLだけ見て一番低い値を選ぶということになると、質の低い研究、信頼性の低い研究を積極的に拾い上げるおそれもあるので、やはりBMDとBMDLを同じ目で見ると、その取扱いについて、最後、学術的な価値も評価して決めるべきですが、BMDLだけ書かれるのは、標準偏差の下限值だけ書いて平均値がないということと同じような、とても重要部分が抜けていると思ってしまうので、オリジナルの論文には、必ずBMD値も書いてあるはずですから、そこも併記していただいたほうが、しっくり行くのではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

先生の御指摘は、耐容摂取量の設定の104から105ページのところについてですね。最後のまとめの部分では、もうそういう表現はしていないで、耐容摂取量の設定のところという御意見でしょうか。

○川村専門参考人 そのとおりです。書き方がBMDL単独で出てきているので、BMD及びBMDLという併記する書き方が望ましいのではないかと考えております。

○姫野座長 有澤先生、この点は、いかがでしょうか。

○有澤専門委員 すみません、併記しているところと、併記していないところがあるので、どこのところを言っておられるのでしょうか。

○姫野座長 104から105ページのところかと思ったのですが。

○有澤専門委員 はい、修正いたします。

○姫野座長 BMD、BMDLに関しては、ほかの先生から何か御意見ございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 広瀬ですけれども、多分、値の信頼性を読むためには、並べてやったほうが、確かにいいとは思いますが、書く場所が、まとめのところまで持ち込むかどうかを、今、考えていたところです。前の部分で書くのだったら全然いいのですけれども、それを引用して下に持ってきたときには、どれを採用するかという意味では、そこまで要るかなとは、思ったというだけです。

○姫野座長 現状では、TWIの設定のところ、まとめに出ていないのは、それはそれでよいという意味でしょうか。

○広瀬専門参考人 私は、Chenらの上のところ、そのように記載されているのを受けているのだったら、単純に少し冗長かなと思ったのですが、もう議論した話だということという意味で、もし、前での議論のセットをそのまま引用してくるという形でもいいですけれども、そこがその結論であれば、すみません、ちょっとあやふやですが、例えば、Chenらの文献を説明したところに戻って、あまり数字を並べるのを繰り返すのはどうかなと思っただけです。記載上の問題です。もちろん、説明としてあったほうが分かりやすいというのであれば、すみません、中途半端な意見でした。

○姫野座長 今回議論している104ページからの耐容摂取量の設定に至るには、その前に用量反応関係の部分が、実はありまして、そこでは、BMDとBMDLの併記も結構あると思います。

それから、結局、97ページ、98ページに、BMD法の結果が表にまとめてあって、これは、尿を用いるか、98ページの食事を用いるかという判断材料として、有澤先生が出していただいたのだと、私は理解しているのですが、有澤先生、この表は、やはりここにあったほうがよろしいですかね。

○広瀬専門参考人 すみません、今のは、表の6-1ですか。

○姫野座長 表の6-1です。

○広瀬専門参考人 そこはBMDも載っていますし、BMDLも両方併記されていますので。

○有澤専門委員 基本的には、原著の結果の紹介のところは、BMDとBMDLを併記しているのですが、最後の結論のほうは、一応BMDLのほうを採用して決めているので、一応そこでは、

BMDLだけになっていると思います。

○姫野座長 そうですね、表の6-1の前後の部分では、大体BMD/BMDLとスラッシュで併記して用量反応関係について議論しています。104ページからの耐容摂取量の設定になったときに、一々BMD、BMDLという表現をやめているという、そういう印象なのですが、そこもあったほうがいいということでしょうか。

○川村専門参考人 先ほど言いましたように、BMDLは、単独で出す数字ではない性質のものなので、括弧で補足されるべき数値なのです。だから、そういう意味では両方セットで1つの指標と、Mean±SDというのと同じ、プラスマイナスSDだけを書かないのと一緒に、MeanがあってSDがあるわけだから、最尤値があって、その最尤値の確かさをLとHで示すわけなので、そういう意味では、附属する数字が単独で存在するという事は、論理的にはないという性質のものであると。

ただ、実際に食品安全委員会として、PODを決めるときは、安全を見込んで下限値を取るというのは政策論としてありますけれども、そうではなくて、数字の本質としては、BMDLが単独で存在するものではないという性質のものなので、私は両方、BMDの値、括弧してBMDLが幾つという書き方が論理的にはかなっていると思います。

ただ、あくまでも、それは数論的な話なので、ここで政策に導くための資料として、十分にそれが分かった上で、BMDLだけ書くという選択はあり得ると思います。

○姫野座長 分かりました。105ページの辺りを修正する場合に、事務局プラス有澤先生の御意見というのが大事になってくると思うのですが、今のお話で、大体了解していただけたでしょうか。

○有澤専門委員 おっしゃることは分かりました。

それで、今のところですが、BMDLの1.3gという総カドミウム摂取量から週間の摂取量の9.4というのを導き出しているのですが、そこにも1.7というBMDから計算されるのも併記したほうがいいということになりますかね。

○川村専門参考人 そうではなくて、あくまでもPODとしての値はBMDLから取るわけなので、PODを決めた後にTWIが決まるということだと思いますから、そこでPODをBMDLから取っているということで、それは、あくまでも観察結果ではなくて、我々が政策的に採用する値はこれですという意味なので、そこから先をTDIに結びつけるのは、BMDLから計算した値で構わないと思います。

○姫野座長 最終的に安全性を判断する最後の結論の部分では、BMDLに基づいて決めるこ

とがあっても、その直前のところで、テクニカルに両方を必ず併記しておいて、それで、したがって耐容摂取量はこの値とする、という表現であればよいということでしょうか。

○川村専門参考人 おっしゃるとおりです。あくまでも既存の研究をざっと縦覧して、その中で、この結果はこうでした、この結果はこうでしたというときは併記して、これらを見渡して、我々としては、この値をPODとして対応すると、そのときには、BMDLそのものか、それに基づいて算出された値、それを今度は国の規制値に転換するときには、そこから先は政策論の話なので、BMDの数字にはこだわらないで、TDIとして採択した値からは、一本で大丈夫だと思います。

そういう考え方を理解された上で、あとは、文章として流れていて、かつ、国民が理解できると、それで、リーズナブルであるということが分かれば、その後は、記載をサイエンスで縛るものではありませんので、そういう意味ですので、よろしく御理解のほど、お願いします。

○姫野座長 ありがとうございます。

○有澤専門委員 事務局と相談させていただいて、修正いたします。ありがとうございます。

○姫野座長 それ以外に何か、野原先生。

○野原専門委員 ちょっと読み方が分からないので、教えていただきたいところがあるのですが、100ページの一番上からなのですけれども、これは、堀口先生がされた研究で、Aの対象地区と汚染地区B、Cで、そのことを書かれているのですが、40から60歳代では地区の汚染の程度にかかわらず、尿中 β 2-MG濃度増加の有病率にほとんど差は見られなかった。一方、70歳代では、地区の汚染の程度が高くなるにしたがい、尿中 β 2-MG濃度増加の有病率が上昇し、最も高い地区、C地区では20%を超えていたと。

これは、B地区でも影響があるということを書かれているように見えるのですけれども、ここのところが、そういうことではないのだと思うのですが。

○姫野座長 今日、堀口先生は欠席なのですが。

○野原専門委員 はい、ここはどういうことなのか、それで結局、結論としては、B地区では、影響はないということで、 $7.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ というのが出てきていると思うのですが。

○有澤専門委員 これは、元の論文を見ると、B地区とA地区は70歳代でもほとんど差は

ありません。これは、線で切った場合ですね。それで300で切った場合は、順番に上がっているのです。そういうことですね。

○野原専門委員 ここにこういうふう書いてあると、その辺の原著に当たらないと、B地区でも汚染の程度が高くなるにつれて影響が出ているのかなということを、ちょっと誤解して読んでしまったのですけれども。

○有澤専門委員 もし300で切って考えると、多少は影響があるということだと思います。

○姫野座長 要するに、野原先生が読んだときに、そういうふうにも読めるという部分は、きちんと丁寧に書かれているべきではないかという御指摘だと思うのです。

○野原専門委員 そうです。これだと、ちょっと誤解してしまって、B地区でも影響があるように見えてしまうので、ちょっと私の読み方が違っているのかなと思ったのですけれども、やはり、少し誤解を招く表現かもしれないなと感じました。

○姫野座長 基本的には、そこの前後のところでは、大体1,000をカッティングポイントとして議論をしていると思います。このA、B、C地区の違いというのは、かなり重要なところなので、もう少し丁寧さが必要かなと、今、言われて思いました。

○有澤専門委員 幾何平均でいうと、順番に上がっていますね。

○姫野座長 有澤先生、つまり、結論が変わるようなデータではないということを確認しておきたいのですが。

○有澤専門委員 特に変わらないとは思うのですけれども。

○野原専門委員 恐らく結論は変わらないと思うのですけれども、ここがちょっと誤解を招いて、70歳以上は切り離して、B地区の70歳以上のことは、影響があるのだけれども、見ていないのかというのが、私は一瞬誤解をしそうになりましたので、少し御検討をいただけたらと思います。表現だけなのですけれども、基礎知識なく読んだときには、少し誤解を招きやすいかなとも思ったのです。

以上です。

○有澤専門委員 これはグレーゾーンで、影響が出るか、出ないかの境目だと思うのです。そうだと思います。ないとは言えないと思いますよ。

○野原専門委員 それですと、B地区は影響がないので、 $7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ ということを採用するという流れになっているかと思ったのですけれども、そういうことではないのでしょうか。

○有澤専門委員 この年齢の扱いというのは非常に難しく、例えば、久保先生の論文ですね、BMDLが 1.3g と出ていますね。これが60歳でここに達する週間摂取量とか、70歳で達する摂取量とかを計算していくと、やはり70歳では微妙なところですよ。7を下回るようなこともあり得るという、そういう計算だったと思います。ですから、これは、本当にぎりぎりのところなのです。

○野原専門委員 ありがとうございます。
研究の内容については、理解いたしました。

○有澤専門委員 はい。

○姫野座長 どうぞ。

○川村専門参考人 川村です。

今、気がついたことなのですから、99ページとか、100ページとか、その辺りに、「BMD0.5/BMDL0.5」という記載が何か所か出てくるのだけれども、これは「比」ではなくて、「BMD0.5及びBMDL0.5」のことを記載しているのです。

○有澤専門委員 そうです。

○川村専門参考人 だけれども、「BMDオーバーBMDL」という数値も出すものですから、この記載は、ちょっと誤解を招く、分数に見えてしまうのはよくないと思います。表記の仕方を少しだけ工夫していただませんか、それぞれという意味の生の値ということで、お願いします。

○姫野座長 分母と分子という意味で書いたのではないだろうけれども、そういう誤解を与えてしまうのではないかと。

○川村専門参考人 実際に、その比は計算するのですよ、「BMDL分のBMD」というのは、実際に計算するので、というか、コンピュータが吐き出してくる数字なので、それと誤解をしてしまうというか、少なくとも読めば分かるのだけれども、比ではないグラムが書いて

あったりするから、単位があるので、よく読めば誤解はしないのだけれども、表記の仕方としてどうかなということで、これは、ここに限らない話なので、事務局で合理的な表現を検討していただければと思います。

○有澤専門委員 先ほどの7 μ g/kg 体重/週の週間耐容摂取量の件なのですが、久保先生の1.3g という、総摂取量ですね、70歳でそこに達する週間摂取量を計算すると、6.7 μ g/kg 体重/週になります。

ですから、70歳というのは、非常にグレーゾーンなのですよ。

○姫野座長 非常に高齢の人をHoriguchi論文では初めて調べています。例えば、カドミウムばく露がなくても、高齢化そのものによる腎機能の低下というものと、カドミウムによる影響ということの、非常に難しい領域の話と感じています。しかも最近いろいろ言われているのは、高齢化すると、60歳を過ぎると、ネフロンの数が急激に減っていく、ネフロンは糸球体も近位尿細管も両方含んでいるわけですから、ネフロンごとごとっそり消えていくという高齢者の腎機能障害をどう扱うかというのは、昔から結構議論の対象ではあったと思います。今の野原先生が感じた疑問も、もっともな部分もあると思いますし、有澤先生は少しグレーな部分もあるということですが、この7 μ g/kg 体重/週でいいと言えるのですかみたいな誤解を与える表現が残っているのは、あまりよろしくないと思います。逆に、このような高齢化による影響というのは、我々実際にデータを持っていないので議論ができない部分もたくさんあるのではないかと思いますので、「今後の課題」の中で、問題点として示し、今後の課題であるということは、何らかの形で触れてもいいのかなと思いました。今後の課題案が一応出ていますが、最後に言おうと思っていたのですが、これは、本当にまだ簡略版なので、今後の課題は、もう少し議論をして書き足していくべきだろうと言おうと思っています。そこに少しつながるかなという気がしました。

どうでしょう。

脇先生、お願いします。

○脇委員 脇でございます。御議論ありがとうございます。

野原先生の御質問はもっともだと思います。100ページの2行目から続きますが、3行目に書いてある70歳代では、地区の汚染程度が高くなるにしたがい、有病率が上昇しと書いてあるから、B地区でも上昇しているということで、BとCの間でカットオフがあるのではなくて、Bも既に有病率の高い人たちになってしまうのではないかと読み取られてしまうから、PODを7コンマ何がしにするためには、ここに一言追加して書いたほうが誤解を招かないのではないかと御指摘かなと思いますので、3行目からの尿中 β 2-MG濃度増加の有病率が増加したが、B地区では有意ではなく、最も高いC地区では20%を超えていたというように、Bについて追記していただいたほうがよろしいのではないかと思います。

以上です。

○姫野座長 ありがとうございます。

今、手元に原著を持っていなかったのので、調べてそういうことだったら、それを追記したほうがいいのではないかと思っていたのですが、どうぞ。

○有澤専門委員 私、手元に持っていますけれども、カットオフレベルは1,000としると、AとBは、ほとんど同じです。ですから、表現としては、C地区のみ上昇していたという表現になるかと思います。

○姫野座長 ありがとうございます。

先ほど有澤先生が300の場合と、ちらっとおっしゃっていたのですが、この評価書の全体のトーンとしては、1,000をカットオフと設定するという前提で論理を進めていますので、そこをもう少し具体的に、A、B、C地区の差を説明するときにも、その数値をきちんと使って、有意差があるのか、ないのかということをも明記したほうが良いと、私も思いました。

ただ、先生がおっしゃる高齢化の問題というのは、それとは別の問題とってよろしいですか。

70代になっても、AとBで1,000でカットする限りは、差がないというのであれば、それはそれですっきりするかと思うのですが。

○有澤専門委員 はい。ただ、数字は、グラフしかないのので、有意差検定の結果とか、有病率の何パーセントとか、そういう具体的な数字はありません。

○姫野座長 論文自体に。

○有澤専門委員 はい。図が示されているだけです。

○姫野座長 分かりました。

堀口先生にも、原著のこともありますので、確認した上、ここはいずれにしろ少し追記をするということで対応したいと思います。

ほかに、どうぞ。

○広瀬専門参考人 広瀬ですけれども、今の観点の話も、B地区、A地区という話が前の段ではなくて、健康影響評価のところでも急に詳しくなっている感じがしていて、ばく露でHoriguchi先生の論文を評価したところに、こういうことは書いたほうがいいのではないで

すかね。

○姫野座長 もっと前の段階でということですか。

○広瀬専門参考人 そうです。論文の紹介はさらっとしていて、ここで詳しく考察、解説が、健康影響評価のところに来てしまっているの、ちょっと記載内容のウエートが逆ではと思った次第です。例えば、300のカットオフ値にした場合書いていないかもしれないのですけれども、カットオフ値を1,000にした場合とか。

○姫野座長 そうですね、用量反応関係と、最終的な耐容摂取量の設定のところ、極めて重要なデータになるものについての、最初の30ページ、40ページ辺りでの紹介があっさりし過ぎているのではないかということですね。

○広瀬専門参考人 はい。

○姫野座長 そこで、具体的な数値をきっちりと説明してあれば、逆にここでは。

○広瀬専門参考人 それは、簡単にして。

○姫野座長 簡単に書けるのではないかという御意見ですね。

○広瀬専門参考人 はい。

○姫野座長 おっしゃるとおりだと、私も思います。

ほかにどなたか、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉永専門委員 吉永ですけれども、教えていただきたいというか、確認になるのですが、姫野先生も前半のほうでおっしゃっていたみたいに、喫煙者の話というのがありましたね。つまり、喫煙によるカドミウムの摂取量みたいなことというのは、ここでは、もう触れないというか、食品健康影響評価だから、たばこを吸って入ってくるカドミウムのごとは、ここでは触れないという立場なのでしたか。

○姫野座長 心臓血管系の疫学調査では、喫煙の影響の中の何パーセントがカドミウムによるものかみたいな議論があり、非常にたくさんの論文が別添でも紹介されています。ただ、結局、カドミウムの影響はこうであるという結論を出すには至っていないということ

になっています。

ただ、腎臓と骨に対する影響について、喫煙に由来するカドミウムがどうかについて日本のデータに基づいて議論するときには、ほとんど触れていません。それも、私の中で引っかかっていたので、では、日本人の喫煙由来のカドミウムというのは、尿中、血中カドミウムレベルに一体どのぐらい影響を与えているのかというのを、どこかで出しておくべきだろうというのもあって、調べ直したという経緯もあります。

この評価書は、骨の影響もエンドポイントとせず、腎臓への影響をエンドポイントとして、TWIを決めることにしましたと言っているわけです。そこにエビデンスとして喫煙がこのぐらい寄与しているというのはなかった、そういう流れだと私は理解しています。

○吉永専門委員 つまり、7つというのは、あくまでも食べ物から入ってくるものに関してのTWIであって、それにつけ加わる喫煙者における、たばこからのカドミウムのことは、ここでは考慮を、つまり7に対して現状では、大体30%ぐらいまでしか摂取量はないと言っているわけですね。つまり、ばく露の部分に関して、それは陰膳なり何なりのデータから言っているわけだから、たばこ寄与は、そこにはもちろん入っていないわけで、ここで言っている7というのは、あくまでも食べ物から入ってくる摂取量としてのTWIが7だという立場なのでしょうか。

○姫野座長 どうぞ。

○有澤専門委員 この7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週というのは、久保先生の論文、それから、堀口先生の論文も、喫煙は全く考慮されていない、食事だけの摂取量になります。

ただ、これは両方女性ということで、ほとんど喫煙者は少ない。要するに、女性のほうが少ないばく露で影響が出ていますので、女性の結果に基づいて決めているということなのですが、女性では喫煙者が少ないので、それほど大きな影響はないだろうと。しかも、ある程度汚染のあるところであれば、喫煙の影響というのは、そんなに大きくないだろうということで考えている、そういうことだと思います。

○姫野座長 先ほど喫煙に由来する吸収量は1日に1ないし2 μg であるという数値がありました。吸収率がどういう意味を持つかというのは、難しいところがあるのですが、吸収率が50%ということだったら、逆に言うと、その倍ぐらい吸入しているということにもなるわけで、それは、確かに無視できる量ではないと言われたら否定するのは難しいです。ただ、これは私の感触なのですが、血中濃度は喫煙によって海外でも日本でも結構上がるのですが、もし、尿中カドミウム濃度が、腎臓中のカドミウム負荷量を反映していると考えたときには、どうやら日本でも世界のどの国のデータでも、喫煙によるカドミウム吸入によって尿中カドミウムが何倍にも上がるというデータは、ほとんど出ていないです。こ

のことも、ばく露のところ、尿中、血中カドミウム濃度を出したいと思った一つの理由でもあります。

どうぞ。

○吉永専門委員 要するに、ここで、たばこからの寄与は考慮しないとかということを表示する必要はない。

○姫野座長 それは、どうなのでしょうね。表明しておいたほうがいいのではないかといいことですか。

○吉永専門委員 つまり、喫煙者と非喫煙者で尿中濃度がどれだけ変わるとか、そういう話を前のほうでされることになるわけなので、そうすると、それについて触れないで終わってしまっているのかなという気が、ちょっとしたもので伺っている次第です。

○姫野座長 今ちょっと言いかけたのは、Uetani論文では、汚染地域では、ほぼ差がなくなってしまうとか、見えなくなってしまうということもあって、ある程度カドミウムの摂取量が高い人々では、喫煙による尿中カドミウムレベルの上昇というのが、ほとんど検出できなくなっているというのを、どう考えるかという問題もあります。ただ、吉永先生がおっしゃるのは、そういうデータがどうこうではなくて、そもそも論で、このカドミウムの評価で、喫煙由来のカドミウムをどう扱うかという考え方みたいなものを示す必要があるのではないですかという、そういうことですかね。

○吉永専門委員 はい、そのとおりです。

○姫野座長 例えば、たばこのカドミウムをはかっている研究者は鉛も一緒にはかかっていたりするのですが、他の食品健康影響評価で食品安全委員会として、喫煙の影響というのを扱う一般的な経験則みたいなものはあるのですか。

どうぞ。

○吉永専門委員 そもそもこの7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週の決め方自体が、喫煙によるカドミウムのばく露のことは考慮しないで決めているわけですね。

○姫野座長 そうですね、基づいている論文は、喫煙のことは触れていないと思います。

○吉永専門委員 ということは、そのことを何らかの形で表明しなくていいのだろうかという、つまり、結局、カドミウムのTDIなりTWIを決めたのではなくてということですね。

○姫野座長　そうですね、そういう意味では、代謝のところでは吸入によるカドミウムのADMEを全く書いていないということもすごく気になっていて、あくまで食事由来のカドミウムの代謝だけを書いているという評価書でもあるので、どうぞ。

○川村専門参考人　現実には、引用する論文は、食事由来か、たばこ由来かを区別せずに、尿中あるいは血中のカドミウム濃度をはかっている、だから経路によらず、実際に、主に腎臓がばく露されているものと、それから有害事象との関連を見るということですね。だから、喫煙かどうかを考慮しない。

ただ、循環器疾患を検討するときに、そのところにこだわったのは、循環器疾患においては、たばこの影響は、カドミウムは相対的に小さくて、たばこ以外の喫煙の要素が大き過ぎるので、例えばニコチンによる血管収縮であるとか、あるいは低酸素であるとか、そういったものの要素が大きいことが分かっているので、循環器疾患の検討に関しては、岩澤先生と一緒に検討して、非喫煙者での検討があるものしか採用できませんねということになったのですけれども、腎臓は、ニコチンそのものの影響であるとか、そのほかの有害物の影響であるとか、低酸素の影響であるとかというのが、はっきりしていないので、喫煙か、非喫煙か、食品かということとを区別せずに、総摂取量の結果としての尿中濃度、血中濃度で吟味されていると、私は理解しておりますが、評価に当たっては経路の違いは考慮していないということとを、どこかで記載するという御提案かなと理解しましたが。

○姫野座長　ありがとうございました。

○吉永専門委員　でも、堀口先生の論文というのは、FFQか何かで摂取量をばく露指標にして、疫学調査の結果を基にした $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週ですね。

○姫野座長　はい、そうです。

今の川村先生の御発言で、僕も何かすっきりしたのですけれども、要するに、この $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週という数値を我々が、尿中カドミウム濃度に基づいてあるいは血中カドミウム濃度に基づいて決めていたのであれば、そこには食事由来、喫煙由来の両方が加わっています、我々はTWIを出すときに、結局は食事からの摂取量に基づいて決めたわけです。ということは、そこには喫煙の要素は入っていませんと言っているのと裏表なわけです。食事からの摂取量を推定した調査に基づいて、このTWIを決めました。したがって喫煙と他のばく露要因については、ここでは考慮していないということとを、吉永先生がおっしゃるように、一言触れるのは、論理的にはそのとおりにかなと思いましたが。

何か事務局のほうでありますか。

○事務局 先ほど姫野先生から、食品安全委員会で喫煙に関して、ほかの評価でどうなっているかというところ、あと鉛に関してのみ、すみません、ちょっと確認したのですけれども、鉛の評価書の中で喫煙に関する記載というのは、例えば、大気からのばく露の中で、このような記載があります。一次報告では、鉛やたばこにも含まれているので、受動喫煙により、小児の血中鉛濃度が上昇することが複数の研究により示されているが、一次報告以降では取り上げるべき新たな知見は得られなかったという記載ですとか、あと、COPDとか、そちらのほうに喫煙の交絡とかが入ってくる、交絡でしたか、そういった記載があるのですけれども、そういった細かなところでの喫煙の影響は出てくるのですが、最後のまとめのところ、喫煙に関して、こういうふうに扱いますみたいな宣言などはされていません。

ただ、一応ちょっとノートをしておいていただきたいのが、今回、カドミウムは7 μ g/kg 体重/週という値が出ることになりそうですけれども、鉛の場合は、閾値が出せなかったので、そこら辺に触れる必要もなかったというような背景も、ちょっと考慮すべきかもしれません。鉛に関しては、以上です。

○姫野座長 そういう意味では、ノンスモーカーの血中、尿中カドミウムレベルが、諸外国に比べて日本では非常に高い。つまり、食事由来のカドミウムが、非常にコントリビューションが大きいという我々の国において影響評価するとき、食事からのカドミウムの摂取量に基づいて評価をしましたというのは、ある意味セットでつながる話なのかなと思いました。

ですから、吉永先生がおっしゃるように、何らかの形で、喫煙由来のカドミウムの影響ではなく、食事由来のカドミウム摂取量にのみ基づいて、今回の安全性評価を行ったと。ただし、日本人のカドミウムのばく露レベルというのは、食事由来のものが、諸外国に比べて非常に大きいので、それは、リーズナブルなのではないかと、私は思います。それをどこまで書くかという問題はありますが、今の議論を聞いていて、たばこのことを詳しくチェックしてよかったなど、個人的には思っています。

吉永先生、よろしいですか、触れたいと思います。

○吉永専門委員 お願いします。

○川村専門参考人 ばく露のほうは、食品のほうで評価するけれども、エンドポイントというか、アウトカムのほうは、食事以外の要素も入ったものを評価していることになってしまうのだけれども、日本人においては、やはり食事の占める割合が大きいので、それで十分合理的な値の設定ができると整理できるかなと思いました。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかに、結論に関わる非常に大事な議論になるので、何か言い残しのないように、先生方、ささいなことでもコメントをいただければと思います。

あと、私のほうから1点ちょっと気になっていたのが、108ページのまとめの最後のところです。これらの疫学調査から、カドミウムの耐容週間摂取量を $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週と設定したという文章の後なのですが「導き出された数値は実測値であることから、実態を反映しており、生涯にわたってヒトの健康障害を予防することが可能であると考えられる」と、この「実測値であることから」というのは、ちょっと大丈夫かなと思っていて、どうしたらいいのか、ちょっと思いつかなかったので、今日の会議に持ち越して、先生方の意見を、まず聞こうと思って、そのままにしてしまったのですが、どうでしょう、私はちょっと違和感があります。

どうぞ。

○有澤専門委員 この実測値と書いてあるのは、要するに、尿中カドミウムレベルからモデルを使って計算したような摂取量ではないという意味で、実測値と書いたのだらうと思いますけれども。

○姫野座長 そういう意味では、ちょっと言葉を足す必要があるのでは。

○有澤専門委員 ただ、あくまで、これは推定値ですね。

○姫野座長 実測値というのは、言葉として非常に重いと思うので、実測値だから大丈夫でしょうという結論はいかがなものかと、ちょっと思ったのです。

どうぞ。

○川村専門参考人 人における日常生活から得られた値ということですね。だから、ここで見えるのは、不確実係数は考慮しなくてもよいということですね。だから、このままの値をそのまま規制値に使えますよと。もちろん、厳密に言うと、測ったのは、ある一断面でしょうと、生活を反映しているとはいえ、生涯にわたって通算で測っているわけではないし、そういう意味での不確かさは残るのですけれども、これは、かなり現実問題として1点しか測れないのは、ほぼ宿命だし、それを考慮しても、これは実際にふだんの生活をしている人から得られたデータであって、しかも食品を評価しての話なので、この得られたTWIは、そのまま社会的な規制に用いることができるというようなニュアンスに私は理解しましたがけれども、予防できるかどうかというのは、ここで書く内容かなとは感じますけれども。

○姫野座長 つまり、農薬のように、人ではデータが得られないような化学物質について、

種差とか、いろいろなファクターを外挿して推定して、安全率を考えて決めた値ではなく、人の調査結果で得られた直接的な数値に基づいている部分が非常に大きいと、これは、そういう意味なわけですね。

○川村専門参考人 そう考えたほうが。

○姫野座長 それがちょっと僕には、最初、うまく伝わらなくて、ほかの物質の食品影響評価と並べてみると、カドミウムというのは確かにそうだなと、今、分かりました。

○川村専門参考人 そこが、このカドミウムの強さですね、しかも日本人がいいデータを提供できているという強さがあるので、要するに推定の確かさとか、現実には即したものであるということをもとめに入れておいて、予防できるかどうかというのは、これからの行政だったり、業者さんだったり、国民だつたりの努力によって達成されるべきものなので、ここで予防することが可能かどうかというのは、ちょっとなじまないような気もするのですけれども、このカドミウムの評価としての強みというのは、やはり人である、ふだんの生活レベルであると。

それから、バイオロジカルな裏づけもある程度得られているというようなことではないかなと思うので、そういった強み、ストロングポイントを並べて、この結果にしたいと。uncertainty factorは使わないというような結論になるのかしらと考えております。

○姫野座長 ありがとうございます。

ちょっとすっきりしました。ですので、ちょっと言葉が足りないかなというのと、予防は、むしろ逆に言い過ぎかなということもありますので、少し修正をする方向で考えたいと思います。

ほかにどなたか、何かありますでしょうか。

そうしたら、結論に関しては、これでよろしいでしょうか。

最後に今後の課題ですが、実は非常に簡単に書かれています。実は、事務局から、ここは座長が担当だと言われていて、まだできていないまま、今日、事務局の素案だけ出していただいたのです。ヒューマンバイオモニタリングに基づいた、豊富なデータに基づいて決めたわけではない、かなり苦しい部分がたくさんあったし、いろいろな意味でのモニタリングが必要だというのは、なぜ、そう考えたのかということも含めて、もう少し書き足したいと考えております。

それ以外に、先生方のほうから、何か課題として、これについては触れておいたほうがいいのかというようなことは、ありますでしょうか。

どうぞ。

○吉永専門委員 やはり、骨のこととかというのは、書いておいたほうがよくはないでしょうか、つまり、影響指標としての、とりあえず、現在では腎臓でいいということになりましたけれども、諸外国のことをいろいろ考えると、国内においての骨への影響に関する調査みたいなのが必要ということを書かなくていいでしょうか。

○姫野座長 骨をなぜエンドポイントとして使わないかというところで、時期尚早であるという書き方をしています。スウェーデンが、ちょっと特殊なのではないか、というだけでなく、日本のデータが、今判断をするのにあまりにも少ないということも書きました。ですので、それは触れていいかと思えます。

日本はイタイイタイ病というのを経験していて、あれは骨軟化症と骨粗鬆症の両方が起こっているという疾患です。その両者を検査値だけで区別するのは、なかなか難しいところもあるのかもしれないのですけれども、諸外国が骨に関して出しているデータは、ほとんどは骨密度で、骨密度は骨粗鬆症、骨軟化症どちらでも下がるので、何とも言えないのですが、骨軟化症と骨粗鬆症を厳密に区別して議論をしている論文は、海外では、あまりないような気がしています。ほぼ骨粗鬆症です。

スウェーデンのデータというのは、もともとが骨粗鬆症に関するコホート研究の中から出てきて、その中にカドミウムがどのぐらいコントリビュートしているのだろうという論文ですし、骨軟化症となると、リン、カルシウムについて影響を見なくてはいけない部分もありますし、ビタミンDの関与もあります。もっと骨代謝に関わるマーカーの、それこそヒューマンバイオモニタリングが非常に足りないというか、ない状態というのが結構影響しているかなと思えます。

あまり具体的なことは書けないと思うのですが、骨について国内のデータがまだまだ限られているので、もう少し情報収集が必要というぐらいのことは書いていいかなと思えます。ありがとうございます。

あと、今回、第2版にはないエコチルのデータが非常にたくさん出ています。エコチルだけでなく、海外でも出生児のサイズへの影響というのを結構気にしているところがあります。エコチル調査の結果がTWIにすぐに影響を及ぼすということにはなっていないのですが、これも、せっかくエコチルの調査が続行しているので、この点にも多少は触れたほうがいいのかな、どうしようかなと思っています。荻田先生、何か御意見はありますでしょうか。

というのは、第2版では、子供への影響はほとんどないと言い切ってしまっていて、第3版では、そうとも言えないけれども、結論を出すまでには至っていないというふうに少し変わったので、その点はどうですかね。

○荻田専門委員 中山先生のほうが、多分、御意見おありかと思うのですが、第2版と第3版との間に、急に大規模疫学調査による子供への影響の論文が多数出始めましたので、

第2版当時とは状況が違っていると思われます。影響がないという論文とともに、影響があるという論文も増えてきましたので、今後ますます報告が増えるのではないかと予想されます。その点について、どこかに少し触れるのもいいのかなと思ったりいたします。

今日は、中山先生がご欠席なので、御意見を伺っていただきたいと思うのですが。

○姫野座長 何か一言入れたほうがよさそうだったら、後で御相談の結果をお知らせくださるとありがたいです。

結局、日本で大規模コホート研究を使って、カドミウムが将来にわたってどういう影響を及ぼしているかという調査報告がほとんどありません。大規模コホートは、心臓血管系とか、がんとかあるのですが、それを活用してカドミウムの影響はどうだろうかというのは、非常に限られている。ここが、コホート研究で微量の環境化学物質の影響はこれだけあるというのをどんどん出してきているスウェーデンと、日本との違いになってきているのではないかと、この1年間、私は非常に強く感じました。それは今後の課題としては、ちょっと大き過ぎるのですけれども、やはりコホート研究で現在のばく露あるいは過去のばく露が、将来の日本人の健康状態にどういう影響を及ぼすかというのを継続的に調べていく必要があるのに、その情報が非常に少ないということは、言いたいと思っています。そういう情報がないのに、この評価をしなくてはいけないつらさというのを、1年間ずっと感じてきました。

ただ、上手に書かなければいけないかなと、ちょっと思っています。

○川村専門参考人 そういう点で、今のコホート研究というのは、血液とか尿の検体を、場合によっては同意を得て、髪の毛の検体も長期に保存して、後から分析することができるとも。それも全検体をはかるというのではなくて、ケースコホートスタディというような非常に合理的な発症率を見たかのごとく結果が得られるスタディデザインというのもよく使われるようになってきたので、これからの研究には、我々からはそういう提言をして、なかなか最初から有害物質に注目するというのは難しいので、後から思いついてもさかのぼれるような検体保存、その他の情報の保存ということを提言するというようなことはあってもいいのかなと思いました。

○姫野座長 ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。何かございますでしょうか。

よろしいようでしたら、机上配付資料になっておりますが、松井先生が非常に細かく評価書の文章をチェックしていただいて、用語の統一とか、幾つか全くそのとおりですという御指摘が多いので、ちょっと皆さんに共有して議論しておきたいと思っております。一つ目は、何度かここでも議論になったのですが、クレアチニン補正した尿中カドミウム濃度というのを、濃度と言うか排泄量と言うか、あるいは、一々クレアチニン補正カドミウム濃度と

という言い方をするかというのがありました。

それで、腎臓担当の先生方とお話をする、濃度でも排泄量でもどちらでもいいのではないかということでした。少なくとも評価書の中では、最初に出てきたところで、この評価書では、こういうふうに扱うというのをきちんと定義したほうがいいのではないのですかと、松井先生も指摘していただいています。全くそのとおりだと思いますので、最初に出てきたところで、クレアチニン補正値を尿中カドミウム濃度として扱うと書きます。

それで、クレアチニン補正をしていない生の値が出てきた場合には、そのことについて必ず触れるという、そういうスタンスでいいかなと思います。

松井先生、それでよろしいですか。

○松井専門委員 結構です。初めは、このクレアチニン補正をすべてに入れる話になっていましたけれども、これを入れ出すと、多くてとても大変なことが分かりましたので、一番初めに出てくるところで注釈に書いたらいいと思います。

あと、もう一点ですけれども、濃度のところにCr、クレアチニンの略称が出ていますけれども、これも説明なしに出ているので、一番初めの注釈のところに、尿中クレアチニン（Cr）濃度というふうに入れたら、Crはクレアチニンだねというのが分かると思いますので、このような注釈を入れていただけたらよろしいかと思います。

今、おっしゃいましたように、実際の濃度もありますから、補正していない濃度もあります。よく見たら、クレアチニン補正をしていないと書いてあったと思いますが、そのような書きぶりです特殊な例は示したら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。

それから、NAGのフルネームが、Nがイタリックではないですかというのは、それはそうだと思うのですが、*N*-アセチル-β-d-グルコサミニダーゼのdは小文字なのか大文字なのか、これは、薬学の先生、僕も薬学なのですが、あまり詳しくないので、旋光性と、アミノ酸のDとは、ちょっと違うという表記もあって、ネットで出てくるのは小文字も大文字も両方あるのですけれども、グルコサミンだから、Dは大文字でよろしいでしょうか、どうなのでしょう。

どちらの表記もあちこちに出てくるので、吉成先生、詳しいですか、いきなり振られても困ってしまいますか。

○吉成専門委員 これは、グルコサミンなので大文字で少し小さく書くDではないですか、私、ちょっと調べます。

○姫野座長 では、今、結論は出せなくてもいいと思いますので、何か情報があったらお

願います。

それから、バイオアベイラビリティは、統一したほうがいいでしょうということで、そのとおりだと思います。

あと一点、クレアチニンクリアランスについて触れているのは、カドミウムの作用として焦点がぼけてしまうかもという御意見をいただいているのですが、これは、今日の修正点の説明でもありましたように、重症例では糸球体ろ過率も変化することがあるという記載がありますので、これはこれで事実として書くのは、問題ないのかなと思いましたが、松井先生、よろしいでしょうか。

○松井専門委員 ちょっとそこを見ていただきたいのですけれども、どこでしたか。

○姫野座長 31ページの28行目。

○松井専門委員 31ページの28行目から、よろしいでしょうか。「その結果、尿中 β 2-MG濃度の増加、クレアチニンクリアランスの低下が観察され、近位尿細管機能異常の悪化が観察されている」という書きぶりなのですが、クレアチニンクリアランスの低下というのは、糸球体の異常なので、ここにこの言葉を入れるのは問題かも。

○姫野座長 そういう意味ですか。

○松井専門委員 そういことです。この現象があることは存じていますけれども。

○姫野座長 無理に書かなくてもいいではないですかと。

○松井専門委員 そうです。かえってこれを入れるとぼやけてしまうと、私は感じました。

○姫野座長 では、これについても、腎臓、骨の担当の先生と確認して対応したいと思います。ありがとうございました。

それでは、もし、ほかに審議するべきことがなければ。

○松井専門委員 よろしいですか、松井ですけれども。

○姫野座長 松井先生。

○松井専門委員 もう一度先ほどのBMDのところの97ページを御覧になってください。

97ページ、表6-1です。その「その他の情報」というところがありますね。例えば、中国でのデータであったらAICとPが0.30と書いてありますね。このPというのは、適合性検定ですね。

○姫野座長 有澤先生、いかがですか。

○有澤専門委員 そうなります。ですから、Pが0.05より大きい場合に、一応適合性がいいでしょうという判断だと思います。

○松井専門委員 そこで、次に98ページの、やはり中国のところで「P for goodness of fit」と書いてあるのですが、これは、前の同じPだと思うのですが、違いますでしょうか。

○有澤専門委員 同じだと思うのですが、これは原著に従って書いております。

○松井専門委員 そうですか、Pが適合性検定だというのが分かるのであれば、そういうような記述をしていただいたほうが、この表のPの意味が分かると思いますので、御検討ください。よろしくお願いします。

○有澤専門委員 はい、分かりました。

○姫野座長 では、有澤先生、チェックをしていただいて、Pを脚注に入れるのがいいかなと思います。

○有澤専門委員 はい。ただ、論文の中に、このPが何を表すのか書いていない論文もたくさんありますので、勝手に判断することができない場合もあります。

○川村専門参考人 皆さんが分かって使っていらっしゃるかどうか、研究者もここは本職ではないかもしれないので、習慣的に前例を見て使われている可能性が、聞けば確認はされるでしょうけれども、P値は普遍的なプロバビリティ、一般の意味なので、何に対するP値なのかというのは、本来はもちろんつけるべきものなのですが、原典を当たっても記載がないということは起こるかもしれませんね。分かる範囲、皆さんがそろっていればあれだし、はっきりしないのは、本当は書いては駄目なのでしょうけれどもね。

○姫野座長 この表の6-1を使う意義を考えたときに、Pというのは、やはり入れておいたほうがよろしいのでしょうか。

○川村専門参考人　そうですね、逸脱があるかどうか、要するに仮想した用量反応曲線に対して、そこからの有意な逸脱があるかどうかを見ているわけです。だから、P値が大きいということは、明らかな逸脱はありませんということで適合していると解釈するわけですが、つけるのは普通なので、そういう意味では、1つの正当性を示す指標ではあるのですけれども、P値が0.1以上でも、0.90から0.11までたくさんありますし、それに頼っているわけでは決してないわけですが、表記するのが、比較的普通であると思います。

○姫野座長　そうすると、現状では、ただPを出す論文と「P for goodness of fit」と書いてあるのと併記するのは、もう仕方がないのですかね。

○川村専門参考人　適合度なので「P for goodness of fit」を書くのが普通ですから、文脈が間違っていなければ、Pは適合度の検定の結果であるということになります。ただ、適合度の検定も一通りというわけではないので、本当は何による適合度とか、仮想したモデルは何ですかとか、そういうのが要ると思いますけれども、それを言い出すと、本当に数理の話になっていってしまうので、参考情報程度ですから、一般に、本当は適合度検定Pなのです。

○姫野座長　私みたいにBMD法に詳しくない人間が見ると、Pは、普通に有意差のPとこんがらかって、この数字が大きいというのは、これは有意差がないという意味かなと、勝手に思ったりするので。

○川村専門参考人　それは、全く反対で。

○姫野座長　数字が大きいほうが良いということですね。

○川村専門参考人　そうです。小さいと仮想したモデルから逸脱していますということですから、逆に採用できないわけです、そのモデルが間違っていますよということ。

だから、大きいほうを許すというのは、明らかに間違いとは言えないから許容しますという意味のPなのです。それは、そうしか攻めようがないから、そうしているだけなので、これで合理性を説明し得る指標になるものではありません。

○姫野座長　そういう意味で、脚注に何か一言あったほうが良いと思いました。ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。

それでは、どうもありがとうございました。議事（1）について終了しました。

議事（２）について、事務局から何かありますでしょうか。

○猪熊課長補佐 次回の「汚染物質等専門調査会」は、来月の３月16日午後を予定しております。今回、食品健康影響評価の「５．まとめ及び今後の後の課題」についてもご審議いただきましたので、できれば、この３月16日を最後のカドミウムの審議としたいと考えております。

以上です。

○姫野座長 今回、もう終わってしまえば、それはそれでよかったのですが、やはり、もう一回必要だと、多少宿題が残ったかなと思います。ただ、次回の３月16日で本当に終了したいと、「てにをは」等の修正は何かあるかもしれませんが、一応案として、参加した委員の先生方の同意が得られた評価書を完成したいと思います。

それでは、以上で第10回「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。