

食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会

生殖発生毒性等に関するワーキンググループ

第2回会合議事録

1. 日時 平成20年10月23日(木) 10:00～11:40

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) ビスフェノールA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)

山添座長、渋谷専門委員、遠山専門委員、那須専門委員、納屋専門委員

(専門参考人)

青山専門参考人、岸専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、平原評価専門官

5. 配布資料

資料1 生殖発生毒性等ワーキンググループにおける評価の進め方

資料2-1 ビスフェノールA (BPA) の生殖発生毒性、発達毒性、神経毒性における評価の基準(案)

資料2-2 基準(案)に関する意見

資料2-3 基準(案)に基づいた文献評価例

- 資料3 ビスフェノールAの評価書骨子（案）
- 資料4 食品健康影響評価に係る補足資料に関する厚生労働省からの回答
- 参考資料1 ビスフェノールAの生殖発生・発達・神経毒性知見
- 参考資料2 各国におけるビスフェノールAの評価コメント

6. 議事内容

○山添座長 それでは、時間になりましたので、ただいまより第2回の「生殖発生毒性等に関わるワーキンググループ」の会合を開催したいと思います。

本日は、ワーキンググループメンバー11名中7名の方に御出席をいただいております。また、食品安全委員会からは、見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員に御出席をいただいております。お忙しいところありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。今回の議事は「ビスフェノールAの食品健康影響評価について」となっております。まずは事務局の方から、配付資料の確認をお願いできますでしょうか。

○平原評価専門官 それでは、配付資料の確認を行います。配付資料を御覧ください。まず、議事次第、座席表、ワーキンググループの委員名簿。

資料1 「生殖発生毒性等ワーキンググループにおける評価の進め方」。

資料2-1 「ビスフェノールA（BPA）の生殖発生毒性、発達毒性、神経毒性における評価の基準（案）」。

資料2-2 「基準（案）に関する意見」。

資料2-3 「評価（案）に基づいた文献評価例」。

資料3 「ビスフェノールAの評価書骨子（案）」。

資料4 「食品健康影響評価に係る補足資料に関する厚生労働省からの回答」。

参考資料が2つございまして、参考資料1「ビスフェノールAの生殖発生・発達・神経毒性知見」。

横紙で、参考資料2「各国におけるビスフェノールAの評価コメント」となっております。

作業用の資料として、机の上にファイルを置いております。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございます。資料に不足がございましたら、お申し出ください。よろしいですか。

それでは、早速、議事（1）のビスフェノールAの食品健康影響評価に入ります。前回、第1回のワーキンググループにおきまして、このワーキンググループにおける基本的な評価の進め方の方

針を定めました。現在はそれに沿いまして、既に一部の作業を進めていただいております。

まずは評価の方針と作業の内容について、どういうふうに行われているかを事務局の方から説明いただけますでしょうか。

○平原評価専門官 では、資料1を御覧ください。前回の審議の中で、ワーキンググループにおける評価の進め方が決められました。大きく2つございまして、そのうちの1番ですけれども、生殖発生毒性等の知見を毒性分類ごとに整理をするということになっております。

もう一つ、2番の方は、厚生労働省における研究報告内容の確認という2つの方向で進めております。

1番ですけれども、この毒性分類を整理するに当たって、まず評価の基準（試験結果の重み付け）について作成して、その試験結果の重み付けを踏まえた上でレビューを実施する。

海外におけるレビュー内容をレビューする際には参考にしましょうということで、作業分担を前回決めさせていただきまして、ここに書いておりますとおり、試験結果の重み付けの項立てにつきましましては、青山専門参考人。生殖発生毒性につきましましては、FDAについて青山専門参考人。EFSAについて堤専門参考人。Health Canadaについては那須専門委員。NTPについては納屋専門委員をお願いしているところです。

発達毒性につきましましては、井口専門委員と長尾専門委員をお願いしているところです。

神経毒性については、岸専門参考人と遠山専門委員をお願いしているところでございます。

「2. 厚生労働省における研究内容の確認」につきましましては、前回ございましたとおり、極めて低用量において性周期の異常が報告されています厚生労働省の報告内容について、1. の試験結果の重み付けを踏まえて、データを確認していきましょうということで、審議が始められまして、現在、審議を行うに当たっての補足資料を厚生労働省の方に依頼しているという状況でございます。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。今、評価の方針と現在進めている作業の内容について、説明をいただきました。今後の進め方になるんですが、前提として、1つは確認なんですが、資料3を見ていただいた方がいいかもしれませんが、最終的な形としては、ビスフェノールAの評価書を作成するというので、その中でワーキンググループが現時点で行っていますのは「Ⅲ. 国際機関等での評価」のところ、最近、海外のところで行われました試験を中心に、問題となるであろう内分泌生殖性に関する毒性についての、最近の知見をまず拾い出すということも含めて、ここでワーキンググループでレビューをする。その内容を確認して、最終的にはこの資料3にあるような評価書の方に盛り込むための作業をしているということだろうと思います。

そのために、この生殖発生毒性等のワーキンググループの中で、更に先ほど御説明のありました

ように、生殖発生毒性、発達毒性、神経毒性につきまして、個々の専門の先生方にレビューをお願いしているということになるかと思えます。

前回のときに、レビューをするに当たっても、評価の基準というものを個々の研究者それぞれが別個にやっていると、最終的なフォーマットに混乱を生ずる可能性もあるということで、評価の基準というものをきちっとしたいということがございます。そこで、レビューをしながら実際には試験結果の重み付け、留意点についてきちっとしたものを出していこうということになったわけであります。

今後、そのレビューの際の評価の基準に従って整理をする。レビューの具体的な方法についても、今日少し議論をする必要があるかとも思えます。事務局の方で、現在その評価の基準について作成されたものについて、もう少し詳しい説明をお願いできればと思います。

○平原評価専門官 資料2-1を御覧ください。青山先生を中心に、評価を行う際の基準についての案ということで、項立てを挙げさせていただいております。このところを詳細に紹介させていただきます。

まず分類として、研究の体制ということで、ガイドライン準拠の有無ということを挙げられています。これにつきましては、信頼できるガイドラインに準拠していれば、調べた指標の科学的妥当性等に関する信頼性は高いと思われる。ただし、ガイドラインへの準拠を要求するものではないということで、挙げています。

次にGLP準拠の有無ということで、信頼できるGLPに準拠していれば、データの採取や取扱いについて、一定の信頼を与えることができる。ただし、データの質や研究の科学的価値を保証するものではない。

研究者・技術者研究実施能力は、動物の取扱い、実験で得られるデータの精度、結果の解釈等について、十分な知識と経験を有する研究機関からの報告であれば、信頼性が高いと推測されるという観点から書かれております。

実験の規模ですけれども、結果の再現性を保証するために十分な例数が積み上げられているか。また、実験規模に対して十分な数の研究者・技術者が配備されたか。

個別データの入手可能性ということで、研究結果を評価者が再現できるのであれば、より信頼性の高い評価が可能となる。FDAではこの項目に高い優先順位を与えているということです。

研究の内容は、研究の目的について、リスク評価に用いることを前提にした危害分析を目的にしたものか、メカニズム解析等を目的としたものかの区別をする。

実験の種類、in vivo/in vitroの区分ということで、in vitro実験の場合、結果がそのまま生体に当てはまるのか否かの検討が必要と思われる。

実験条件の設定としては、ヒトでは起こりえない実験条件（卵巣摘出等の外科的前処置、調べる物質以外の化合物を投与するなどの前処理または後処理）が設定されていないかということです。

ヒトへの外挿性ということで、ヒトには当てはまらないメカニズムに基づく異常。括弧の中に書いてあるような発現を根拠にヒトへの障害性を論じていないかということです。

実験動物の制御というところでは、遺伝学的統御ということで、近交系、アウトブリード・ストック、交雑系の中から、実験目的に合った系統またはストックを選択しているのかです。

もう一つとしては、特殊な遺伝子操作を施した実験動物を用いていないか。感受性としましては、調べる指標に対して感受性を有する系統またはストックの動物を選択しているのか。

反応の均一性としましては、個体差が一定の範囲内に収まる系統またはストックの動物を選択しているのか。

裏にいきます。調べた指標の妥当性としましては、正常個体における標準的データが十分に蓄積されており、実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であるか否かの判断が容易であるか。

実験環境の制御ということで、飼料の栄養価ということが2つ挙げられておまして、1つ目としましては、実験に用いた動物の種・系統またはストック、性、週齢（または月齢）に応じて、適切な栄養成分の飼料を給与しているか。

もう一つが、基礎飼料に含まれる栄養成分に BPA と同様の生体作用を引き起こす成分（例えば植物エストロゲン等）が含まれていないか（あるいはどの程度の含有量であったか）の検証が十分か。また、そのような成分が含まれている場合、結果の解釈に際して科学的に妥当な考察がなされているのかということです。

基礎飼料の汚染ということで、2つ挙げられておまして、対照群の動物に BPA 曝露がないこと（または無視し得るほど低い汚染であったこと）を科学的に妥当な方法により保証しているか。

もう一つは、対照群の動物に BPA と同様の生体作用を引き起こす汚染物質（ノニルフェノールとか o,p-DDT 等）の曝露がないこと（または無視し得るほど低い汚染であったこと）を科学的に妥当な方法により保証しているのか。

飲料水及び溶媒の汚染ということで、基礎飼料と同様に、対照群の動物に BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質が含まれていない（または無視し得るほど低い汚染であった）ことを、科学的に妥当な方法により保証しているか。

あとは飼育器具の汚染ですが、動物を飼育するケージ類や巣材等に由来する BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質の汚染がないことを、科学的に妥当な方法により保証しているのかということです。

その他としては、評価の焦点とか再現性、最終的な判断です。これについては、それぞれ生殖発

生毒性、発達毒性、神経毒性、発がん性について、それぞれヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめという観点が項目として挙げられております。

資料2-2については、この基準（案）に関して、今日御欠席の長尾専門委員に事前に御意見をいただいておりますので、御紹介させていただきます。

「①研究設計の妥当性」は、ここに書かれているようなことを追加してはどうかという御意見です。体内環境のホメオスタシスから切り離れた実験系では、in vivo 試験でさえも、極めて低い用量でさまざまな反応が生じる可能性が高い。

「②投与物質（BPA）」は、純度、不純物含量、投与液の BPA 含量（濃度）などの情報があれば、信頼性は高まる。

「③曝露」は、曝露時の動物の発生・発達段階、曝露回数などの生物学的妥当性。曝露経路については、人体の主要な曝露経路は経口摂取であることから、経口投与による研究の重要性は大きくなるという観点です。

「④適正な用量設定」。

「⑤飼育条件・環境」は、ストレスなどの影響の有無についても、影響を見る必要があるのではということです。

「⑥反応の有意性」は、単なる影響と有意な影響とをメカニズムの考察を基に、総合的に検討しているかということです。

「⑦統計解析」は、結論は適正な統計解析により裏付けられているのか。データのばらつきの統計学的な扱いに留意しているのか。

「⑧背景データの扱い」ですけれども、試験結果に用いた動物（ラット、マウスなど）の系統の背景データの有無。毒性の有無の検討における背景データとの比較。

「⑨遺伝子発現解析・タンパク質発現解析を指標とした研究の評価」は、生体のホメオスタシスの効果を確認するための方策になり得るのか。

「⑩生殖・発生指標の測定、観察時期およびそれら指標の科学的妥当性、毒性学的意義の明確化など」というような項目も追加してはどうかという御意見をいただいております。

長くなりますが、次に資料2-3まで説明させていただきます。この資料2-3というものが、今、説明させていただきました基準（案）に基づいて、青山先生の方で1つの文献について評価を試みたところ、このようなことになるということを示していただきましたので、今日の議論のたたき台としてということで、紹介させていただきます。

研究体制というところ、この論文を読んだところ、まずガイドライン準拠の有無につきましては、農林水産省とか OECD 及び ICH ガイドラインに準拠した標準的な2世代繁殖試験が実施されてお

り、調べた指標の科学的妥当性に関する信頼性は高いと思われるとされています。

GLP の準拠の有無は、環境省、厚生労働省および経済産業省の GLP に準拠した試験が実施されており、データの採取や取扱いについて、一定の信頼を与えることができる。

研究者・技術者の研究実施能力は、試験を実施した研究機関には、ラットを用いた生殖・発生毒性試験実施の経験が十分あり、動物の取扱いや得られたデータの精度に関して、一定の信頼が置ける。また、論文の責任著者と試験責任者の双方に生殖・発生毒性評価に関する十分な知識と経験があるので、試験結果の解釈についても信頼度が高いと判断される。

実験規模は、一般的なガイドラインの推奨を満たす数の試験群数と動物数が設定されており、結果の再現性は高いと推測されるということです。

個別別データの入手可能性は、試験実施機関から論文著者に個別別データを含む最終報告書が提出されており、必要に応じて開示を要請できると思われる。

研究の内容の中で目的としましては、リスク評価に用いることを前提にした危害分析を目的とした試験である。

実験の種類は、ラットを用いた *in vivo* 試験である。

実験条件の設定は、外科的な前処置や、BPA 以外の化合物による処置は施されていない。

ヒトへの外挿性は、標準的なガイドラインが推奨する指標を採用しており、これらの指標を採用した根拠に問題はないと判断される。

実験動物の制御というところで、遺伝学的制御（1）は、生殖・発生毒性試験で標準的に用いられているストックとは言え、アウトブレッドの SD ラットが用いられており、一定の遺伝的変異が容認される。したがって、対照群と投与群との間で、遺伝的な偏りに基づく BPA 投与とは無関係な差が生ずる可能性がわずかにあるので、結果の解釈に注意を要するという事です。

もう一つとして、遺伝子操作動物は用いられていないとされています。裏ですけれども、感受性につきましては、同じストックの動物を用いた研究で BPA の高用量影響は正しく評価されており、低用量影響を観察したとの報告もあるので、用いたラットの感受性に特段の問題はないと推測される。

反応の均一性は、このストックのラットにはブリーダーの生産コロニーに AhR の遺伝的多型が報告されているので、結果の解釈に注意を要する場合がある。

調べた指標の妥当性として、試験を実施した研究機関には、正常個体における標準的データが十分に蓄積されており、実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であるか否かを背景データに基づいて判断し得ると考えられている。

飼料の栄養価は、げっ歯目の実験動物を用いて実施される生殖・発生毒性試験用の標準的な保証

飼料が用いられている。

基礎飼料に含まれる栄養成分に植物エストロゲンが豊富に含まれていると推測されるが、これらの成分は分析されていないので、基礎飼料を化学分析することにより、BPA 含量が検出限界値以下であることが確認されており、対照群の動物に対する BPA 曝露は極めて低いことが保証されている。

基礎飼料を汚染する可能性のある BPA 以外のエストロゲン様物質は分析されていない。

飲料水及び溶媒の汚染は、基礎飼料と同様に飲料水の分析も実施されており、BPA 含量が検出限界値以下であることが確認されており、飲料水を経由した BPA 曝露は無視し得るほど低いと判断される。

飼育器具の汚染は、ステンレススチール製のケージを用いて動物を飼育し、巣材に含まれる BPA は検出限界値以下であることが化学分析により保証されており、巣材を経由した BPA 曝露は無視し得るほど低いと判断される。

文献の評価として、結果の概要は、BPA を蒸留水に溶解し、試験期間を通じて動物に 0、0.2、2、20 または 200 μ g/kg の用量を強制経口投与した。BPA のロット及び入手先は明記されており、純度と安定性の分析も実施されている。また、投与液の分析により、濃度と安定性が確認されている。

試験方法について、指標ごとに明快な記載があり、検査日程も明記されている。データ解析に用いた統計学的手法は妥当である。

各投与群における親動物の体重、体重増加量及び摂餌量には、BPA 投与に関連した変化は認められなかった。対照群といずれかの投与群との間でこれらの指標に見られた統計学的有意差はいずれも一過性であり、相互に関連のない変動と判断された。

いずれの投与群においても、BPA 投与は動物の繁殖に対して悪影響を及ぼさなかった。正常な性周期を示した雌の割合と妊娠期間について、一定の投与量で見られた対照群との差は、世代間における一貫性や用量反応関係を伴うものではなかった。精子検査の結果には、いずれの投与群においても、BPA 投与の影響は認められなかった。

F1 及び F2 児動物の生後発達及び性成熟に及ぼす BPA の影響は、いずれも投与群に認められなかった。一部の指標に見られた対照群といずれかの投与群との間の差は、いずれも世代間で一定傾向が認められず、用量反応関係を伴わない変動と判断された。F1 及び F2 世代の雌雄で観察時期により、肛門生殖突起間距離に対照群といずれかの投与群との間に有意な差が見られた。しかし、その差はわずかであり、世代間に一貫性が認められないことから、BPA 投与との関連や毒性学的意義を示すものではなかった。

オープンフィールドテスト及び水迷路試験の結果、いずれの投与群の F1 児動物にも BPA 投与の影響は見られなかった。いずれの投与群においても、生殖器を含む臓器の重量に BPA 投与の影響は認められず、BPA 投与に起因する剖検所見や病理組織学的所見は観察されなかった。

対照群と各投与群における F0 及び F1 世代の雄に、血中ホルモン濃度の差は観察されなかった。F0 世代の雌では、LH と T3 濃度の群の間で変動は見られたが、明確な用量相関性は欠くものであり、F1 世代の雌にはこのような差が認められなかったことから、BPA 投与に起因したものではなく、毒性学的な意味はないと考えられた。

繁殖毒性試験においては、膣開口日齢の低下、性周期の長期化及び子宮重量の増加が、被験物質のエストロゲン様作用を示す鋭敏な指標となる。また、雄における肛門生殖突起間距離の延長が鋭敏な指標になるとの報告もある。しかし、今回の試験では、これらの指標に BPA 投与に関連した変化は認められなかったとしております。

評価の焦点としまして、今回の実験では基礎飼料、飲料水及び巣材の BPA 汚染は無視できるほどに小さいことが化学分析により確認されているものの、飼料に含まれるエストロゲン様物質（栄養素としての植物エストロゲンやノニルフェノールなどのエストロゲン様作用を持つコンタミネント）の濃度は測定されていない。

一般に対照群を含むすべての投与群の動物は、投与した BPA よりはるかに大量のエストロゲン様物質を摂取していると考えられることから、この実験ではエストロゲン様作用または抗エストロゲン作用に基づく BPA の低用量影響は必ずしも鋭敏に検出できなかった可能性が示唆され、仮に対照群と BPA 投与群との間で何らかの差が検出されたとしても、その原因（BPA 投与の影響と判断するのであれば、その作用機序）に関する合理的な解釈を得ることが困難であると推測される。しかし、いずれの投与群にも BPA 投与に起因する影響は認められなかったと結論されていることから、実験条件と得られた結果に矛盾はないと判断される。

一方、BPA に特有の作用機序に基づく影響があったとすれば、飼料、飲料水及び巣材から BPA 曝露は無視できるほどに小さいことが保証されているので、そのような影響は検出可能であったと考えられ、実験結果に対する信頼性は高いと評価される。

したがって、BPA は、 $200 \mu\text{g/kg/day}$ 以下の用量で、ラットの繁殖と児動物の発達に悪影響を及ぼさないとの結論は信頼できるということです。

次に FDA による評価の妥当性ということで、GLP 試験として実施されたこと、基礎飼料、飲料水及び巣材に含まれる BPA が検出限界以下であったこと、及びステンレススチール製のケージを用いて動物を飼育していることから、FDA はこの試験結果に一定の信頼を与え、調べた用量の BPA は生殖・発生毒性を誘発しないとの結論を紹介している。しかし、原報告書と生データが入手でき

ないため、full review の対象からは除外している。

FDA の判断は支持できるが、本ワーキンググループでは、原報告書入手して詳細な評価を実施すべきと考えられるという案を、今回の基準に基づいてレビューしていただきました。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。資料 2-1 の評価の基準というものを基に、実際の論文について資料 2-3 のところでどういう形でこの基準を適用し、どういうことが得られるかという実例について紹介をいただきました。

ここで、これから行うレビューの具体的な方法について、先生方の方から一応意見を伺った方がいいかと思いますが、先生方の方でいかがでしょうか。それについて、まず青山先生からコメントをいただきます。

○青山専門参考人 一応、例示ということでやってみましたので、1つは必ずしもこうしなければいけないということでは決してございませんので、どうぞフランクに意見を交換していただきたいと思うということが 1 点。

2 点目に、一応この例では、文献評価の結果の概要という部分は、私の考えは一切入れておりませんで、著者のおっしゃることをそのまま記載しました。それに対して、評価の焦点というところで私の考えを入れて、総合的には信頼できるという結論を与えたということであります。

最後に資料 2-2 にいただきました長尾先生からの御指摘は、いずれもごもっともなことで、取り入れていってよろしいかと思えます。強いて言えば、①の「研究設計の妥当性」というのは、例えば私の方で示した分類でいきますと、研究内容のところの実験条件の設定というところと、ほぼ同じような意味かと思えます。

⑤の「飼育条件・環境」で、ストレスなどの影響の有無というのは、研究者・技術者の研究実施能力というようなところに含まれる項目でもあると感じております。

最後に⑧「背景データの扱い」というのも、こちらでいきますと実験動物の制御の中の例えば反応の均一性に当たるような部分かと思えますが、その他の部分につきましては、必ずしもカバーできていませんので、新しい項を起こす、もしくはどこかにねじ込むということができればよろしいかと思っています。

以上です。

○山添座長 今、青山先生から追加の御説明をいただきました。長尾先生からのコメントについて、それをどういうふう採用するか、幾つかのところに入るができるというお話をいただきましたが、この基準について、個々の先生方、別の項目を見ていただいていると思えますので、その点について少し個々のところを変える必要がある等のことがありましたら、コメントをいただければ

ばと思います。

遠山先生、お願いします。

○遠山専門委員 青山先生と長尾専門委員のまとめは非常によくまとめていただいて、私も基本的なこの項目に関しては全く異論がありません。ただ、ちょっと誤解を招く可能性があるので、少し整理をしておいた方がいいことがあると思っています。

1つは、評価の基準ということでいろいろこれからレビューをするわけですが、この評価の基準というのは、TDIを設定するためにふさわしいような実験が行われているのかという意味での評価と、実験と言いますか、研究そのものが科学的な意味でちゃんと妥当なものかどうかという評価と2つあると思うんです。そういう意味で、もしTDIを設定するための評価の基準ということ考えると、1つではTDIは出せませんから、例えば用量設定のところで用量を複数選ばなければいけないという意味では、そういうような観点で項目をちゃんと複数の用量を設定するということを入れたいといけないうらうと思ひんです。

もう一つは、今回、この本会合もあるということもあって、神経毒性が私の担当なもので、それをやるために全部の論文を4枚にとりて、皆さんのお手元の資料のところに入っているFDAのまとめをもう一遍改めて見直してみたいんですが、FDAの評価の基準というものと、今回の青山先生、長尾先生お二人の評価の基準とか若干違ひう部分があります。ですから、その違ひが何なのかということ整理してみると、その評価の基準がより明確になるらうと思ひています。

私の意見を言ってしまうと、そこにバイアスがかかると思ひるので。

○山添座長 それは言ってください。

○遠山専門委員 例えはFDAはポジティブコントロールが入っているということをは非常に強調しているんですが、私の理解は、ポジティブコントロールというのは、ある試験をしたときに、その試験の系、システムがちゃんと動いているかどうかを確認する上ではポジティブコントロールというのは必要です。ですから、例えは御承知のように、Amesテストをするときにbp、ベンゼンパイレンか何かを使ってちゃんと突然変異が起きるといひ、ちゃんと系が動いているということを確認して、その上で未知の物質を入れてその試験系が動いているということをは調べるのは必要なんですけ、今回の研究のように、ネガティブコントロールとしてのコントロールが、一応いろいろ資料の中にエストロゲン作用のある物質があるかどうかといひうような問題はありますが、それは脇に置いておいて、一応ビークルでコーンオイルとか何か油を使ってそれをコントロールにして使っている、一方でBPAならばBPAを使って、そこでプラスのポジティブな差があったといひときは、何もポジティブコントロールを置く必要は必ずしもないと思ひています。そのようにもし御異論があれば教えてほしいんです。

もしそういう場合に、ポジティブコントロールが必要だということがあるとなれば、例えばエチニルエストラジオールであるとか、 17β -エストラジオールであるとか、そうしたものをまさにポジティブコントロールに入れておくことによって、BPA ならば BPA がエストラジェネックな作用があるかというメカニスティックなこと、そういう情報を得るためにはポジティブコントロールがあった方がいいんですが、今ただ影響が出るかどうかというのを見るだけであれば、必ずしもポジティブコントロールは要らない。ところが、FDA はポジティブコントロールが入っていないという理由で、かなりの論文を科学的信頼性がないという方向に分類をしているように読めるんですが、そういう意味で例えばで例を挙げましたが、FDA の基準と青山先生につくっていただいた案との間で違いがありますので、そういう違いが何かというのをもう一遍整理し直してみるといいのではないかと。その上で、我々の検討を進めていく方がよろしいのではないかと思います。

○山添座長 どうもありがとうございました。今、遠山先生、くしくも海外で行われた評価と我々が資料としてこれから見ようとするものと評価にとって重要なポイントのポジティブコントロールの有無についてのお話をいただきました。

○遠山専門委員 一例です。

○山添座長 一例として。確かに大規模な試験以外ではなかなかポジティブコントロールを含んだ試験というのは成り立たないというものもあるかと思います。一応これにつきましては、そういう点もあるということも含めて、両方のデータを見ながら最終的には評価を進めていけばいいのではないかと思います。

そのほかの点について、先生方で御意見がございますでしょうか。

納屋先生、お願いします。

○納屋専門委員 青山先生が御提示いただいたこの枠組みはとても簡潔によくまとめていらっしゃると思います、しかも例示も大変短期間の中にこんなにすばらしい例示をしていただいて、私は是非ひな形にさせていただきたいとは思っております。

それとは別に、長尾先生から御提案いただいた中で、御本人がいらっしゃるんで確認できないのが残念なんですけど⑨の遺伝子解析が役に立つから入れた方がいいという御意見であれば、私は否定的なんです。そうではなくて、リスク評価に必要なものとしては、こういったものは必ずしもメカニズム解析の方になるもので必要ないから、そういったことも十分わかった上で評価をしてという御提案であれば納得できるんですが、この遺伝子解析とかタンパク質の発現解析をやっていることが大事だという意味で御提案いただいたのであれば困るなという見解を持っております。それは①のところのホメオスタシスというところにも関わってきますので、皆さんで御検討いただければと思います。

○山添座長 今、納屋先生の方から、長尾先生の⑨の項目のことについてどういうふうに扱えばいいのかという御意見がございました。確かに最近では網羅的な解析ということで、遺伝子解析で一度にたくさんのデータが出てくる。従来に比べますと、出てきたデータのコントロールの取り方等についての技術も進んで、ある程度データを信頼する方法について解決の方向にきているかと思えますけれども、納屋先生がおっしゃいましたように、実験ごとのばらつきというのは依然大きいし、なかなかそのデータをもってこういうことが起きると直接は持っていけないで、現時点ではメカニズム的な解析の補助的な手段として、その最初的手段として使っているのが一般的なものではないかと思っています。

そういうことで、先生方の御意見次第なんですけれども、実際にはあくまでも補助的なものであって、必要な場合にはそのことも含めて参考にするけれども、そのことをもって判断するということは時期尚早かと個人的には思っておりますけれども、その辺のところは皆さんいかがでしょうか。そういうもののデータについて、大体こんなようなところの扱いでよろしいでしょうか。

青山先生、いかがですか。

○青山専門参考人 基本的に山添先生と同じ考えをしております。長尾先生のこの提案は、丸ではなくてここにクエスチョンが付いていて、その意義は、これをなり得るかということを考えながら読めと解釈しようと思っております。

○山添座長 わかりました。それでは、先生方の中でそれほど御意見に違いはないということなので、あくまでも必要があれば補助的なものとして扱うということで、考えてもいいと思うので扱いたいと思います。

それでは、ここの一応考え方、評価の基準については、青山先生、申し訳ありませんけれども、先ほどの納屋先生の意見を踏まえて、バージョン2と言うんですか、ちょっと一部修文するところがあれば修文していただいたものを、また平原評価専門官の方に送っていただいて、それを先生方に見ていただくということで、一応この考え方をオーソライズしたということにさせていただきます。

遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 私、先ほど一例だとお話ししたんですが、例えばほかにも、 n の数が GLP に準拠していることが一定の保証をするという点で異論はないんですが、何も知らない方々は、GLP に準拠していないとクオリティーがむしろ担保されないと逆に考えていらっしゃる方がかなり多い可能性があるんで、その辺もちゃんと注意しなければいけないということです。

何でもかんでも n の数が多ければいいのかという、要するに実験規模なんですけど、これも実験を実際にやっている人であればわかると思うんですが、 n が仮に 1 群 25 で物すごい数の動物を使っ

たときに、そこからさまざまな臓器を取り出してきて、重量をはかって、いろいろな検査をする。最初の1匹目と25匹目が同じ日の午前中にやったのか、午後にとれたのか、いろいろ問題があるわけです。そういうことがわかった上で評価すればいいんですが、ただ機械的に25匹だからよくて5匹だとだめだというようなことになると、これはいわゆる専門家の中の議論としては非常に不十分で、どうもFDAの方々を始めとして、どういう方がこういうのを評価しているのかはわからないんですが、もう少しサイエンティックベースに評価をするとしておかないと、危険をはらむのではないかと。ただ単にnが多いからよくて、nが少ないとまずいというようなことはならないようにうまく、いい案がなかなか出てこないんですが、1つの目安としてはいいけれども、それが必ずしも必要条件でもないですから、最低の保証としてGLPは悪くはないと思うんです。

○山添座長 遠山先生がおっしゃるのはわかります。十分な能力のある機関のところで、人数をかけたもので、時間的討議もきちっとした形で行われていて、数も多ければより信頼性は増す。必ずしも信頼の評価に数だけがあればいいというものではないということですね。

○遠山専門委員 逆に多過ぎると、実験そのものをスポイルすることにもなりかねないということです。

○山添座長 済みません、青山先生、お願いします。

○青山専門参考人 遠山先生の御心配はよくわかります。座長に今フォローしていただいたので、これは1つ手前の研究者・技術者の研究実施能力というのとセットで考えなければいけないというつもりで並べているんです。つまり、十分な数の熟練した研究者と技術者が配備されていて、それに見合う数の動物が準備されていれば、信頼性はより高まりましょうし、1人で1日に50匹解剖しておりますというのは、数は多いかもしれないけれども、遠山先生の御指摘どおり、朝一番と夕方5～6時では、例えば雌の場合は内在性のホルモン濃度が随分変わってしまいうから、臓器重量がぶれてしまうとか、あるいは取りおいて冷蔵庫に入れておいて、はかる間に生理食塩水の濃度が変わって重さがずれてしまうとかというおそれは十分にあると思いますので、ここは非常に大事なところですが、セットで必ず注意してくださいというようなお願いをせざるを得ないと思っております。

○山添座長 遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 それも建前としてはよくわかるんですが、その研究者の数とか各研究者の水準がどの程度の人がどれだけそろっているかなどということは論文を見てもわからないし、先生の研究所だったら信頼できるかもしれないけれども、よそはだめだとかという話になってくると、こういう客観的基準は何かという話になってきますから、難しいですね。

○山添座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 代案ですが、今、一応これを削除という意味ではなくて、わかればこういうことは評価ポイントで入れたい。これがわからない場合は、恐らくデータを見たときに平均値±SDで見て、いわゆる Coefficient of variation (変動係数) というのが、大体の生物学的実験であれば10~15%ぐらいに入っていれば、まずきちんとできていると考えてよさそうですし、そこが30~40%ばらつくというと、nは多いけれども、実験性では低いというような評価は可能ではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○山添座長 北條評価課長、どうぞ。

○北條評価課長 今、遠山先生から提起された問題というのは、多分一般的な科学的な妥当性を担保する要件についての議論だと思います。例えば匹数の問題であるとか、GLPに準拠しているかどうかという問題については、それも大変重要な評価のポイントになると思うんですが、できましたらひとつこのビスフェノールというものを評価する上で、特に重要なポイントと言いますか項目、そういうものをある程度この委員会として決めておいていただく必要があるのかなと感じております。

資料2-1で提示された評価の基準は、いろんな研究体制の内容から項目がありますが、特にビスフェノールの低用量毒性について評価をする上で、重要なキーとなる項目は押さえておく必要があると思いますので、その辺は少し議論していただくといいと思います。

○山添座長 今、課長から非常に重要なポイントの指摘をいただきました。遠山先生がおっしゃったところも重要で、それは全体の試験の報告書そのものの信頼性にどう評価をした、特にそれがポジティブな結果を出しているような場合には、そのものの信頼性をはかる上の大きなポイントになるかと思えます。

それとともに、今、課長の方から御説明をいただきましたのは、このビスフェノールAという物質が持っている特徴について、そのものを評価する上でバイアスとなるような要因をどうやって除くのかということで、非常に重要なポイントになるんだろうと思います。恐らくそういうポイントにつきましても、青山先生の方では特に実験環境の制御というところに詳しく記載をされている項目が、それに当たるんだろうと思います。と申しますのは、ビスフェノールAに特有な性質なのか、あるいはエストロゲンとしての性質を持っているのか、両方あるんだろうと思いますが、特にエストロゲンとしての性質を見る場合には、いろんな環境的な要因がここの中に入り込んできたものを結果としてみている。それをビスフェノールAとして明確に評価できるのかということになるかと思えますので、その点についても、きちっとこの項目でいいのかということを見しておく必要があるかと思えます。

遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 しつこくて申し訳ないんですが、北條評価課長がおっしゃる、ビスフェノールA そのもののリスク評価自体の項目は、当然一番大事なんですけど、なぜこういう問題が起きているか というと、御承知かとも思うんですが、この FDA の報告書の中にも FDA のコメントとしていろいろ書いてあったりするんですが、FDA のビスフェノールAの低用量問題というのは、vom Saal 教授がまずそもそも出されて、その後、いろいろな方々が発表されているんですが、こういう中で特定の1つの研究室からの報告とか、そこで使っている特定のマウスのストレインを使っているとか という話が常に出てくるので、どうしてもそこの部分が避けて通れなくなってしまっていて、一見 本当のリスク評価で、本来ならばそれはもう当然のこと、前提として、そういうふうに科学研究体制であるとかということは議論しなくても、もう少し毒性学の中身の方の議論ができればいいんですが、やはりしておかないと研究体制の方に関しても実際に FDA を始めとして、ほかの研究評価 機関で議論しているわけですから、どうしても我々もせざるを得ないのではないかとということで申 し上げています。

○北條評価課長 ですから、その部分について載せるなどかという話はしているつもりは全然なく て、評価基準の重み付けというのものもあるのではないかとのお話です。

○山添座長 ほかにありますか。

岸先生、どうぞ。

○岸専門参考人 今回の御意見に多少関係するんですけども、神経系のテストの評価の際には、や はり匹数が必ずしも多くない実験が多いのではないかと思います。それは観察の難しさとか装置の 問題もございまして、毒性評価の種類によっては、ここの n の数の問題が必ずしも多くないからと 言って否定もできない。特にそれは研究の目的が、いわゆるエクスプロラトリーと言いますか、探 索的に特に研究の初期と言いますか、新しいことを発見するときに、大学等であまりそれまで注目 されていなかったような研究の方法を開発したりしながらやっていく研究というのはあるんです。 ですから、全部全般的に評価するのではなくて、その仕事はかなり探求的な研究なのか、初期の研 究なのか、それともかなり毒性をしっかりとしたものとして評価する段階の研究なのかということ、 年次を相当にわたって評価するときには、そこも視点として見ていく必要があるのではないかと 思います。

小規模の初めて取り組まれたような研究で、それが本当にあまねくそうなのかということは、大 規模な研究も人でも同じことですが、やっていかなければいけない、確認しなければいけな いと思うんです。ですから、研究がなされた時期によっては、そういう探索的な研究を、これは少 ないからだめと言ってしまうことはリスク評価の面でも心配なところですので、ただし、ある程度 わかってきた段階のときには、もう少し大規模できちんと検証するとか、研究の進行の時期や何か

のこともありますので、そこを神経をやっている立場から申しますと、年代の重み付けと言いますか、少し質とか時期とか、そもそもの目的、取り上げる時期が違う場合にはその辺も必要だと思っております。

○山添座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 私が思いますのは、すべて先生方の御指摘も、あるいは課長の御指摘もごもつともで、ここで記載すべきはそういう点に注意してみましようということを記載しているのであって、10 はだめで 20 はいいとか、そういうことを記載しているわけではございませんので、それは評価者が必ずそこを注目して、これはこういうステージの研究なので、ここまでのデータはそれなりの重みがある。それを直ちにリスク評価に使えるかどうかについては、例えば十分な検証の後にこの指標を使うべきであるとかというようなコメントを付けていくというスタンスでいけばよろしいのではないかと思うんです。

○山添座長 先生方、青山先生は、一応これがあればベストだという形に近いもので御提示いただきまして、先ほど岸先生からもお話がありましたように、実験手法によっては、ある程度限られた数の中で、より精度よく見る方が、いろんな項目をチェックする方がいいものも確かにあると思います。そういうものについては、同一グループの中で再現性があったとか、ほかのグループが追試をしてそういうもののデータを確認しているとか、そういう形で信頼性を確認できる方法が何らかあると思うので、そういうところにも留意すれば、ある程度評価はできるのではないかと思います。

これだけでは十分ではないと思いますが、一応こういう点も含めて各論文を見ていただく。このことによって、これを満たしていないから落とすという考えは毛頭ないと考えて進めたいと思います。

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 できましたら、責任の一端を押し付けるわけではないんですが、遠山先生に **FDA** と我々のスタンスの違いというような簡単な要約がお願いできると、例えばそれも盛り込むことが可能かと思うんですが、遠山先生、いかがでしょうか。

○遠山専門委員 了解しました。そんなに大したことなどはできませんが、どのように基準で違う部分があるかという点をまとめたいと思います。

○青山専門参考人 ありがとうございます。

○山添座長 よろしくお願いたします。このところで、一応、今日この基準についてのたたき台について、もう少しリファインをしていただくということになりましたが、こういうものの観点から、それぞれの分野で必要な論文、これは重要そうだというような論文を拾い上げていただくという作業が次にというか、もう現在も入っていただいていると思いますが、重要な項目になりました。

て、ポイントとしましては、この論文については、使えないというものがある場合に、どういう理由で使えないのかということを確認しておく必要があるのではないか。そうでないと、後でこういう論文があった、それでこういう違う意見だというときになった場合に問題になると思いますので、特にどういうポイントでこのものがだめなのか。採用する論文については、これは重要であるということをお指摘いただければ、それをリストにしていって、このワーキンググループの最終的な結果をまとめるということよりも、後での評価書をつくるときの資料に使うという形に持っていけるんだろうと思います。ですから、使える論文はどの論文であるのかというか、使えるという意味ではなくて、重要だと思われる論文についてはどういう論文であるのか。このものについては、検討には該当しない、その場合にはどういう理由で該当しないんだという形でチェックをしていただければと思います。こういう形で進めるということではいかがでしょうか。

那須専門委員、どうぞ。

○那須専門委員 先ほどから考えていたことなんですけれども、それぞれに例えばピックアップしたのについて、例えば青山先生が作成されたように、これは4枚ぐらいあるんですけれども、これをつくるんでしょうか。

○山添座長 現時点では私個人の意見なんですけれども、青山先生は非常に短期間の間にこれだけきちっと見ていただいたのは本当に頭が下がるんですけれども、ここまで全部をしてしまうと、もうほかのいろいろなたくさんの文献がある場合には、とてもではない、時間が足りないわけです。これはあくまでもある基準で必要だと思われる論文を落とさないで、後できちっと評価書に取り上げただ中で評価をするための下準備をしていますので、これで個人個人が最終的なレビューをして、全部で持ち上げる必要はないと思います。必要なもの、必要でないものを選別するという作業ですので、まずそこで行きたいと思います。

○那須専門委員 その場合に、これは使用できないというようなものと、そうではない、これは重要であるというものを、どのようにお示しすればいいのか。ただ、この文献は青山先生の御提案のような観点から考えた場合に、重要だからと言ってピックアップしておけばいいのか、それともある程度概要を書かなくてはいけないのか。そのスタイルというのはどうなりますか。

○山添座長 そうなってくると、一応各パートのこれまでの海外での評価がどうあったかということを終局的な形としてレビューをまとめるところのフォーマットに関わってくると思うんですけれども、あくまでも今回まとめたいのは、このビスフェノールAの評価書で、今やっているのは海外でのレビューのパートなんです。そうすると、分量的にそんなにたくさんのものを書けるということではなくて、むしろ今やっている作業というのは、レビューのサイズには、恐らく各項目で2ページとかの単位でまとめていただくのが限度だろうと思っています。それよりも、この過程を通

じて、どういう観点で新しい見方でこの物質を海外が評価をしてきたのかということをチェックしていただいて、それを全体の評価のところはどう取り入れていくかという、その考え方を抜き出すという作業と並行して行っているわけです。

海外でのレビューはレビューとして文章にまとめていただきますし、その中で、どういう観点で、どういう見方が変わっているなり、新しいところを拾い出していただいて、全体の中で我々の評価書の中に盛り込めばいいんだと思うので、海外のレビューそのものは、個人的には2ページ程度でまとめていただきまして、感じとしては、半分ぐらいはということが書いてあってどういう形だということを書いていただく。低用量の評価に関して、どういうことでどういうデータの使われているということが残りの4分の1ぐらい。留意点で、この報告についてはどういう特徴があって、こういうことがあるというのを4分の1ぐらいということでまとめていただければ、海外のレビューとしてはもうそれで成立するのではないかと思います。

その中で、どういうポイントがあるというので、新しいところが従来と違った考えがあるんだということをこの場でまた議論して、それぞれの見方で全体を評価すればいいかと思います。

納屋先生、そんなふうに思っているんですけども、いかがでしょうか。

○納屋専門委員 山添先生のお話と全く重なってしまって申し訳ないんですが、今、那須先生が一体どれだけたくさん論文を読まなければいけないのという御心配がありましたので、ちょっと補足説明をさせていただきます。実は、私は NTP の評価書の中の生殖発生毒性部分に関して分担させていただいております。ここの低用量問題に限って申し上げると、せいぜい NTP が評価した論文は 10 報程度でございます。Health Canada がもっと多かったら申し訳ありませんが、恐らく同じぐらいではないかと思います。

ですから、その中で、ポジティブな効果が出ていると言われているのが 1 つか 2 つ、それ以外は全部影響はない。低用量に対しても影響はないという論文がほとんどでございます。

ですから、その 10 報程度については、丹念にオリジナルを見ていただいて、青山先生が提示していただいた、この枠の中に埋めていくということをしていただくぐらいで済むのではないかとこのイメージを持っております。

申し訳ございませんが、ちょっと余計なことを申し上げました。

○山添座長 どうもありがとうございました。

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 1 つ提案ですが、事務局に汗をかいていただいて、4 つの評価書がございますね。それぞれが、今、我々は実はあまりほかのを読む余裕はないんですが、星取り表のように、この評価書では、どの論文とどの論文が重視されていますというのを一覧表にさせていただきますと、

多分オーバーラップするものが5つとかいう数で、しかもそれは何十ではなくて、そこについては皆さん共通してきっちり読みましょう。

それ以外に、共通しないんだけど、この評価書では、これを非常に重視していますというのがあれば、そこはそれぞれ EFSA なり NTP なりで重視したものであるということで、その担当の方にきっちり評価していただくというアイディアはいかがでしょうか。

○山添座長 事務方の方で、それは技術的に可能ですか。

○平原評価専門官 今日の参考資料2というものを一番後ろに付けておまして、前回のときに紹介させていただきましたが、これが今、青山先生がおっしゃられたものに当たるのかというもので、EFSA、Health Canada、NTP ですけども、そこで評価しているものについて、ここの背景と評価の焦点、投与経路全般、裏のページ、用量反応性、再現性、対照群、代謝、ヒトへの影響、こういう項立てで整理した場合に、各国でこういう見解を示していて、こういう観点から見ているということを、この前のときにまとめたのが、こういうイメージですけども。

○山添座長 青山先生がおっしゃるのは、こういう結果を導くために利用したオリジナルの論文がどれかということが、各ところで記載がされていますか。

○平原評価専門官 ここの論文が入っていますので、それについてはこちらの方で整理はできると思います。

○山添座長 そうしたら、申し訳ありませんが、もしそれが抽出できるのであれば、それをリファレンスのナンバーでも結構ですので、資料としては先生方の方にいっていると思いますので、これとこれを使って、こういう結果を出していて、ここについては独自のマークを入れていただいて、星取り表とおっしゃっておられましたけれども、そういう形にして配付していただければ、確かに先生方がどこを重点的に見るかということがわかると思いますので、その点お願いできればと思います。青山先生、そんな感じでいいですか。

○青山専門参考人 はい。

○山添座長 それから、今、私、勝手なことで、各項目は2ページぐらいと言ってしまったんですが、そういう形で十分かと思っているんですけども、いかがですか。多過ぎますか。よろしいですか。そういう形で、一応書いていただいて、それを最終的な形でどれだけの量を盛り込めるかは、報告書のところで見ることになるかと思いますが、渋谷先生もその辺でいいですか。

○渋谷専門委員 はい。

○山添座長 それでは、一応、今回の最初のレビューに関しては、この辺のところ作業を進めていただくということでよろしいですか。

それでは、次にワーキンググループの報告書の案のところでも、影響の骨子について確認をして

いきたいと思いますので、事務局の方に骨子（案）の説明をお願いできますか。

○平原評価専門官 それでは、資料3を御覧ください。「ビスフェノールAの評価書骨子（案）」ということで、これにつきましては、前々回、最初に御説明させていただきましたけれども、全体の評価書のイメージとして、こういうことを考えておりました、特に四角で囲っているところが、今このワーキンググループで行っているところになります。

ここの最初の1、2のところにつきましては、現在、ワーキング以外の先生方を中心に、既に知見についてはまとめておりますので、その内容を今、確認していただいているところです。

この四角の中につきましては、先ほどから議論がありましたところのレビューができ上がりましたら、特に食品健康影響評価のところにもまとめていただいたものが入っていくことになるかと思いません。

1つ、生殖発生毒性につきましては、4名の方に分担していただいておりますので、まずそのところに4つの案が出てくると思しますので、それについて最終的な1つとして、ここには入れるという作業が出てくるかと思えます。それが、ここのIVの2のa、b、c、dを求めた上で、この結論というところでヒトの体内動態も踏まえた上での結論を出していく作業になっていくと思えます。

2の「a. 試験結果の重み付け」ということで、今、議論のある評価の基準というところが、恐らく今回この評価で一番大切なところで、レビューをしていく上において、観点、どういうところでやったかというところを、文章にして項立てで、最終的には入れていくということになっていくと思しますので、全体像としてはこういうイメージで考えております。

この項立て等で、何か御意見ございますでしょうか。

○山添座長 先生方、今のような形で盛り込むという案なんですが、御意見がございますでしょうか。

遠山先生、お願いします。

○遠山専門委員 確認ですが、最後の方に言われた、今回の評価の基準、青山先生、長尾先生の案、これをとりまとめたものが、どこに入るんですか。

○平原評価専門官 今、考えておりますのが、IVの食品健康影響評価の2. 用量・反応評価のaというところで考えております。

○山添座長 資料3の下の囲みのところですね。

○遠山専門委員 用量・反応評価のaの試験結果の重み付けのところに入れるんですね。そこがいいのか。もう少し前の方で、今回の基準ということで別枠で、どういう判断基準で行ったかということをもうちょっと明確にするために前の方に出すか、その辺は後でまた議論してもいいと思うん

ですが、了解しました。

○山添座長 確かに遠山先生おっしゃるように、今回の評価に当たって、どういうことを中心に調べたか、どういう評価をしたかということはある意味では重要になるかもしれませんので、どこかのところで、最初の前言のような形のところで一部を入れる必要があるかもしれませんね。それはまたできた形のところで考えたいと思います。

最終的には、今回のビスフェノールAはヒトへの影響が問題で、前回のときにも安全委員会の先生方の方から御意見をいただきました。それが基本的なことですので、やはりヒトの影響に対してのデータが一番重要視されるものだと思います。

ヒトへの外挿性について、ある意味できちとしたコメントなりを書いているところを取り上げるということが重要になるかと思います。

それと、どうしても避けられない問題としては、ビスフェノールAの作用なのか。それから、エストロジェンを含めたほかのものとの作用を、どの程度排除しながら、ビスフェノールAをきちっと評価しているのかというポイントですね。そのものについてのコメントは、それを採用するデータに関しては、それについての吟味を、一応はきちとした形で個々についてしておかないと、後で結果がぶれるかもしれないので、その点についてはきちとしておく必要があるかと私は思っています。そのほか、今回ビスフェノールAとしての評価の場合に、どういう点に留意した方がいいのかということについて、先生方、御意見があればコメントをいただければと思います。

今、実際には作業している中で論文を見ていただいて、ここは重要だということがきつと出てくると思いますので、それはまた先の会合でも御披露いただければと思いますので、よろしく願い申し上げます。

そうしますと、この評価書骨子（案）は、一応この形で進めるということによろしゅうございますでしょうか。

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 申し訳ございません。このIVの中で、2のb、c、dというのは、厚生労働省から御提出いただいた資料に基づいて、ここをつくるということですか。あるいは我々でつくりますか。

○山添座長 ここは国際機関での評価のところなので、国際機関での評価を入れたいと思います。このあと続いて、厚生労働省の研究報告の内容の確認の項目を議論したいと思いますが、それはどういう形で入れるのかというのは、報告書のところで、上の項目のところいきちとした形で入れざるを得ないかなと考えております。

それでは、今、御意見が出ましたけれども。どうぞ。

○北條評価課長 今回の青山先生の御質問については、Ⅳの食品健康影響評価というのは、当然国際機関でのレビューされたものについての我が委員会としてのレビューの結果と、それから、厚労省から出ている試験研究機関のレビューとかを含めまして、全体としての評価をここにまとめることになると思います。

山添先生がおっしゃっている国際機関で、どういうレビューをしているかという内容は、むしろⅢの国際機関等での評価に書き込むことになります。

○山添座長 失礼しました。混同していました。

今、課長の方から補足していただきましたが、青山先生、厚労省の評価も含めた形でⅣにすべて入れるということです。申し訳ありません、混同しておりました。

それでは、厚生労働省の研究報告の内容の確認についてに進みたいと思いますが、その点について資料4を説明いただけますか。

○平原評価専門官 それでは、資料4を御覧ください。前回のときに、厚生労働省の資料について確認をしていくに当たって、補足資料が必要であるという御意見をいただきまして、具体的に要求する資料について、先生方に御意見をいただきました。

それが1～9という項立てで、厚生労働省に依頼を行いました。現在の時点で返ってきております回答につきまして紹介させていただきます。

まず、1番と2番ですけれども、これは財団法人化学物質評価研究機構からの最終報告書と研究計画書。食品農医薬品安全評価センターからの評価書。平成16年度分担研究報告書の中のFigの1～3と9の中の体重の実測値。平成16年度分担研究報告書の中のFig4～8とFig10～13についての実測値。これにつきまして、厚生労働省から資料が提出されまして、今日先生方の机の上に配付させていただいております。

右肩の上のところに、①とか②とか、番号で書かれておりますのが、要求資料の番号に相当するところでございます。

次の5番ですけれども、資料中の phytoestrogen 量または使用した飼料の組成につきましては、こちらの方に回答がありまして、全部の委託研究においてオリエンタル酵母工業の MF を使用。phytoestrogen 量は未測定だけでも、市販試料のエストロゲン活性を調査した報告にて評価されているということで、その報告がこの論文ですということで、その論文につきましても、ここに掲載しております。

6番、母動物、胎児、母乳中の Bisphenol A 測定値ということで、これにつきましては、データを採取していないという回答が返ってきております。

7番ですけれども、Bisphenol A の経口投与時に使用した溶媒名、グレード及びメーカー名とい

うことで、これにつきましては、全委託研究においてオリーブオイルを使用している。化評研では日本医薬方、フヂミ製薬所製。安評センターでは、和光純薬工業製のものを使っているということです。

8番のポリカーボネート製のケージ、床敷き及び給水ビン等、飼育環境中の Bisphenol A 濃度ですけれども、これにつきましても、データは採取していないということでございます。

参考資料としまして、飼料中や飼育環境中のビスフェノールAの濃度に関する資料が添付されております。これにつきましても、先生方の机の上に置かせていただいております。

9番ですけれども、最終報告書との整合性を取り訂正した分担研究報告書ということで、これにつきましては、現在、データの精査、確認が必要なため、提出までに時間を要するという回答をいただいております。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。今、厚生労働省の方から回答をいただいている現状の説明がございました。例えば飼料の phytoestrogen 量については、文献⑤という形で添付をいただいております、今日の資料に入るということでございます。

この回答につきまして、先生方の方から何か御意見ございますか。

○青山専門参考人 ないものはやむを得ないということで、9番はホームページにも載っているの修正の方がよろしいですよというだけで、なくても構わないものですし、一応これで評価ができる体制が整ったのではないかと思います。

○山添座長 例えば6番の項目で、母乳、胎児、母乳中の Bisphenol A のデータというのがありますが、この試験そのものからは当然のことながらデータは得られません。例えばこういうものは、ほかのバックグラウンドデータのように、いろいろなものを手に入れることはできるのでしょうか。例えば法文を探せば出てくる可能性はあるんですか。ほとんどありませんか。

○納屋専門委員 ないと思います。

○山添座長 ありませんか。わかりました。

どうぞ。

○青山専門参考人 実は評価の基準（案）をつくったときに、あれはそっくりそのまま、このデータの評価にも使っていただけるようにということも意識しておりますので、あれに沿って見ていただくと、例えば大事なところが抜けているような項目が幾つか出てくるだけの話だろうと思います。

○山添座長 あと、例えば溶剤として、オリーブオイルを使用しているということになっていますが、オリーブオイルというのは、例えばエストロジェンの作用はまずだれも調べたことがないよう

な気もしますが、そういう低用量の問題、不飽和脂肪酸ですね、そういうものがそういう作用を持っているというのは、調べる必要があるのかなのか、私にはちょっと検討がつかないんですが。

○青山専門参考人 あくまで経験ですが、環境省プロジェクトとして1世代試験を5年間にわたって実施したときは、すべての基礎飼料とすべての溶媒について、餌については植物エストロゲン等を調べた物質は最低分析しておりましたので、コーンオイルについての基礎データはある程度持っておりますが、私どもオリーブオイルは使わなかったものですから、それについてはわかりません。

○山添座長 わかりました。

課長、どうぞ。

○北條評価課長 これは青山先生に御質問なんですけれども、青山先生につくっていただいている評価の基準の中に、実験環境の制御というところがあって、飼育器具の汚染であるとかの項目がございますね。

前回、先生方の要求資料の中にも8番の項目が実はございまして、今回、厚労省からこういうデータを採取せずということで回答が来ているわけなんですけど、この辺のところは、基準から照らしてみるとなかなか評価を難しくすると考えるのですが、どうなんでしょうか。

○青山専門参考人 私個人の考えでよろしいですか。

○北條評価課長 勿論。

○青山専門参考人 全く足りないと思います。ですから、これで評価ができたと考えるのは、成り立たないと正直に感じております。

○山添座長 もう一つはデータがない場合に、どれだけの個々のデータが、例えばどこの国でやられたデータかによって違うかもしれませんが、一般的に使っているものについては、特殊なものを使っていなくて、全体、いろんなところで流通しているものを使っている場合に、ほかのところではかったデータを当てはめることで外挿することはむずかしいんでしょうかということです。

○青山専門参考人 例えば私どもは、ここで使われた飼料はMFということでしたが、ほぼ類似の資料でCEⅡというものが別の会社から出ております。これの5年間にわたって特注のロットをつくりまして、全ロットの精密分析をしましたところ、例えば植物エストロゲンについては、5種類だけピックアップして、代表的なもので、ジェニスタイン、ジェニスチン、クメステロール、ダイジン、ダイゼニンインの5種類ですが、これの総量でいきますと、比較的少ない場合が1 kg当たり180 mgぐらい、多いと400 mgぐらいまでばらつきます。これは食品ですから当たり前ですが、同じ大豆を使っても、年によって、あるいは産地によって栄養成分が異なりますので、つまり一定ではないということを絶対に念頭に置かなければいけないということが1点です。

ですから、代表値を持って来て、これぐらいというふうに当てはめることはできないと思います。

2つ目に、コンタミナントでいきますと、これはちょうどここで添付していただける厚生労働省の中間報告書追補その2で、中澤班の仕事としてここにも出していただいているんですが、中澤先生に協力して、今、日本で手に入る実験動物用の飼料35種類ぐらい、それは残念ながらそれぞれ、種類は35ですが1ロットずつ集めて、共通項目を分析していきますと、ビスフェノールAの検出率は比較的低くて、調べたうちの恐らく数個ぐらいの餌からしか出なかったと思いますが、出たものはございます。むしろそれよりもノニルフェノールは35調べて34から出ていますので、エストロゲン様のよく似たフェノールには出る。それから、フタル酸エステル類は100%出ます。という状況です。

巢材等については、もう製品によって物すごく差がありまして、極めて高いビスフェノールAを含むものから検出限界以下のものまでありますので、これまた平均値とか代表値とかを当てはめられるものではないと思います。

ですから、対照群の動物を含めて、基礎曝露量がどれぐらいであったかは、もう全くわからない条件で試験が実施されたと考えざるを得ないと思います。

○山添座長 わかりました。非常にばらつきが多いという御意見でしたけれども、そうするとあるばらつきの幅を持って、日本で行われている試験については、その幅の曝露がバックグラウンドにあるということを、きちっとした形で理解する。それは、どこかのところにデータそのものについて、場合によっては評価のところとも絡んでくるわけですね。そういう形の、そういうデータも一応、もし集まるのであれば、青山先生お持ちでしたら、それを御提供いただいて、一応議論をしておく必要があるかと思しますので、よろしく願いいたします。

そういうことで、一応議論に乗せたいんですが、遠山先生、何か御意見ありますか。

○遠山専門委員 餌の中に入っているエストロジェン様の物質であるとか、そういったばらつきがあるということなんですが、要は毒性試験をするときは、普通はビスフェノールAではなくて一般的に毒性試験をするときには、非常に毒性の強いものを使っているわけですから、その辺のばらつきがあろうが、なかろうが、打ち消すわけです。ですから、一般の方々がいい加減な仕事を普段やっていると思われると困るので言っているんですが、飼料のMFを使っているといっても、そのときの市場によって、安いときのニシンならニシンを使うとか、産地が違ったりとか、同じMFでもつくったときによって当然ばらつきがあるわけなので、そういう前提ですべてやるのが普通であるということですね。

ですから、あまりそこにこだわっても生産的ではないという気もします。

○納屋専門委員 遠山先生おっしゃるように、高用量の毒性試験ですとか、ノイズは全く無視しなくていいんですが、今回のように世界で初めて、こんなに低いところから影響が出るよと言って

る実験につきましては、丹念な精査をしなければならないと思っております。

○山添座長 あくまでもビスフェノールAについての試験で、エストロジェンの評価ではありませんので、ウェートの置き方は当然ビスフェノールAに置くんですけれども、今、納屋先生おっしゃったように、低いところについてはバックグラウンド評価との違いを評価ざるを得ないかなという意味です。それだけのことだけのために使いたいということですので。

○遠山専門委員 それに異論はないんですが、ただバックグラウンドはかなり変動するという事です。

○山添座長 わかりました。だから、それを含めた上でデータの持つ再現性等の評価を判断する上の1つの材料にしたいと考えています。

そのほか、先生方の方で、厚生労働省の報告に関連して、御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、一応、本日のビスフェノールAについては、作業の途中でもございますので、それを進めるということで、こういう形にさせていただきたいと思いますが、これ以降の予定について、よろしく願いいたします。

○平原評価専門官 次のワーキンググループは、11月21日を予定しております。今回、レビューということで、今後の予定ですけれども、こちらから送った資料の分量とか、それによっても変わってくるかと思いますが、大体レビューしていただくのに、どのぐらいを見た方がいいでしょうか。

○山添座長 先生方、お忙しいこともありますし、また今日ちょっと事務方で作業させていただいて、どういう論文か、項目も入ってきたかと思いますが、次回のワーキングが来月末にあるんですが、そこでまとまるのか、それとももう一回年度末なのか、どの辺のところか、先生方にまとめていただくので、先生方の御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

どうぞ。

○青山専門参考人 あくまで感想です。CDファイルをいただいたときに、論文の数を見て、卒倒しそうになった先生方たくさんいらっしゃると思うんですが、その中から共通してこれを読みましようというのが、なるべく1週間ぐらいで来て、それが10ぐらいということであれば、少なくとも個別に、その10報について、自分の分はこう読みましたというのを持ち寄るぐらいだったら、11月21日は大丈夫かなという感じが、私の感想です。

○山添座長 遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 どういう基準で評価するか、それを整理するのが先で、それは私の宿題の分も含めて、早めに事務局に送りますので、青山先生の方で長尾専門委員の御意見も入れたものを全部まとめて、こういう基準で大方評価するというのを提示していただいて、そこから何週間先かという

ふうをお願いしたいと思います。

○山添座長　ということで、私は 11 月にまとめるのはちょっと難しいかなと。年度末ぐらいまでに形にさせていただければ、そこを守っていただければ非常にありがたいというのは、結構途中で変更等、いろんな追加等があるので、次回のときには作業の進み具合で、またどういう形になっているか、大枠の姿が見えればいいかなと思っているんですが、いかがでしょうか。

事務局の方は、それでいいですか。

○平原評価専門官　今度の 11 月 21 日、状況の途中でも結構ですので、先生方にいただいて、それについてまた内容を確認するというので、12 月にもワーキンググループを予定しておりますので、そこで形として整えたいと思っております。

○山添座長　それでは、一応お許しを得たようなので、次回には途中経過を御報告いただくということで、よろしいでしょうか。

○平原評価専門官　はい。

○山添座長　そのほかに何かありますか。

○平原評価専門官　特にございません。

○山添座長　それでは、これをもちまして、第 2 回の「生殖発生毒性等に関するワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。