# 汚染物質評価書 カドミウム (第2版) 以降の主な知見

汚染物質評価書カドミウム (第2版) 以降の主な知見として収集した国際機関等の評価及び文献の概要は以下のとおり。文献の収集方法は別紙に記載した。

### 1. 国際機関等の評価

(1)WHO: World Health Organization 飲料水水質ガイドライン第4版(2011) ※第2版では第3版(2004)が引用されている

JECFA の PTWI 撤回及び暫定耐容月間摂取量 (PTMI)  $25 \,\mu g/kg$  体重/月 設定に影響を受けず、第  $3 \, \text{版と同様に} \underline{ ガイドライン値を 0.003 mg/L}$  に設定した。

(2)JECFA: The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 第 73 回(2011)

※第2版では2003年までの評価が引用されている。

尿中カドミウム排泄量と尿中 $\beta$  2-MG 排泄量との用量-反応関係を評価するため、EFSA(2009)と同じ 35 報の疫学研究のメタアナリシスを実施した。

50 歳以上の集団における尿中 $\beta$  2-MG とカドミウム濃度から、biexponential モデルを用いて、尿中 $\beta$  2-MG 排泄量が急激に増加する尿中カドミウム濃度 5.24  $\mu$ g/g Cr (5-95 パーセンタイル値: 4.94-5.57) を算出した。

尿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非喫煙スウェーデン人女性のワンコンパートメントモデルを適用し、尿中カドミウム濃度  $5.24\,\mu\text{g/g}\,\text{Cr}$  (5~95 パーセンタイル値: $4.94\sim5.57\,\mu\text{g/g}\,\text{Cr}$ ) に対応するカドミウム摂取量  $1.2\,\mu\text{g/kg}$  体重/日( $5\sim95\,$ パーセンタイル値: $0.8\sim1.8\,\mu\text{g/kg}$  体重/日)( $36\,\mu\text{g/kg}$  体重/月( $5\sim95\,$ パーセンタイル値: $24\sim54\,\mu\text{g/kg}$  体重/月))を算出した。

カドミウムの半減期が長いため、耐容摂取量は少なくとも 1 か月を超える期間で評価するのが適当とし、 従来の PTWI を取り下げ PTMI として 25  $\mu g/kg$  体重/月が設定された。

(3)IARC: International Agency for Research on Cancer (2012) ※第2版では1993年が引用されている(第2版より Group 変更なし) カドミウム及びカドミウム化合物: Group 1 (carcinogenic to humans)

(4) ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012)

ATSDR は、尿中カドミウム濃度と低分子蛋白尿との用量反応関係が明確な7報(1990~2006年公表)のメタアナリシスを行い、低分子蛋白尿の過剰リスク 10%となる尿中カドミウム濃度(urinary cadmium dose(UCD))を $1.34~\mu g/g$  Cr、UCDL $_{10}$ を $0.5~\mu g/g$  Cr と算出した。この値に PBPK モデルを適用し、55~歳時の食事からのカドミウム摂取量の UCD $_{10}$  及び UCDL $_{10}$  をそれぞれ男性で2.24~及び $0.70~\mu g/kg$  体重/日、女性で0.97~及び $0.33~\mu g/kg$  体重/日と算出した。女性の UCDL $_{10}$ 0.33 $\mu g/kg$  体重/日に不確実係数(個体差3)を適用し、1~歳以上の慢性経口ばく露の最小リスクレベル(minimal risk level(MRL))を $0.1~\mu g/kg$  体重/日とした。

(5) RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2015)

RIVM は、オランダにおける  $2\sim69$  歳を対象としたカドミウムのばく露量を推定した。

Medium bound scenario<sup>1)</sup> (MB) で推定した  $2\sim6$  歳の子どものばく露量の中央値は  $0.50~\mu g/kg$  体重/日、 $95~\ell$ ペーセンタイル値は  $0.73~\mu g/kg$  体重/日、 $7\sim69$  歳のばく露量の中央値は  $0.26~\mu g/kg$  体重/日、 $95~\ell$ ペーセンタイル値は  $0.50~\mu g/kg$  体重/日であった。EFSA(2009)で設定された TWI  $2.5~\mu g/kg$  体重/週に相当する TDI  $0.357~\mu g/kg$  体重/日と比較すると、ばく露量の中央値は  $10~\kappa$ まで TDI を超過しており、 $95~\ell$ ペーセンタイル値では約  $20~\kappa$ まで 超過していた。しかし、食事からのばく露によるカドミウムの腎毒性は長期間ばく露されることによって起こると考えられ、全体のカドミウムばく露量は  $0.25~\mu g/kg$  体重/日と低かったことから、食事からの長期ばく露による腎毒性のリスクは無視できると考えられた。

(6) ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2017)

ANSES は、EFSA(2009)や JECFA(2010)が報告したのちに公表された文献(2011~2017 年公表)の 30 報をレビューし、key study として VTR(Valeur Toxicologique de Référence: Toxicological Reference Value)を算出した。

スウェーデンの  $56\sim69$  歳の女性 2,688 名を対象とした研究 (Engström et al. 2011、2012) においてカドミウムばく露と骨密度の低下 (骨粗しょう 症又は骨折のリスク増加を引き起こす可能性がある) に関連がみられたこと、

2

<sup>1)</sup> サンプルのカドミウム濃度測定値が検出限界/定量下限以下であった場合に値を 0 とした場合 (lower bound scenario (LB))、それぞれの検出限界/定量下限値の 1/2 とした場合 (medium bound scenario (MB))、それぞれの検出限界/定量下限値とした場合 (upper bound scenario (UB)) でそれぞればく露量を算出している。

69 歳以上の男性を対象とした研究(Wallin et al. 2016)においても同様の関連がみられたことから、骨への影響を critical effect とした。尿中カドミウム濃度  $0.50~\mu g/g$  クレアチニン以上で骨粗しょう症リスクのオッズ比が上昇したことから、尿中カドミウム濃度  $0.50~\mu g/g$  クレアチニンを critical dose とし、Kjellström and Nordberg 1978 の PBPK モデルを用いて、VTR を  $0.35~\mu g$  Cd/kg 体重/日とした。

# (7)BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung (2018)

BfR は、乳児及び幼児用食品中のカドミウムの基準値に関する意見書を公表し、0.5~3歳に対する乳児及び幼児用食品中("powdered milk formula" "ready-to-eat milk" "cereal-based foods in powder form" "ready-to-eat cereal-based foods") のカドミウムが健康影響を及ぼすことはないとした。

# (8) Health Canada (2019)

Health Canada は、JECFA(2011)の評価で導出された PTMI 25 μg/kg 体重/月に相当する TDI 0.8 μg/kg 体重/日に、体重 70 kg、飲料水の寄与率 20%、1 日の成人の摂水量 1.5 L を適用し、飲料水の最大許容濃度 (maximum acceptable concentration (MAC))を 1986 年から update し、0.005 mg/L と設定した。

### (9) FSANZ: Food Standards Australia New Zealand (2019)

FSANZ は、オーストラリアにおけるカドミウムのばく露量を推定した。 2 歳以上のばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、Lower bound (nd=0) の推定で  $2.0\sim5.5^2$ 及び  $3.7\sim9.9$  µg/kg 体重/月、Upper bound (nd=LOR (Limit of Reporting)) の推定で  $5.8\sim14$  及び  $8.8\sim20$  µg/kg 体重/月であった。 9 か月の乳児のばく露量の平均値及び 90 パーセンタイル値は、Lower bound の推定で 2.8 及び 5.7 µg/kg 体重/月、Upper bound の推定で 16 及び 33 µg/kg 体重/月であった。 JECFA (2011) で設定された PTMI 25 µg/kg 体重/月と比較すると、 9 か月の乳児の Upper bound で推定したばく露量が PTMI を僅かに超過していた。しかし、ヒト疫学におけるカドミウムの腎臓への影響は長期間の蓄積が関連していることが考えられることから、乳児における僅かな、かつ短期間の PTMI の超過は公衆衛生上の懸念とはならないとした。

 $<sup>^2</sup>$  ばく露量の推定は  $2{\sim}5$  歳、 $6{\sim}12$  歳、 $13{\sim}18$  歳、19 歳以上に分けて行われており、それぞれの値の最小値と最大値の幅を記載している。

### 2. 文献(レビュー文献を除く)

2018年に食品安全確保総合調査事業(以下「調査事業」という。)として、 文献等の収集整理を行った。本調査では、商用データベース等で収集した文献 から調査の目的から大きく外れるものを一次スクリーニングで除外している。 その後、検討会でカドミウムのリスク評価を実施する際に必要となる知見を 鑑み、重要な文献を選定するにあたり重視すべき項目3を定め、検討委員によ る文献選別を行っている(別紙、参考資料3-1、3-2参照)。

調査事業以降の追加調査による文献収集方法も同様に一次スクリーニングを行い、重要な文献を選定するにあたり重視すべき項目に該当する文献をリストアップした(別紙、参考資料 3-1 参照)。

調査事業及びその後の追加調査により収取した文献数のうち、確認対象としたものは以下のとおりである。

項目	全体	a. 調査事業	b. 追加調査
(1) ばく露	10	10	_
国内でのオーナメントやステンレス製品からの 溶出試験	2	2	_
国内でのトータルダイエットスタディ結果(福 井県、沖縄県)	2	2	_
国内での尿中、血中、髪中カドミウム濃度	2	2	_
国外での器具・容器包装からの溶出試験	4	4	_
(2)体内動態	8	8	_
	8	8	_
(3)動物実験	56	38	18
腎臟(糸球体膨張、尿細管壊死、等)	4	2	2
骨(骨密度低下、破骨細胞増加、等)	10	8	2
呼吸器 (肺の炎症、等)	2	_	2
心血管(動脈プラーク、血管損傷、等)	4	3	1
神経(学習記憶低下、行動異常なし、等)	4	2	2
内分泌(甲状腺への影響)	1	1	_
生殖(精子運動能低下、性周期障害、等)	13	9	4
その他 (肝臓、腸、胃、等への影響)	18	13	5
(4) 疫学	91	25	66
腎臓 (β2-MG増加、eGFR低下、等) ※うち1報では骨についても観察	11	5	6

<sup>3</sup> 調査事業において、カドミウムのリスク評価を実施する際に必要となる知見を鑑み、重要な文献を選定するにあたり重視すべき点として、検討会で了承された項目。

4

骨(骨密度低下、骨折リスク上昇、等) ※うち1報では死亡率についても観察	10	_	10
がん (膵臓がん、前立腺がん、乳がん、等)	13	3	10
呼吸器 (肺機能低下、鼻ポリープ、等)	3	1	2
心血管(末梢動脈疾患、高血圧、等) ※うち2報では死亡率についても観察	15	2	13
生命予後(がん、心血管疾患、等による死亡) ※うち1報では腎臓、高血圧についても観察	9	_	9
神経 (聴力低下、等)	6	1	5
内分泌 (糖尿病)	3	1	2
生殖(早産、胎児の成長抑制、等)	13	7	6
その他(肝臓への影響、酸化ストレス、等) ※うち1報では死亡率についても観察	8	5	3
合計	165	81	84

# 文献確認のご担当(案)

項目	ご担当		
疫学	腎臓・骨	有澤孝吉先生、堀口兵剛先生	
	がん・生命予後	祖父江友孝先生、広瀬明彦先生	
	呼吸器・心血管・神経・内分泌	岩澤聡子先生、川村孝先生	
	生殖・その他	苅田香苗先生、中山祥嗣先生	
動物実験	腎臓・骨・呼吸器・心血管・神経・	<b>姫野誠一郎先生、渋谷淳先生</b>	
	内分泌		
	生殖・その他	香川聡子先生、野原恵子先生	
体内動態	松井徹先生、吉成浩一先生		
ばく露	堤智昭先生、吉永淳先生		

# 3. レビュー文献の概要

- 2. において対象外文献とされた文献のうち、レビュー文献の数は以下のとおり。
- (1) ばく露/一般情報:13報
- (2) 影響に関するもの:23報
- (3) メタアナリシス:1報

# 確認対象文献選定のフロー図

調査事業 (2010.1.1-2018.9.5)

# ステップ 1

- ・商用データベース等による検索
- ・国際機関等の報告書を検索

648件をリストアップ

#### ステップ2

・一次スクリーニングの方針(参 照:参考資料3)に従い文献をス クリーニング

335件をリストアップ

### ステップ3

・「重要な文献を選定するにあた り重視すべき点として、検討会で 了承された」視点に基づき検討委 員による概要作成文献の選択 追加調査(2018.9.6-2021.4.1)

# ステップ1

- ・商用データベース等による検索
- ・国際機関等の報告書を検索

453件をリストアップ



#### ステップ2

・一次スクリーニングの方針(参 照:参考資料 3 )に従い文献をス クリーニング

287件をリストアップ



#### ステップ3

- ・調査事業に合わせ同様の視点で 文献を選別
- ・その他2018年以前の文献につい ても適宜追加

81件をリストアップ

84件をリストアップ

確認対象文献 165件

先生方による文献選定を実施 選定の視点(案) は資料3-2 (別紙2)