

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第16回会合議事録

1. 日時 平成24年3月1日（木） 15:59～17:57

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）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）

能美座長、川本専門委員、田中専門委員、那須専門委員、山添専門委員、
横井専門委員、吉田専門委員、吉永専門委員

（農薬専門調査会）

長尾専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
林課長補佐、今井評価専門官、今治係長、五十嵐技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、器具・容器包装専門調査会専門委員名簿

資料1 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

資料2 DEHPの毒性試験に関する文献の整理結果：小グループによる

参考 小グループによるDEHPの毒性知見の整理と検討結果について

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今より第16回器具・容器包装専門調査会を開催いたします。

本日は、専門調査会メンバー11名中8名に出席いただいております。また、本日は生殖・発生毒性に御見識のある農薬専門調査会の専門委員であります長尾専門委員にも御出席いただいております。井口専門委員、中江専門委員、広瀬専門委員は御都合により欠席

であります。食品安全委員会からは、小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員に御出席いただいております。お忙しいところ、御出席をありがとうございます。

本日の議事は、議事次第にありますように、1 番がフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の食品健康影響評価について、2 でその他となっております。

それでは、まず、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○林課長補佐 配布資料の確認の前に、事務局で人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。1 月 16 日付で中島事務局次長にかわりまして、本郷事務局次長が着任しております。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、配布資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、器具・容器包装専門調査会専門委員名簿。

資料 1、器具・容器包装評価書フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）（案）、資料 2 といたしまして、DEHP の毒性試験に関する文献の整理結果：小グループによる（評価書記載順）、また、参考資料といたしまして、小グループによる DEHP の毒性知見の整理と検討結果についてでございます。

不足等があればお知らせください。

○能美座長 資料の不足等はよろしいでしょうか。

それでは、議事次第に従いまして、議事 1 番、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）の食品健康影響評価に入りたいと思います。

本件につきましては、前回、昨年 12 月 8 日の専門調査会で生殖・発生影響等の毒性知見について、あらかじめ小グループで知見を整理・検討していただいた結果を報告いただきました。長尾専門委員にはこのグループでの検討に参加いただいております。その後、この検討結果も踏まえ、評価書（案）の作成作業を各委員で分担して進めていただいたところです。では、事務局から御説明をお願いいたします。

○林課長補佐 今、座長から説明がございましたように、前回、昨年 12 月の本専門調査会におきまして、本日、参考資料としてお配りしてございます小グループによる DEHP の毒性知見の整理と検討結果についてということで、小グループの検討結果の報告をさせていただきました。この小グループによる検討結果に基づきまして、評価書（案）の作成をするということで、前回、合意されていたかと思うのですが、その評価書（案）の作成に当たりましては、能美座長による分担の割り振りに従いまして、各専門委員の先生方に作業を進めていただきました。

分担について御紹介いたしますと、体内動態につきましては山添専門委員、横井専門委員、吉田専門委員に、発がん性につきましては中江専門委員、那須専門委員に、遺伝毒性につきましては能美座長に、生殖・発生毒性につきましては井口専門委員、田中専門委員、ヒトの暴露量、ヒトへの影響については吉永専門委員に分担いただいております。

本日の資料 1 の評価書（案）の 1 ページの目次に評価書（案）の構成をお示ししてお

りますけれども、本日、この評価書（案）に記載しておりますのは、このうちのⅠ．評価要請の経緯、Ⅱ．評価対象物質の概要、Ⅲ．安全性に係る知見の概要、この三つについて資料をまとめているのですけれども、先生方にはこのうちの評価対象物質の概要、安全性に係る知見の概要の中の体内動態、実験動物等における影響、ヒトにおける影響に関する部分について知見の確認等をしていただいております。

評価書（案）の構成につきましては、この評価書（案）の 1 ページの目次のとおりでございますけれども、体内動態につきましては吸収、分布、代謝、排泄、実験動物等における影響につきましては急性毒性、亜急性毒性、発がん性及び慢性毒性、神経への影響、免疫系へ影響、内分泌系及び生殖系への影響、遺伝毒性の順でまとめさせていただいております。また、その下のヒトにおける影響に記載しております知見につきましては、おおむね職業暴露等における疫学調査と生体試料を暴露指標としたものから成ります。

また、本日、お配りしております資料 2、A4 横のものでございますけれども、この資料 2 につきましては、前回の 12 月の専門調査会でお示しいたしました小グループによる整理結果についてという表を、評価書（案）の記載順に文献を並べかえたものでございます。

本日は、この評価書（案）の安全性に係る知見の概要、特に実験動物の知見の中の発がん性、内分泌系及び生殖系の影響を中心に御検討いただきたいと思います。

以上でございます。

○能美座長 どうもありがとうございました。

では、本日は評価書（案）の体内動態、それから、実験動物での影響、ヒトにおける影響を中心にして、評価書（案）の内容を精査、審議いただきたいと思います。量が多いので区切りながら審議を進めたいと思います。では、事務局より御説明をお願いします。

○今井評価専門官 では、説明を始めさせていただきます。資料に沿いまして説明させていただきます。

まず、DEHP の概要と体内動態につきまして説明いたします。4 ページ目をおめくりください。まず、Ⅰ．評価要請の経緯ですが、フタル酸エステルはポリ塩化ビニルのプラスチックの可塑剤としまして汎用される化学物質でございます。これにつきましては、前にも説明があったところなのですけれども、DEHP、それから、フタル酸ジイソノニル（DINP）、フタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ジイソデシル（DIDP）、フタル酸ジオクチル（DNOP）及びフタル酸ベンジルブチル（BBP）につきまして、食品衛生法における食品用器具・容器包装の規格基準の改正に係る意見が取りまとめられましたので、これら 6 種類について食品健康影響評価が要請されているということでございます。

次に 12 行目、Ⅱ．評価対象物質の概要に移ります。DEHP はプラスチックの可塑剤として特にポリ塩化ビニル製品に汎用されております。DEHP はポリ塩化ビニル（PVC）に物理的に分散されているため、PVC 製品から滲出、移行または揮散しまして、空気、ちり、水、土壌、底質及び食品に存在し得る偏在的な環境汚染物質となっております。

次に 18 行目、名称・分子式・分子量・構造式、これはここに書いてあるとおりでございますが、特に別名の 2 番目で、フタル酸ジオクチルという名前がございます。これはフタル酸とオクタノールのエステルの一般的な名称でございますが、DEHP を指すときにこの名称を使うこともございます。

では、次のページをお願いいたします。

次は 2. 化学物理学特性でございます。物理的には特徴的な臭気のある無色から淡色の粘ちゅう液体で、融点や沸点を見ますと、 -50°C から約 400°C まで液状の化合物でございます。また、水への溶解性やオクタノール分配を見る限り、水に溶けず、油に溶けやすい化合物と言えます。また、生分解性は良分解性というふうになっております。

次は 3. 国内製造量・輸出量に移ります。DEHP の 2006 年から 2010 年の 5 年間の国内生産量・輸出量を表 II-1 に示させていただきました。表 II-1 にありますように、国内出荷量を見ますと、大体年間 12 万トンから 18 万トンが国内流通している状況にあります。なお、出荷量につきましては在庫分が含まれていないため、足し算、引き算をしても数字が合わなくなっております。6 行目に戻っていただきまして、化審法に基づいて届け出がされる物質でございまして、それからみますと、製造輸入数量の合計数量は約 14 万 6,000 トンということになっております。

次は用途に移りますが、どのような用途に使われるかといいますと、DEHP は塩化ビニル、ニトロセルロースなどに良好な相溶性がありまして、これらの可塑剤として用いられております。特に塩化ビニル製品、主としてシートですとか、合成皮革、そういうものによく使われていまして、その他、塗料、顔料や接着剤の溶剤として使用されております。次のページに、2006 年から 2010 年の 5 年間の国内向けの主要用途別出荷について示しております。この表 II-2 をみますと、最も出荷割合が多いものは床材料で約 25%、次が一般フィルムシート、こちらはいわゆるビニルカーテンですとか、ビニル製のテーブルクロスというものが含まれております。これが 14.4% となっております。

次に、各国規制等に移らせていただきます。規制につきましては、まず、食品用の器具・容器包装に関する規制がございます。これにつきましては、まず、国内規制につきましては食品衛生法において 9 行目に移りまして、DEHP を原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を、油脂または脂肪性食品を含有する食品に接触する器具または容器包装の原材料として用いることは、DEHP が溶出または滲出して、食品に混和するおそれがないように加工されている場合を除き、禁止されています。

次に海外の規制に移ります。②米国、16 行目でございます、こちらにつきましては連邦規則集第 21 巻 (21CFR) にて、18 行目以下に示すように、接着剤及びコーディングの成分、ポリマーへの使用、可塑剤としてなど五つの用途について、13 セクションにわたって食品に直接接触する包装などに使用が認められています。連邦規則集では間接食品添加物等という定義になっています。次のページをお願いいたします。1 行目、ただ、使用が認められているけれど、場合によって制限が付されており、セクション 181.27、こ

れは可塑剤としての使用ですが、日本と同様に高水分含有食品用途の包装への使用に限定するとなっています。

次に欧州連合の規制にまいります。欧州連合では委員会規則により、食品接触用途のプラスチック材料または製品につきまして、下に示す条件で DEHP を食品接触材料として認めています。その制限とは、7 行目、特殊移行量制限、食品中へ 1.5 mg/kg、制限事項としまして、次の用途に限る、a) 非脂肪性食品に直接、繰り返し使用する材料または製品、b) 最終製品中 0.1%未満の加工助剤ということでございます。

次に、水質基準またはガイドライン等の規制です。①国内におきましては、水質管理目標値が 0.1 mg/L、要監視項目指針値 0.06 mg/L となっております。次に諸外国では、世界保健機関（WHO）の飲料水水質ガイドラインにおきまして 0.008 mg/L、また、24 行目、米国環境保護庁の Maximum Contaminant Level としまして、0.006 mg/L というふうに示されてございます。

次に、Ⅲの安全性に係る知見の概要に移ります。これをまとめるに当たりまして、WHO 飲料水水質ガイドライン、EU のリスク評価書（EU RAR）、米国毒性物質疾病登録機関（ATSDR）の毒性学的プロファイル、欧州食品医薬品庁（EFSA）の意見書、それから、米国国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター（NTP-CERHR）のモノグラフ、これらをもとに毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

では、35 行目、体内動態に移ります。体内動態につきましては、まず、（1）吸収、①消化管における分解及び吸収、38 行目、げっ歯類におきまして経口投与された DEHP は、消化管のリパーゼによってフタル酸モノ（2-エチルヘキシル）（MEHP）及び 2-エチルヘキサノール（2-EH）に加水分解された後、モノエステル体（MEHP）の形で吸収されます。

8 ページに移りまして、②吸収率、5 行目、ラットでは、6 行目に移行しまして、2,000 mg/kg 体重を投与した場合、少なくとも 55%が吸収されます。胆汁排泄があるため、これ以上の吸収と予想されております。8 行目、経口投与された DEHP の吸収率は、若齢のラットで高いことが報告されております。

11 行目、サルについての知見がございします。高用量の経口投与におけるサルの吸収率はラットより低いようであり、尿中排泄に基づけば、2,000 mg/kg 体重/日反復投与では、ラットの約 50%に比べてマーモセットでは 2%、500 mg/kg 体重/日反復投与では、ラット 66%に比べてカニクイザルで 4～13%程度という知見がございします。16 行目、「一方」以降ですけれども、100 mg/kg 体重単回投与では、ラット、カニクイザル、マウスとも 28～37%との報告もございします。

18 行目からヒトの知見になります。DEHP の経口摂取におけるヒトの消化管からの吸収率は、投与量の約 20～25%と推定されております。一方、EU では約 200 mg/kg 体重までの DEHP の経口摂取では、ヒトを含む霊長類でもラットでも同様に吸収率は 50%としております。次に 22 行目、血中からの吸収率です。血液保存用ビニル樹脂バックから移行した DEHP を含む輸血を受けた成人白血病患者では、DEHP の血中半減期は 28 分で

ございました。続きまして、DEHP の血中からの消失は二相性を示し、前述の半減期は体内への拡散による早い相、続く遅い相では 10～12 時間という報告がございます。

以上が吸収率です。

次に (2) 分布に移ります。31 行目です。まず、32 行目、①全身への分布、げっ歯類において DEHP 及びその代謝物は全身に広く分布し、肝臓及び脂肪組織の濃度が高い。ラットでは組織への蓄積はほとんど認められず、推定半減期は脂肪組織で 3～5 日、その他で 1～2 日と報告されております。また、36 行目、ラット及びマーマセットに ^{14}C -DEHP をマーカーとして投与した試験におきましては、38 行目、最終投与から 24 時間後の放射能濃度は肝臓で最も高く、続いて腎臓、血液、精巣の順で、このパターンはラットとマーマセットでよく似ていたが、マーマセットはラットの 1/5～1/10 の濃度との知見がございます。

次のページ 9 行目からヒトについての知見で、ヒトについては剖検された脂肪組織などに DEHP が検出されたとの報告がありますが、DEHP は実験途中で試料に容易に混入し得るため、その影響の可能性が指摘されています。

次に 14 行目、乳汁中への分泌。15 行目、ラットでは DEHP は乳汁に分泌され、哺乳を介して児に移行することが指摘されています。また、21 行目にヒトの知見がございまして、ヒトではカナダの母乳中にサンプル平均 222 ng/g の DEHP が検出された報告、続いて南イタリアに住む健康な女性の母乳から、MEHP が検出されたという報告、26 行目に移りまして、米国の母乳バンクのプール母乳から MEHP がほとんど非抱合体で検出され、28 行目に痕跡量程度ですが、酸化代謝物も非抱合体として検出されております。

次に 32 行目、③胎盤通過。33 行目、げっ歯類において DEHP 及びその代謝物は血液胎盤関門を通過し、胎児に移行することが報告されております。35 行目、母動物の血中濃度より 1/10～1/100 程度の濃度で、胎児の肝臓及び生殖腺からマーカーで使いました ^{14}C が検出されたことが報告されております。また、羊水中でも検出されており、10 ページ目の 3 行目をごらんください。SD ラットの尿及び羊水中の MEHP 濃度が DEHP 投与量と有意に相関するという知見がございます。

6 行目にヒトにおいての知見が報告されてございます。ヒトにおいても羊水サンプルの 24% から MEHP が最大 2.8 ng/mL で検出されたとの報告があります。イタリアの 24 組の母子を対象にした調査では、母親の血液及び臍帯血サンプルに DEHP、MEHP が検出されたとの報告がございます。

次に代謝に移ります。16 行目、(3) 代謝。ヒト試験及び動物試験のデータに基づきますと、DEHP の代謝には 30 またはそれ以上の代謝産物が生成される一連の複雑な反応が関係するというものです。

順を追って説明しますと、21 行目、①加水分解によるモノエステル体の生成、吸収のときに説明しましたように、DEHP はまずリパーゼにより MEHP と 2-EH に加水分解され吸収されます。リパーゼは特に膵臓に多く含まれており、加水分解は小腸内で起こるこ

とが示唆されております。25 行目、リパーゼ活性には動物種間でばらつきがありまして、マウスが最も高く、次いでラット、モルモット、ハムスターと続きます。27 行目、ヒト及び霊長類での加水分解はラットよりも遅いと報告されております。これは Ito らのリパーゼ活性を比較した結果からも支持されているものでございます。

次に、②モノエステル体の酸化的代謝、31 行目。MEHP からフタル酸に加水分解されるのはごくわずかであり、大部分の MEHP は肝臓で酸化的代謝を受けます。37 行目に移りまして、げっ歯類について詳細に調べられました、MEHP の酸化代謝物を中心とした DEHP の代謝を 12 ページの図に示させていただきました。この図のようなさまざまな代謝物が MEHP から代謝されてまいります。11 ページ目、5 行目、MEHP は精巣及び生殖機能に影響を及ぼす DEHP の活性代謝物であると考えられております。しかしながら、その他の代謝物の役割は十分解明されていない状況にございます。

次に 8 行目、ヒトの代謝について説明いたします。これについても研究が重ねられておりまして、結果としましては 17 行目にございますように、2006 年のヒトでの DEHP 代謝に関するレビューにおきまして、投与量の 67%が 24 時間後までに尿中へ排泄され、代謝物 IX、V、VI、MEHP、IV の 5 物質が主要な尿中代謝物であること、また、これらの半減期は、酸化代謝物、ローマ数字であらわされる 4 つの代謝物につきましては 24～10 時間、親化合物であります MEHP では 5 時間と推定されてございます。

以上で代謝の項は終わりでございます。失礼しました、12 ページ、グルクロン酸抱合が残ってございました。

12 ページの 6 行目になりますが、DEHP 代謝物の多くは排泄される前にグルクロン酸抱合を受けます。このグルクロン酸抱合体として排泄される代謝物の割合は、単回経口投与ではハムスターで 15%、モルモット及びマウスで 65%、ラットでは全く認められません。一方、続きまして、ヒトにおける尿中代謝物のグルクロン酸抱合の割合は、単回経口投与において約 65%、13 行目に移りまして、ヒトの疫学調査の結果では尿中代謝物のうち、MEHP については 84%がグルクロン酸抱合であるという報告もございます。また、14 行目に、ラットでは MEHP 及びその代謝物が腸肝循環する可能性が指摘されてございます。

2-EH の代謝についても、ここに付記させていただきました。

次に排泄にまいります。13 ページの 5 行目、排泄。一般に DEHP とその代謝物は経口暴露後、速やかに尿及び糞便中に排泄されます。雄のマウス、ラット及びカニクイザルに ^{14}C -DEHP を単回経口投与しますと、いずれの種でも 96 時間後までに尿中に投与量の 28～37%、糞便中に約 50%が排泄されております。

ヒトにつきましては 23 行目に記載がございましたが、男性ボランティア 2 人に対する投与では、代謝物として投与量の 11 または 15%が尿中に排泄、また、異なる男性ボランティアにつきましては 26 行目の記載になりますが、摂取後 24 時間までに、28 行目、投与量の平均 67%が尿中に排泄されてございます。

また、30 行目に胆汁排泄の指摘がございます。多くの試験におきまして尿及び糞便からの回収率は 100%に到達しないが、組織への明らかな残留も認められていないことから、胆汁への排泄が指摘されております。33 行目、イヌの試験では投与後 4 時間の時点でイヌでは 7.2%が胆汁中から回収されております。

また、一パラグラフ変わしまして、37 行目、NTP はこれらの代謝の生成や排泄に年齢差があること、40 行目、乳幼児の低糸球体濾過率に起因します、次のページに移りまして、低い腎クリアランスや未熟なグルクロン酸抱合能、2 行目、乳汁や羊水中にリスクの可能性がある DEHP の酸化代謝物非抱合体の存在、それから 4 行目、新生児、乳幼児の消化管のリパーゼ等、これらを複合しまして 6 行目、新生児らの消化管吸収を決定し、解明することが必要とされると考えております。また、8 行目、PBPK モデル（生理学的薬物動態モデル）の開発も進んでいるようでございます。

以上まで、体内動態の説明とさせていただきます。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

次世代への影響といいますか、子どもなどへの影響が懸念されるようにも思うのですが、この部分、担当された先生方、委員の方から補足説明があればお願いしたいと思います。山添先生、何かコメントはございますでしょうか。

○山添専門委員 記述そのものの内容については、これである程度はわかると思うのですが、語句については後でメモをお渡しします。それで、若干、記述の正確さの問題で気になるところが幾つかあるくらいです。例えば 13 ページの 23 行目で、男性ボランティア 2 名に対するという記述がありますが、一つはボランティアというのはいつも使っていたのだっけ、ここで。健常者か、どちらか、その辺の言葉は後で統一します。それは書きますが、その問題ではなくて、24 行目のところに、単回経口投与（30 mg）では代謝物として投与量の 11 または 15%と書いてありますね。ヒトに ^{14}C なのですか、だとすると、代謝物だけではない可能性もあるわけね、未変化体も含めてというから、ここで代謝物として書いていいのかどうかという、代謝物というのは未変化体も含めた全体を今回は統一して使ったのかどうか、そこのところなのですが。

○今井評価専門官 申しわけありません、投与しているのは標識体ではないと覚えておりますが、確認しないとわかりません。代謝物、何らかの、と思います。

○山添専門委員 これは純粹、代謝物だけをはかった値ですか。

○今井評価専門官 はい、そうだと。その点については、ただ……。

○山添専門委員 確認してください。

○今井評価専門官 標識体ではないのですが、確認させていただきます。

○山添専門委員 お願いします。

それから、これも言葉の問題なのだけれども、そこのところのページでいえば 34 行目のあたりのところに、イヌとかミニブタのパーセンテージがすごく細かいのね、1.19 と

か 7.20%とあるのだけれども、下 2 けたは多分、それほど精度はないと思うので、丸めた数字でこういうところはいいとかということがあります。

○今井評価専門官 わかりました。

○山添専門委員 あと、ごめんなさい、前に戻って 12 ページのところの例えば 13 行目のところに、「グルクロン酸抱合であるとの疫学調査がある」と思うのですが、これは疫学調査ではないと思うので、多分、単純に報告があるでいいと思うのですとか、そういう問題です。

○今井評価専門官 訂正いたします。

○能美座長 よろしいですか、先生。どうもありがとうございます。

では、横井先生、何か追加でといいますか、コメントはございますでしょうか。

○横井専門委員 たくさん膨大なところで読み切れていないのですけれども、グルクロン酸抱合が 65%と高い値が書いてあるのですけれども、これがどういう形のグルクロン酸、いろんな形のグルクロン酸の可能性があるのですけれども、どういう形のものかというものをもうちょっと、どこかにあったら詳しいかなという気がします。

○今井評価専門官 それにつきましては、もう一度、文献を精査しまして、わかったものを記載させていただきたいと思います。

○能美座長 吉田先生、何かありますでしょうか。

○吉田専門委員 私も特に大きな問題点はございません。今、御指摘のところもありますので、ただ、誤植がありますので、後でまたお知らせいたします。

○能美座長 では、ほかの委員の先生方から何か、この点について御質問ですとかございますでしょうか。よろしいですか。

以上、御意見がありませんようならば、事務局のほうで先生方から修正をいただいて、評価書（案）の改訂をしていただくというふうにしていいただければと思います。

それでは、次の議事に移りたいと思います。評価書（案）の順番でいきますと、実験動物等における影響でありますけれども、DEHP ではヒトの知見もございますので、評価書（案）の後ろのほうですけれども、53 ページにありますヒトにおける影響の知見について、まず、御審議いただきたいと考えます。では、事務局から説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、53 ページ目、21 行目からの 3 のヒトにおける影響になります。

まず、(1) 急性影響、経口摂取によるヒトへの急性影響につきまして、10 g を摂取した男性に軽度の腹痛と下痢が認められましたが、5 g を摂取した男性では症状が認められなかったことが報告されてございます。

28 行目、(2) 亜急性及び慢性影響、①職業暴露。経口暴露のみによる健康影響についての知見は得られませんでした。吸入の影響について職病暴露における影響に関する報告がなされております。

まず、54 ページ目の 7 行目、EU は Thiess らの報告につきまして、ドイツの DEHP 製造工場、バックグラウンド濃度 0.001~0.004 ppm、こういう状況で平均 12 年間、吸

入暴露された労働者 101 名を対象とした調査を参照しております。定期血液検査での異常や何からの病態の増加は見られず、暴露男性の子ども 58 名にも、異常は観察されなかったことが報告されています。また、14 行目に移りまして、Thiess らの、さらに同工場において 3 か月～24 年間、DEHP に暴露された労働者 221 名を平均 11.5 年間追跡した死亡率調査を参照しております。この調査では 8 例が死亡しまして、そのうち、膵臓がん及び膀胱乳頭腫が各 1 例、認められたものとされています。18 行目に移りまして、ここには 12 行目のことも含めますが、EU はこのどちらの調査についてもコホートのサイズが小さいというふうに判断しております。また、14 行目からの調査につきましては、追跡期間が短いこと、また、暴露濃度が低いことから、いずれの試験にしましても評価に用いるのは不適切としております。EPA/IRIS も、後者の死亡率調査ですけれども、発がん性の観点から追跡期間が短いという同様の見解でございます。

発がんにつきましては 21 行目にありますように、スウェーデンにおける精巣がんの症例の症例対照研究がございます。これにつきましては 22 行目のように、各種プラスチックへの職業暴露歴が自己申告された症例群につきまして報告されておりました、それによりますと、23 行目、ポリ塩化ビニル暴露群（症例群 7 名、対照群 2 名）に精巣がんのリスク増加、オッズ比が 6.6、95%CI が 1.4-32 が観察され、このリスク評価と可塑剤である DEHP 等のフタル酸エステルの暴露が関連する可能性について触れているというレベルでございます。

次に 27 行目、中国における横断調査では、DEHP や DBP を可塑剤とするポリ塩化ビニル製フローリング製造工場の男性労働者、これを暴露群としまして、対照とした建設会社の男性労働者 63 名を比べますと、29 行目、暴露群は尿中の MEHP 濃度が高く、血清遊離テストステロン濃度が低かったという報告がございます。

次に 34 行目、以上が職業暴露でございますが、DEHP の暴露指標としましては、尿や血液等の生体試料中の DEHP や代謝物の濃度を測定した研究が多数報告されております。次に示しますような生殖発生や神経発達等に関するさまざまなエンドポイントとの関連性が観察されております。ただし、生体試料からは多くの種類の代謝物が検出されていますが、DEHP の正確な暴露量測定は難しく、暴露量に基づく詳細な用量反応関係の検討には至っていないところでございます。

各々の影響について述べます。

54 ページ目、最後の行、男性の生殖発生に対する影響。内容については 55 ページ目からとなります。まず、1 行目から、不妊症の疑いで病院を受診した男性を対象に、尿中の DEHP 代謝物と精子及び血中ホルモン濃度との関係に関する調査が行われております。米国における調査で、3 行目、いずれも 400 名前後を対象としております 4 行目、尿中の DEHP 代謝物と精子の濃度、運動性、形態との間に有意な関係は見られなかった。また、7 行目、尿中 MEHP 濃度の増加に対して、精子の DNA 損傷に有意な増加が認められたこと、また、10 行目ですが、多重回帰モデルを用いた交絡因子の調整後、尿中

MEHP 濃度の増加に対し、血中のテストステロン濃度は有意な減少を示しているとの知見がございます。

また、13 行目の、次の知見ですが、尿中 MEHP 濃度と血中の遊離チロキシン(T₄)、総トリヨードチロニン(T₃)濃度の間にも負の相関がみられており、19 行目、MEHP と T₄ の有意な関係は、交絡を調整した後にも確認されたという知見がございます。21 行目、インドでも精液中の DEHP 濃度と、受胎可能群、不妊群を症例対照研究としまして、27 行目にありますように、異常精子、精子の脂質過酸化、ミトコンドリア脱分極、DNA 断片化、活性酸素などとの相関を報告しております。

次に、30 行目からは母親の暴露と出生児の生殖発生との関係でございます。これにつきまして 30 行目中ほどから、Swan らは米国の生後 2~36 カ月の男児 85 名を対象に、母親から妊娠中期に採取した尿中のフタル酸エステルのモノエステル代謝物 9 種類の濃度と、男児の AGI につきまして関係を調べております。Swan らの研究は、35 行目、2008 年には DEHP との関係を突きとめておりまして、2008 年には対象者数を 106 名に拡大しまして、AGD を年齢と体重のパーセンタイルで調節する混合モデルを用いた回帰分析、これを行うことで、DEHP の代謝物と AGD の間に負の相関を確認してございます。また、40 行目、MEHP と陰茎幅、次のページに移りまして 2 行目、MEHP と精巣下降との間に負の相関を認めております。

次に、女性の生殖発生に対する影響に移ります。9 行目から、まず、DEHP 代謝物と妊娠期間の関係について幾つかの調査が行われております。10 行目、米国のコホート調査につきまして、正常に妊娠した 283 名の妊婦を対象に出産の平均 12.2 週間前の尿中の DEHP 代謝物濃度と妊娠期間の相関を調べたところ、DEHP 代謝物濃度の増加と妊娠期間の延長に相関が示されております。括弧内にありますように、尿中 MEHP 濃度が 75 パーセンタイル値の女性は、25 パーセンタイル値の女性に比べて 2.3 日長いという結果が出ております。

一方、21 行目、メキシコの症例対照研究では、早産群の妊娠後期の尿中 DEHP 代謝物濃度は、23 行目、満期産群よりも高かった。しかしながら、比重又はクレアチニン補正後に有意差はない、そういう報告もございます。さらに、25 行目、イタリアの調査におきましては、臍帯血の 77.4%に DEHP または MEHP が検出されておりますが、MEHP が検出された新生児群は不検出群より在胎期間が短い、また、ロジスティック回帰分析により臍帯血中に MEHP が検出されないことと在胎期間の間に正の相関があると、はじめとは逆のような知見も得られています。

35 行目から、エストロゲン依存性疾患との関係について調べられております。インドで行われた症例対照研究では子宮内膜症について調べられております。これにつきましては、次のページに移りまして初めの 2 行目なのですが、血中 DEHP 濃度と子宮内膜症との間に正の相関関係が認められたことが報告されております。一方、イタリアで行われた症例対照研究では逆の結果というようなものも出ております。

少し飛びまして 17 行目では、米国国民健康栄養調査で 20～54 歳の女性のうち、子宮内膜症及び子宮筋腫の自己申告のあった女性について、尿中の MEHP 等のフタル酸エステル代謝物が調べられております。こちらにつきましては、20 行目、MEHP は負の関連が見られましたが、いずれも有意ではないという結果になっております。

また、23 行目、性成熟の早発との関連も調べられておりまして、プエルトリコの症例では、26 行目、症例群からは血中の DEHP と MEHP が検出され、対照群よりも血清中 DEHP 濃度が有意に低かったという、対照群は検出率も少なくても血清中の濃度も低かったとの報告がございます。しかしながら、29 行目、米国の最近の横断的症例対照研究では、中枢性思春期早発症の女兒 28 名と年齢と人種を一致させた対照群女兒 28 名の尿を調べたところ、尿中の DEHP 代謝物とその濃度に有意差はなく、DEHP 暴露と中枢性思春期早発症との関連は見られなかったという報告がございます。

次に、神経発達に対する影響、35 行目になります。37 行目、母親の妊娠中の尿中 DEHP 代謝物濃度と、母親への質問票調査に基づく男児の男らしい遊びのスコアの低下に関連が見られたという報告がございます。また、58 ページ目、韓国の小学生に対する IQ の調査がございます。韓国の小学生 621 名の横断的対照研究につきまして、母親の IQ 及びその他の交絡因子を調整する重回帰モデルを用いた解析により、子どもの尿中 DEHP 代謝物濃度は、語彙に関する IQ スコアと負の相関が見られたという報告がございます。

また、11 行目、その他といたしまして、12 行目からポリ塩化ビニルを用いた人工呼吸システムを用いた早産の新生児につきまして、肺傷害が起きているという事例がございます。18 行目、ブルガリアにおきまして、子どもを対象とした症例対照研究が行われております。調査の行われる 12 カ月前に喘鳴が報告された子どものほうが、室内のちり中の DEHP 濃度が有意に高かったという報告がございます。また、Jaakkola and Knight が試みたメタアナリシスでは、DEHP やフタル酸ベンジルブチルを可塑剤とする PVC 製の床材などから屋内暴露と、子どものぜんそく、アレルギー、鼻炎ですけれども、そのリスクに関係がある可能性が示唆されています。

最後に 28 行目ですが、動物での DEHP 暴露による肝臓影響の関与が疑われていいます。ペルオキシソーム増殖につきまして、EU では、ヒトでは DEHP 暴露とペルオキシソーム増殖の関連についてデータは得られていないが、ペルオキシソーム増殖因子（脂質低下薬等）を用いた試験において、ヒトのペルオキシソームに対する感受性が示唆されたことはなかったことに触れています。

ヒトへの影響につきましては以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ヒトへの影響につきましては、小グループにおいて最後の評価、TDI の算出に用いることは少々難しいのではないかという論点が出ているということですが、その点も含めて御担当の吉永専門委員に補足説明いただければと思います。よろしくお願いいたします。

ます。

○吉永専門委員 今、お話にあったように、今、この評価書の中の案の中にもあるように、ヒトに関する調査結果というのは最近になって少し増えつつあるのですが、全体的に見ますと動物に比べるとまだ散発的な報告がある段階という感じなので、今、おっしゃったみたいに小グループのほうの御検討のとおり、やはり、最終的に TDI とかは動物から出すにしても、そのときに人間と比較するという形の論点を残しておくという形かと思います。

そういう観点から見ますと、私も実は作業が遅れてしまって、今日に間に合わなかった部分がありますが、ごくごく最近になって出てきている、この一、二年で出てきている文献が幾つかまだ取り上げられていない部分がございますので、それは後ほど進言したいと思います。特に体重に対する影響ですとか、それから、すみません、妊娠中の暴露とそれから生まれてきた子どもの体重とか、あるいはここにも一、二例ありますけれども、肛門性器間距離みたいなものに関する影響に関して、新しい知見がこの一、二年で出ていますので、それを後で追加したいと思います。

それから、もう一つ、最終的に動物実験との比較ということをするときに、動物実験では多分、投与量がベースになるかと思います。それで、ヒトに関してはどうしても生体試料中濃度との量影響関係という形になりますので、そここのところの橋渡しをする必要が多分あって、それは多分、今、別途、事務局のほうでもやっていらっしゃると思うのですが、それを考えますと、ヒトに関する記載の部分で、なるべく尿中の代謝産物の濃度とかを比較的丁寧に書いておいたほうが、後で比較とかをするときにしやすいのではないかと思いますので、そういったことを少しつけ加えたほうがいいのではないかと思います。

あとは、ここの記載されている内容に関しまして、一部、内容はともかくとして、場所をもうちょっと移したりとか、少し用語の整理とかは必要な部分があるような気がしますけれども、それは細かいことなので、後ほど事務局のほうにと思っております。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの委員の方から何か御発言はございますでしょうか。

なければ、今の吉永専門委員からの御意見、あと、提言等を含めて評価書（案）の改訂を事務局のほうで進めていただければと思います。

今、吉永専門委員のほうからお話もありましたように、TDI の算出という目的に関していいますと、やはり動物実験での実験データをもとにして設定を行うのが適切かと思います。そこで、評価書（案）の前のほうに戻っていただきまして、14 ページの 2. のところでありますけれども、そこからの審議に進みたいと思います。順番的には発がん性まで区切りでありますけれども、関連する遺伝毒性についてもあわせて審議していきたいと思います。では、この部分につきまして事務局のほうから説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、14 ページ、2. 実験動物等における影響から説明させていただきます。

15 行目、(1) 急性毒性、一般に DEHP の急性毒性は低いと言われており、経口半数致死量はラットで 30.6 g/kg 体重、マウスで 49.7 mL/kg 体重、ウサギで 33.9 g/kg 体重との報告がございました。

次に亜急性毒性、20 行目、(2) でございます。こちらは①から⑤の五つの試験を記載しています。主に肝臓や腎臓へのような一般毒性の影響がみられております。

まず、21 行目、①7 日間亜急性試験、こちらは 7 日間の混餌投与試験が行われ、24 行目、肝ペルオキシソーム増殖がペルオキシソームに関連する酵素活性の変化、または微細構造の変化に基づき認められています。その結果、NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日としてございます。こちらは、WHO は肝臓におけるペルオキシソーム増殖の NOAEL を TDI 算出に用いています。

次に 31 行目、②2 週間/4 週間亜急性毒性試験、こちらは SD ラットに対する DEHP の 2 週間または 4 週間の経口投与試験でございます。こちらには用量が mg/kg という単位で記載されておりまして、体重当たりなのか、食餌当たりなのか、混餌当たりなのか、不明確な部分がございます。こちらにつきましては、肝、それから、腎臓、下垂体、副腎の病理所見が詳しく書かれておりまして、影響でみられたものといえますと 36 行目、300 mg/kg 以上投与群で好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大、次のページに移りまして、1 行目、腎臓につきましては 2 週間 1,000 mg/kg、4 週間 300 mg/kg 以上投与で近位尿細管の好酸性変化、3 行目、下垂体につきましては両期間の 3,000 mg/kg で体重が減少、副腎についての記載は、6 行目、4 週間 1,000 mg/kg で副腎球状帯細胞の空胞変性が起こり、3,000 mg/kg でそれが顕著になるという所見がございました。

次に③、10 行目、13 週間亜急性毒性試験がございました。こちらにつきましては、SD ラットに 13 週間の混餌投与試験が行われました。14 行目、5,000 ppm 投与群に肝重量及び腎重量の増加、また、16 行目、5,000 ppm 投与群の雄で赤血球数及びヘモグロビン値の減少が見られました。これを踏まえまして、20 行目、ATSDR は、肝臓、腎臓、血液系の慢性毒性に係る NOAEL を 37.6、LOAEL を 375 mg/kg 体重/日、EU も同様に腎臓影響の NOAEL を 37.6 mg/kg 体重/日としております。

次に 24 行目、④3 日～9 か月間亜急性毒性試験がございました。こちらにつきましては、主として肝臓への経時的な影響が詳細に見られている試験でございます。試験は 3 日、7 日、14 日、28 日及び 9 か月間の混餌投与試験です。みられた影響について、最低用量からみられた影響を述べていきますと、まず 29 行目、肝重量につきましては、肝重量は用量依存的な肝細胞肥大を伴って増加いたしました。また、32 行目、組織学的な変化ですけれども、33 行目、DNA 合成を指標としました用量依存的な細胞分裂の増加、これは 3 日から 7 日に起こる一時的なものですが、これが全投与群で起こっております。また、35 行目、最後のほうですが、時間及び用量依存的な門脈周辺への脂肪蓄積がみられております。

次に 38 行目、電子顕微鏡による観察では、この最低用量でペルオキシソームの増殖が

みられております。また、40 行目の最後ですが、用量依存的な小胞体の変化が見られております。それから、16 ページ 5 行目、生化学的な変化において、肝ペルオキシソーム酵素であるシアン化物非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素活性、それから 8 行目、 α -グリセロリン酸脱水素酵素活性、また、13 行目のラウリル酸水酸化酵素活性、これらに用量依存的に増大が認められております。このような所見を総合しまして、19 行目、ATSDR 及び EU はこの試験における肝臓影響の LOAEL を 50 mg/kg 体重/日としております。

次に、⑤その他について説明させていただきます。まず、23 行目、ラットの試験です。Noriega らは雄の SD ラット、LE ラットに 24 行目、生後 21 日から毎日、DEHP を強制経口投与した試験を行っております。25 行目、LE ラットでは 56～58 日齢に 10 mg/kg 体重/日以上での投与で肝重量の増加が認められております。また、98 日齢では 10 mg/kg 体重/日では増加は認められないのですが、100 mg/kg 体重/日では肝重量の増加がみられているという、肝重量の増加としましては一時的なものです、最も低い用量の知見が得られております。

次に 33 行目、サルの試験がございます。カニクイザルの若い成熟個体の DEHP の 14 日間強制経口投与試験、こちらでは、体重、肝臓、精巣への影響は認められなかった。また、36 行目、マーモセットにおける DEHP の 13 週間強制経口投与試験、肝臓、腎臓、膵臓、精巣、卵巣、血液生化学検査の結果に影響は認められなかったことが報告されております。次のページをお願いいたします。この試験におきまして、心臓や肺も剖検、検鏡の対象とされておりまして、DEHP の投与に関する異常は見られなかったと報告されていることから、ATSDR は Kurata らの報告に対しまして、全器官の NOAEL を 2,500 mg/kg 体重/日とし、サルはラットやマウスに比べて DEHP の経口暴露による肝臓への影響の感受性が低いように思われると記載しております。

以上が亜急性毒性の知見でございます。これらの知見のうちでは（2）の①がペルオキシソーム増殖ですが、最も低い用量ということになります。

では、発がん性及び慢性毒性の知見に移らせていただきます。

17 ページ、9 行目、①104 週間慢性毒性／発がん性併合試験、こちらにつきましては、B6C3F₁マウスを用いまして、100～6,000 ppm の間の四用量で 104 週間混餌投与試験が行われました。これにつきまして認められた影響は、14 行目、肝絶対重量の増加が 500 ppm 以上の雄で、また、15 行目、肝相対重量の増加は雌雄とも 1,500 ppm 以上の投与群で、また、腎への影響がございまして、腎絶対重量の低下は 1,500 ppm 以上投与群の雄、また、17 行目、1,500 ppm 以上投与の雌で慢性進行性腎症の増加、こういうものが認められております。また、20 行目に移りまして「また」から、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性が上昇しました。続きまして、腺腫と癌と合わせた肝腫瘍の増加は、500 ppm 以上投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌に認められました。なお、子宮や卵巣、下垂体、甲状腺、膵臓には投与に関連した病変は、観察されな

かったと報告されております。

26 行目から、この試験とは別に 78 週間の 6,000 ppm の DEHP 投与後、26 週間の回復期間を置いた試験では、雄の肝重量及び雌雄の肝パルミトイル-CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復し、肝細胞腺腫の発生率は継続投与群に比べて低下したという結果も得られております。著者らは、肝臓の腫瘍及びペルオキシソーム増殖に関する NOEL を混餌中 100 ppm (19~24 mg/kg 体重/日)、非発がん影響に関する NOAEL を混餌中 500 ppm (98.5~116.8 mg/kg 体重/日) としております。

34 行目、ATSDR はこれにつきまして、肝臓影響の LOAEL を 292、それから、35 行目に進みまして、腎臓影響の LOAEL を 354、また、36 行目、肝、腎の慢性毒性に係る NOAEL を 117 mg/kg 体重/日としております。次のページをお願いいたします。1 行目、発がん性の LOAEL についてですが、肝細胞腫瘍につきまして雄が 1,500 ppm に相当します 292 mg/kg 体重/日、雌が 354 mg/kg 体重/日としております。これについて理由は詳しくはわからないのですが、1,500 ppm ですと検査機関のバックグラウンドよりも有意な増加となっておりまして、著者らが採っております 500 ppm は同時対照群と比べての増加と論文に記載されてございます。

次に 11 行目、②103 週間慢性毒性／発がん性併合試験を説明させていただきます。NTP (1982 年) により Fischer344 ラットにおいて、0、6,000、1 万 2,000 ppm の 103 週間混餌投与試験が行われております。16 行目、肝細胞がんが投与群の雌で用量依存的に増加し、12,000 ppm で有意でありました。また、肝細胞がんと肝臓の腫瘍性結節と合わせた発生率が両投与群の雌及び 12,000 ppm の雄で増加しております。また、肝臓の明細胞性細胞変性巣の発生率が投与群の雌雄で用量依存的に増加しましたが、有意差はありませんでした。そのほか、下垂体とか甲状腺の腫瘍、精巣間細胞腫の発生が減少という知見もございます。

23 行目、ATSDR は慢性毒性の LOAEL を肝臓の明細胞性細胞変性巣に基づきまして、322 mg/kg 体重/日としております。また、24 行目に移りまして、発がん性の LOAEL を肝細胞がんに基づき、322 mg/kg 体重/日としております。EU も発がん性の LOAEL を 320 mg/kg 体重/日、最低用量ですが、これを EU 換算したもの、を LOAEL としてございます。なお、27 行目ですが、NTP は B6C3F₁ マウスでも同様の試験を行いまして、31 行目、すべての投与群の雌雄マウスで肝細胞癌と肝細胞腺腫を合わせた発生率の増加及び 6,000 ppm 投与群の雄で、腎臓の慢性炎症と精細管変性の増加を報告しております。

次に、35 行目、③104 週間慢性毒性／発がん性併合試験の説明をさせていただきます。これは F344 ラットを用いまして、DEHP を 0~12,500 ppm のうち四用量を用いまして、次のページをお願いいたします、104 週間の混餌投与試験を行ったものです。2 行目、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝重量の増加、肝パルミトイル-CoA 酸化酵素活性の上昇が認められました。また、雄では腎重量、肺相対重量、肝海綿状変性、単核白血球も増加いたしました。さらに、5 行目ですが、雄には膵臓腺房細胞の腺腫の増加がみられ、こち

らは 12,500 ppm で、ございます。6 行目ですが、肝細胞癌と腺腫を合わせた肝腫瘍発生率は、2,500 ppm 以上投与群の雄及び 12,500 ppm 投与群の雌で増加しております。

説明が遅くなりましたが、資料 2 という横長の紙がございます。こちらにつきまして、一番左端の列に評価書（案）の項立てと試験番号が並んでおります。こちらにエンドポイントですとか、NOAEL、LOAEL がどういうふうになっているかを簡単にまとめてございますので、御参考にご覧いただければと思います。今の説明ですと、（3）の③で、2 ページ目の下のほうになります。

では、（3）の③の説明を続けさせていただきますと、この混餌投与試験とは別に 78 週間投与後、26 週間の回復期間を置いた試験では、肝重量と肝パルミトイル-CoA 酸化酵素が対照群と有意差がないレベルまで回復しまして、肝細胞癌の発生率は継続投与群に比べて低下いたしました。著者らは横表（資料 2）でもありますように、肝臓のペルオキシソーム増殖に基づく NOEL 及び非発がん性の NOAEL も含めまして、混餌中 500 ppm（28.9～36.1 mg/kg 体重/日）としております。また、単核球性白血病につきましては、この系統のラットによくみられ、ヒトとの関連は疑わしいとしております。ここにつきまして、19 行目に ATSDR の所見があるのですが、書き落としがありまして、ATSDR は肝腫瘍の LOAEL としまして、著者らと同様に雄で 147、雌で 939 mg/kg 体重/日、2,500 ppm 相当という値を出しております、この一つ下の用量の値となりますと、著者と同様に 500 ppm が NOAEL と考えられます。

次に、④159 週間慢性毒性／発がん性併合試験に移らせていただきます。28 行目、SD ラットにおいて DEHP の 0～300 mg/kg 体重/日の混餌投与の生涯試験が行われました。30 行目、300 mg/kg 体重/日投与群で肝腫瘍及び精巣腫瘍の増加が認められ、用量依存性も有意でございました。35 行目、著者らは肝発がん及び精巣の発がん、これはライディッヒ細胞腫ですけれども、NOAEL を 95 mg/kg 体重/日としております。ただし、ライディッヒ細胞腫の発生率は時間依存性の片側、「傾向」の文字が余分ですが、片側用量傾向検定、これは Peto ら 1980 に従うとされていますが、では 30 mg/kg 体重/日、最低用量から有意差があると指摘してございます。

以上で、発がん性に関します個々の試験につきましての説明は終わりです。

次に、20 ページ目に移りまして参考ですが、DEHP による肝発がんのメカニズムを御紹介いたします。DEHP の発がん性のメカニズムに関する試験を表Ⅲ-1 に示します。こちらには、この表にありますように細胞形質転換が哺乳類の細胞質で細胞形質転換が陽性のものがあり、また、ギャップ結合細胞間コミュニケーション、*in vivo* ではイニシエーション／プロモーション（プロモーション作用）がございます。これらにつきまして、10 行目から、EU は DEHP には幾つかの細胞形質転換試験で陽性が見られ、この作用はギャップ結合細胞間コミュニケーション阻害と相互に関係していること、また、20 行目、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR） α と独立した異なる発がん性メカニズムを示すと主張されているようであること、これは次のページの 1 行目に著者を記載し

ておりますが、そういう主張があるということを述べております。また、3 行目の後ろのほうですが、イニシエーション／プロモーション試験について述べておりまして、EU は DEHP に主要なイニシエーション作用はなく、プロモーション作用はマウス肝臓において陽性であり、ラット肝臓では弱い、またはないと結論しております。

このメカニズムにつきまして、簡単に述べさせていただきますと 8 行目からですが、9 行目の ATSDR では正確にはわかっていないが、ペルオキシソーム増殖を介した持続的な酸化ストレスの誘導、細胞増殖、プロモーション作用の促進と推測されるとしております。また、12 行目、ペルオキシソーム増殖を介した作用の種差について、ラットとマウスでは反応性が高く、ハムスターは中程度、モルモット、イヌ、霊長類は反応しないことが示されているとしています。

15 行目からは EU の見解ですが、ATSDR と同様の肝発がんメカニズムを挙げています。しかしながら、16 行目、PPAR α の活性化が重要な役割を果たすのではないかと指摘しています。しかしながら、実験動物で見られた肝発がんはげっ歯類の特異的であり、ヒトとの関連はないと推測されるが、種差については PPAR α の発現の違いは質的ではなく量的なものであり、ヒトでの個体差もあること、そのほか、ギャップ結合を介した細胞内伝達への影響など、21 行目、ペルオキシソームに関連しない指標への影響による発がんメカニズムが存在し得る等から、DEHP によるヒトでの肝発がんリスクを完全に除外することはできないだろうとしております。

24 行目の Rusyn らのレビューの中では、DEHP に関する肝発がん性の作用機序につきまして、25 行目からありますように①から⑩の重要な事象を挙げておりまして、それらにつきまして、30 行目、これらの重要な事象が連なり、多様な分子シグナルと経路が組み合わさったものであると、作用機序をそう述べております。

32 行目から、最近の知見がございます。最近、野生型マウスと *Ppar α* 欠損マウスに 0.05% の DEHP を 22 か月間混餌投与したとき、肝腫瘍の発生頻度が欠損マウスのほうが野生型マウスよりも高いという知見が報告されてございます。また、35 行目、DEHP を投与された野生型マウスと欠損マウスの肝細胞腺腫の組織では、マイクロアレイ解析により、発現量に変化する遺伝子が全く異なっていることがわかりまして、腫瘍形成のメカニズムは異なることが示唆されております。これらは 2007 年、2008 年の報告ですが、38 行目、2009 年の Guyton らのレビューでは、PPAR α を活性化する化合物には多面的作用があること、次のページに移りまして、そのようなことから 2 行目、PPAR α アゴニストはヒトに発がんリスクをもたらさないという結論に再検討が求められるとレビューを結んでおります。

さらに最近、4 行目から、IARC と米国職業研究課題のワークショップで、発がん性の解明に向けた検討がされておりまして、これらの報告が取り上げられております。その検討に当たりましたエキスパートの見解としましては、8 行目、幾つかの証拠は DEHP に複数の発がんメカニズムがあることを示唆しており、そのうち幾つかはヒトとの関連性が

あるかもしれないと、そういう見解を示しているところでございます。

以上までが発がん性の知見であります。

次に遺伝毒性を説明させていただきます。遺伝毒性は 48 ページとなります。

22 行目、遺伝毒性の項でございます。DEHP の *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果をまとめたものを表Ⅲ-3 及び表Ⅲ-4 に示します。表Ⅲ-3 は次のページになります、次の 49 ページ目から 51 ページ目にかけて表Ⅲ-3 となっております。

これを文章でまとめますと、26 行目、①*in vitro* 試験、細菌を用いた *in vitro* の変異原性試験は陰性であり、*in vitro* 哺乳類細胞系での DNA 鎖切断、姉妹染色分体交換、染色体異常、小核あるいは多核を調べる試験で、遺伝毒性を示す証拠は得られていない。一方、真核生物を用いた *in vitro* 試験で異数性が、哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験で細胞形質転換が見られている。これは先ほどの発がんメカニズムで述べたものです。

表につきましてはここに記載のとおりでございますが、幾つか陽性のものがありますが、これらにつきましては、52 ページにあるように*印がついておりまして、52 ページの 1 行目、著者らの判定ではプラスなのですが、用量反応関係がないと判断しているものですか、*2 番目では、2 回目の試験で認められなかった再現性がないということ、また、*3 でも最初の試験は陰性、2 回目は 2 高用量群で陽性であるということ、また、*4 番目につきましては、IC₅₀ 以上の濃度では陽性だが、それ以下の濃度は陰性という、そのような陽性試験がかなり含まれているものでございます。

次に 52 ページ目、②*in vivo* 試験です。こちらにつきましては、表Ⅲ-4 はこの下に記載しておりますが、文章でまとめますと、ラット肝臓において DNA との結合が一試験で見られましたが、別の試験では見られず、小核試験は陰性であった。DEHP 暴露直後、細胞分裂増加に伴い DNA 合成が増加し、四倍体核の増加が見られた。また、マウス優性致死試験の一部が陽性であった。こちらにつきましても、陽性の試験と陰性の試験がまじっておりますが、おおむね陰性という形でございます。

53 ページに、このような遺伝毒性につきまして各機関の見解をまとめさせていただきました。5 行目、DEHP の遺伝毒性につきましては、WHO はさまざまな *in vitro*、*in vivo* 試験において、染色体異数性及び細胞形質転換の誘発を除き、DEHP が遺伝毒性を示すという証拠は得られず、MEHP、2-EH についても *in vitro* において MEHP による染色体異常が報告されたが、*in vivo* では誘発されないと報告されている、また、10 行目、EU は DEHP またはその主要代謝物は細胞形質転換や細胞の増殖、または異数性を誘発したが、これらの試験系は発がんプロモーターやペルオキシソーム増殖因子のような非遺伝毒性物質に対しても敏感に反応すること、13 行目、また陽性、陰性の結果全体を総合してみると、DEHP 及びその主要代謝物は変異原ではないと考えられるとしております。

15 行目、ATSDR も同様に短期遺伝毒性試験結果の大部分は陰性あるいは擬陽性であり、これらの証拠の重みづけ等から、DEHP は核 DNA の傷害を誘発せず、変異原や発がんイニシエーターというより、むしろ、げっ歯類の肝臓の細胞分裂促進因子や発がんプロ

モーターであり、エピジェネティックな毒性物質としてとらえるのが適切であろうとしております。

以上が遺伝毒性につきましての説明です。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございます。

今、御説明がありましたけれども、14 ページ、前のほうでありますけれども、そこでは実験動物等における影響ということで、急性毒性、亜急性毒性の試験結果が提出され、その後、発がん性試験、発がん性／慢性毒性の知見が紹介され、最後に遺伝毒性が紹介されたという順番でありました。

順を追いまして、最初に 14 ページの急性毒性、亜急性毒性から発がんの前まで、17 ページの 6 行目までのところについて、委員の先生方から御意見をいただければと思いますが、何か、委員の先生方から、この範囲につきまして御質問あるいは御意見があれば上げていただければと思います。どうぞ。

○那須専門委員 急性、亜急性実験のところでは 9 か月の実験を亜急性と言っていて、9 か月を亜急性と言っているのかどうかというのがまず一つ、それから、もう一つは多くの場合が NOAEL、LOAEL というのが体重とか、それから、何か酵素の変化でこれを決めているという、これが必要があるかどうかということをお聞きしたいと思います。

○能美座長 事務局のほうはいかがですか。

○今井評価専門官 酵素活性ですとか体重としましても、明らかに何かアウトカムに結びつくようなものとか、あるいはこれまでに得られている知見から、明らかな発現ではないのですが、悪性、毒性影響に結びつくようなものであるとか、そういうことが確認されているようなものであれば重要かとは存じますが、例えば病理所見が伴わないようなものなどですと、なかなか、私どもでは判断はつかないので、いろいろ先生方にお伺いしないといけないかと思います。

○那須専門委員 私たちも体重の変化というのは使うと思うのですが、もし、ほかに特徴的な毒性変化があれば、無理に使わなくてもいいのではないかというのが私の意見です。

○能美座長 どうぞ。

○前田評価調整官 先ほど 9 か月が亜急性かどうかという問いかけでございますが、15 ページの④につきましては、このプロトコル上、3 日、7 日、14 日、28 日、9 か月というふうな四つのタームの試験が一つになっていますので、亜急性というふうにとらえてもいいかとは思いますが、あと、大体、農薬とか動物薬の試験でも 1 年 6 か月を超えるものが、慢性というふうな形でとらえているケースが多いのが事実でございます。

以上です。

○那須専門委員 ありがとうございます。

○能美座長 ほかには何かございますでしょうか。どうぞ。

○田中専門委員 今回の質問にも関連することなのかもしれませんが、ところどころ、欄外に小グループ検討番号のところに、いわゆる 10 番とか、その番号が振ってあって、これは生殖毒性のほうでも引用されていますよという記載があるのですけれども、ここら辺の引用している文献のタイトルをそのまま例えば慢性毒性試験なら慢性毒性というふうにしていたら、生殖で引用するほうも同じように慢性毒性試験として引用していて、その中の生殖毒性のほうの文献として引用されているのでしょうか、ルールがわからなかったものですから。

○今井評価専門官 一応、試験名としては、試験期間の長さによって慢性毒性試験とかに区分しておりまして、例えば 24 ページ目をご覧くださいと、内分泌系及び生殖系への影響 (6) なのですけれども、①としまして 104 週間慢性毒性試験と記載しておりまして、こちらは (3) の①発がん性と同じ試験ですが、内容を切り分けて、(6)に記載しているという形になっております。

○田中専門委員 その例でいうと、28 ページの⑧が 2 週間／4 週間急性毒性試験及び生殖毒性試験というふうになっているのですけれども、これは。

○今井評価専門官 この試験につきましては、2 週間／4 週間急性毒性試験はこの前のほうにあったものと同じなのですが、投与した雌と非投与が交配される試験を別に行っておりまして、そちらを一緒にここに記載していますので、そういう表現になってございます。

○田中専門委員 わかりました。それで、すみません、私は余り今まで評価書は読んでいなかったのですが、評価書はこういうふうな安全性に関する記載の仕方は、このように試験ごとで記載していて、その中でも例えば毒性の分類で生殖毒性も分類するような場合には、一つの文献から 2 つの項目で引用するというような形を基本的にとられているのですか。

○今井評価専門官 すべてそうかはわかりませんが、この評価書案ではそういう形で整理させていただきました。

○田中専門委員 わかりました。ありがとうございました。

○能美座長 ほかに何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

それでしたら、次の項目ということで今度は発がんのほう、発がんは先ほどのページでいきますと、17 ページの 8 行目から 22 ページの 10 行目までの間についてですけれども、この点につきまして、那須先生のほうから何かコメントをいただければと思いますが。

○那須専門委員 DEHP の発がん性に関しましては、一番大きな動きがあった点です。それは 2000 年に IARC が発がんの分類を 2B から 3 に下げたということで、この 10 年間、いろいろなそれに対する反論や賛成という、そういう議論がなされた中で、いろいろの知見が出てきたということで、多分、先生方はお気づきだと思いますけれども、21 ページの 23 行目までと 24 行目からはちょっと違っているということにお気づきだと思います。私は IARC/NORA の委員会に直接かかわった者なのですけれども、昨年末ですが、IARC はまた DEHP の発がん分類を 2B にしました。

ということで、この評価書は最初のほうの部分は、ほとんど PPAR α 依存性の発がんということが前提となって、PPAR α がモード・オブ・アクションであるという、そういうこと的前提で何か評価書が書かれているので、ちょっとやっぱり整理する必要があると感じていたのですけれども、忙しくて、そこがコメントできなくて、4 月以降は時間がありますので、その点を少し事務局と協力させていただきたいと思います。モノグラフは出たでしょうか、準備中、インプレスという状態だったのですけれども。

○林課長補佐 現時点においてはまだ公表されていません。

○那須専門委員 まだ、公表されていないですか。では、まだ出ないのですね。そうすると、まだ、モノグラフは出るのは時間がかかるかもしれませんけれども、多分、スタンスはこの後半のスタンスで、いろいろな発がんの経路があるのだということで、モノグラフが書きかえられたと思いますので、その辺、協力していきたいと思います。

それから、一つはわからない点なのですけれども、20 ページの下の 2 行目、この上の表からペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α と独立した異なる発がん性メカニズムを示すというのは、どこから読むのでしょうか。

○今井評価専門官 失礼しました。20 ページ、10 行目からの引用につきましては、細胞形質転換試験や、ギャップ結合細胞間コミュニケーション試験について言及している EU のパラグラフを事務局で引用したというもので、この説明に不適だとしたら差しかえたいと思います。

○那須専門委員 ちょっとわかりにくいなと思いましたので。

以上です、私のコメントは。

○能美座長 どうぞ。

○山添専門委員 那須先生に教えていただきたいのですけれども、一つはフタレート的作用を従来は PPAR α として見てきたわけですよ。PPAR α 自身にロデントとヒューマンで作用機序が違うという考え方があって、実際、作用が違うということも言われてきているわけですよ。それと、最近の場合には PPAR α と全く違う機序で作用するという、例えば CAR とか、そういうのも出てきているわけですよ。そうすると、現時点では PPAR α のヒトとロデントとの違いという問題と、それから、全く PPAR α とは無関係なものとして発がんを見たほうがいいのか、その辺のところは、今、どういうふうな流れになっているのか、教えていただきたい。

○那須専門委員 実はまだ未発表の論文なので、自信を持って言えないのですけれども、実は DEHP が CAR を誘導するのですね。

○山添専門委員 僕も今、論文があるのですけれども、持っているのですが。

○那須専門委員 先生のおっしゃるとおりなのです。それで、その経路を少し検討しなければいけないというのは先生のおっしゃるとおりです。それから、もう一つはヒトとどのように違うかということは、ヒトの PPAR α を活性化することはするのです。だから、今までは活性化しないと言われていたのですけれども、ゴンザレスのところでヒューマナ

イズド PPAR α のノックインマウスができて、それで DEHP も確実に転写活性化するということがわかりましたので、もうちょっと、その辺を研究していかないと、本当の答えというのは出てこないと思います。ただ、私たちはヒューマナイズドマウスも使って発がん実験をやりましたけれども、がんは出てきますということで、ノックアウトでも出てきます、ヒューマナイズドでも出てきます、もちろん、野生型でも出てきますということで非常に複雑です。というのが、今、私がお答えできるところで、なるべく早く論文をまとめたいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

非常に単純に一色では割り切れないということかと思うのですが、中江先生から何かコメントというのは来ておるのでしょうか。

○今井評価専門官 中江先生からはお電話でコメントをいただいております、まず、評価書の知見ですとか内容については、特にこれでいいのではないかとすることがございます。また、肝腫瘍といいますか、PPAR α を経由する発がん性につきましては、ヒトでは直ちに関連はしないが、全く関連しないというふうに断定的には言えないと伺っています。また、そのほかの経路については、現時点では判断ができないというふうに考えているようでございます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ということで、単純にヒトに対して外挿できないとも言えないし、かといって、どのメカニズムがヒトに対して外挿できるかというのは、現時点ではなかなか難しいというところもあるのかなと思います。

あとは遺伝毒性のほうについて私が担当ですので、また、後で遺伝毒性との関連で、少なくとも動物における発がんのメカニズムということで、話を戻していただければと思うのですが、遺伝毒性について少しコメントさせていただければと思います。

遺伝毒性は後ろのほうで、48 ページから 53 ページまで大きな表になっておりますが、こちらの事務局からの評価書（案）にありますように、*in vitro* の変異原性というのはおおむね陰性でありまして、*in vivo* につきましても陽性という結果はあるのですが、いわゆるストラクチャーアラートといいますか、DNA との反応性を示すような構造を持った化合物ではないということは言えると思います。ですので、DNA に対して DEHP あるいは代謝物が直接反応して付加体を作ったり、DNA 鎖を切断するというふうな機構は、考えにくいのではないかと思います。ですので、先ほどの動物での発がん性、それから、若しくはヒトにそれが外挿できるかはまだ不明ですが、メカニズムとしては DNA に対して DEHP やその代謝物が反応して、突然変異を起こしてがんをつくっていくというメカニズムは、考えにくいのではないかとというのが私の考えです。

53 ページの 15 行目にありますが、ATSDR が言っているように核 DNA の傷害を誘発しないので、変異原や発がんイニシエーターというより、むしろ、げっ歯類の肝臓の細胞

分裂促進因子や発がんプロモーターであり、特にエピジェネティックな毒性物質としての可能性というのは、大いにあるのではないかと思います。クラシカルな遺伝毒性物質とは考えにくいというのが私の結論であります。

もし、何か、これについても委員の方から御質問等があれば受けたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、発がんとの関係で、TDI の設定にこうした先ほどの発がんあるいはその前の毒性についての知見というものが使えるかどうかということについて、議論していきたいと思うわけですが、先ほど資料 2 ですか、横長の資料を出していただきましたが、その中で真ん中から右のあたりに NOAEL という値があって、その中でこれまでに出てきた値で、一つが文献の 9 ですか、2 ページ目の上から三つ目が小グループ検討結果として◎がついておりまして、マウス 104 週間で 19 mg/kg 体重/日というふうな値が出ています。それから、あとは 13 番ですか、これも◎がついていますけれども、ラットの 104 週間の NOAEL、28.9 mg/kg 体重/日という値が出ています。あと、低い値としては前のほうに戻りますけれども、上から 2 つ目の亜急性毒性、ただ、これは小グループの検討結果としては△となっておりますけれども、2.5 mg/kg 体重/日という値が出ております。

こうした値につきまして、何か、先生方から御意見等をいただければと思います。また、私のほうでいわゆる非遺伝毒性の物質ではないかと結論しましたけれども、御異議等があれば、こうした NOAEL を設定するということは、遺伝毒性物質ですとできないこととなると思いますので、それも含めて御議論いただければと思います。いかがでしょうか。どうぞ。

○山添専門委員 一つはさっき機序がはっきりわからないという議論はあったのですが、一つは PPAR α も、それから、CAR もどちらかといえばげっ歯類で活性が高い、ヒトに比べても高いという種だと思うのですね、一応。そういう条件下で比較的暴露も高い濃度に至るまで、十分、暴露されているので、たとえ機序が完全にはわからないとしても、一応、それらの機能を含めた条件下でテストされた結果を見ているというふうを考えていいのか、もし、いいとすれば、現時点でこの動物実験の結果から通常どおり、ヒトでの影響ということの評価することが可能になると思うのですね。それがげっ歯類で十分評価ができないものであれば、それなりの少し考慮をしなければいけないのですけれども、その点について私は十分できているというふうに思うのですけれども、そういう意味で、現時点で知り得る限りの範囲においては、その辺のところは専門の先生方はどうおっしゃるのかなと思うのですけれども、先生、何かいかがですか。

○那須専門委員 私も山添先生の御意見に賛成で、動物ではしっかりしている、何回やっても出てくるということで、これは揺るぎない証拠だと思いますね。ですから、その点は迷う必要はないのだと思います。

○能美座長 ということですと、少なくともこの後、さらに別の生殖毒性ですとかが出て

まいりますので、そちらのほうのデータを最終的には加味して、TDI なりを決めていくわけですが、現在のここまでのデータで、一体、どういう文献を信頼していいのか、値を信頼してここまでのまとめをつくっていくかという点について、少し御議論いただければと思うのです。

事務局からも資料 2 をつくられた関係で、こういうふうな、先ほど私は 2 つ、3 つ、紹介させていただきましたが、こういう値というのはどうなのだというような提案があれば言っていて、先生方のほうでデータの信頼性なりについて、ここで御議論していただければと思うのですけれども、もし、事務局のほうで先ほどの文献の資料 2 の 9 だったですか、◎がついているのがありますね、それから、あと、13 も◎がついて、そこでこういう値というのを NOAEL としてとれるのではなかろうかというふうに思うわけですが、これについて何か少し追加で説明をしていただければと思うところですが、いかがでしょうか。

○今井評価専門官 この文献ですとか、資料を見る限り、この表(資料 2)にありますように ATSDR ですとか、あるいは EU など外からの評価をちゃんとしているという文献というふうに見受けられます、この 9 番と 13 番につきましては。また、これらについて比較的新しい文献というふうにも、1982 年とかの文献よりは 9 とか 13 のほうが 2000 年の文献という点で、新しいのかなというふうには感じております。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

この点を含めまして、ここでも、今日、発がんについての TDI を決めなければいけないというものではないわけですが、何か、この資料 2 で出されている一覧表がございまして、これについて各先生のほうから御意見ですとか、質問ですとかがあれば、ここで議論させていただければと思いますので、那須先生、何か、コメントがございましたら。

○那須専門委員 私は今まで述べたとおりでいいです。

○能美座長 そうですか。それでは、ほかの先生方から何かよろしいでしょうか。どうぞ、小泉委員長。

○小泉委員長 少し全般的なことでもお話しさせていただいてよろしいでしょうか。私は DEHP を研究したわけではないのですが、この評価書をずっと全体的に見てみますと、非常に種差の大きい物質ではないかと思います。随所に出てくるわけですね。そうすると、だいぶん前に、ダイオキシンでモルモットからハムスターまで、非常に種差が大きい物質について、いろいろ問題視されたことがあると思いますが、私は動物実験のほうは非常にきれいなデータが出るのはよくわかるのですが、今後、この動物実験が本当にヒトの健康影響評価として活用できるのかどうか、その辺についてしっかりと議論をしていただければ私はありがたいなと、ヒトのデータを使えないのかどうか、あるいは動物実験とヒトと比較して、それは何倍ぐらいの差があるのかとか、すぐさま、動物実験から TDI なり、

何なりを出すのではなくて、非常に全般的な評価をしていただければありがたいと思います。すみません、もっと先のことはあると思いますが。

○能美座長 非常に重要なポイントだと思います。この物質だけでなく一般的な評価として。何か、この際ですので御意見があれば。先生、どうぞ。

○那須専門委員 小泉先生のおっしゃるように、DEHP は代謝にも種差があるし、PPAR α の活性化にも種差がありますので、不確実係数をどういうふうにとるかというのが非常に重要です。もし、ヒトでの知見があればいいのですけれども、今日、ここに出てきたのを見ても、あるいは私が今まで見た中でも、このリスク評価に応用できるような知見というのがあるかなという気がするのですね。

なければ、種差を考慮してリスク評価するしかないと思うのですけれども、では、どういうふうに評価するかということで、さっき、代謝のところも出てきているのですけれども、実は今、私は代謝のところを研究してしまして、代謝も研究しているのですけれども、意外だったのは私の頭の中にはマーモセットというのはヒトに近いと思っていたのですけれども、ヒトに近くないのですね。ヒトはどちらかというとマウスに近かったのです、リパーゼの活性に関していえば。そうすると、先ほどグルクロン酸抱合にも非常に何か種差があって、ラットではないというような報告もありますし、この辺、みんなで力を合わせてどうやって不確実係数を決めていくかというのが、一つのこの調査会の論点になるのではないかというふうな気がしております。

○能美座長 ありがとうございます。

恐らく今日は時間がないので進めませんが、この後、生殖毒性等に入っていけば、やはり同じような種差の問題ですとか、ヒトへの外挿というようなことも出てくるかと思うのですが、今日は時間もありませんので、一般的なディスカッションとして少し何か御意見があれば、お聞かせいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○山添専門委員 先生、ちょっといいですか。今、代謝の話が出たのですけれども、基本的にヒトにおいてもフタレートの代謝がヒトの場合とげっ歯類の間で、定性的には基本的にはそんなに大きな差はないと思っています。どこに違いが出るかというと、げっ歯類ではメーンの最初のところに携わる CYP4A という P-450 が非常に強い誘導を受けます、例の Peroxisome proliferator のところで。そのために代謝のキャパシティが非常に大きいので、暴露が非常に高いところでは、げっ歯類のほうの代謝が早いということになります。その点では、ヒトの場合には蓄積傾向に高い濃度でなるということになります。しかし、その暴露の実態を考えて、濃度を考えれば、基本的には同じタイプの吸収、分布、代謝、排泄というパターンをとる点については、それほど大きな違いは考えてなくていいのではないかというふうに思っています。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生から何か。先生、どうぞ。

○田中専門委員 今の山添先生の話でいうと、冒頭といたしますか、吉永専門委員からヒト

の試料中の濃度といたしますか、そういうのが一つの結果としてあると。実験動物はそれこそ投与量基準のものがあるということで、コメントされていたときに、その橋渡しというようなお話をされていたと思うのですけれども、それはヒトで例えば精液ですとか、血中とかの試料中の濃度というものは、先ほど山添先生が言われたような代謝とか、ADMEのそのものを考えて、逆に暴露量を類推するような、そういうお考えということですか。橋渡しというのはどういう意味ですか。

○吉永専門委員 今、おっしゃるように少なくとも文献がきちんとあるのは、尿中の代謝産物の排泄量から MEHP とかの排泄量から DEHP の摂取量を推計する式というのが一応、できていまして、それは多分、それこそボランティアか何かに投与したときの出てくる量か何かからファクターみたいなのを決めたような式が多分、二つか三つぐらい提唱はされております。ただ、それが本当に例えばその辺、多分、多型の問題とかが少しあって、必ずしもどのヒトでも同じかと、その辺もありますので、どこまで適用できるかというところは少し未知数の部分がありますが、とりあえず、そういう式があることはあります。それがさっき申しました橋渡しという意味でございます。

○田中専門委員 ありがとうございます。

○能美座長 よろしいでしょうか。

そろそろ定刻に近づいてまいりましたので、今日のまとめといたしますか、何か、事務局のほうからありますか。よろしいですか。

本日はかなり分厚い資料ですのですべてはできずに、発がん、遺伝毒性までの部分へ進んできて、いわゆる非遺伝毒性の少なくとも動物に対する発がん物質であろうと。幾つか TDI を算出できるのではないかという候補の文献も出てまいりましたが、小泉委員長からもお話がありましたように、単に動物でのデータだけを使ってではなくて、やはりヒトあるいは動物の種差、そういうものを勘案して、総合的に考える必要があるだろうという提言があったと考えます。本日はここまでで審議はとめて、この次は神経の影響あるいは生殖のほうについて議論したいというふうに考えます。

議事次第ではその他というのがありますが、何かございますか。

○林課長補佐 特にございませんが、次回の器具・容器包装専門調査会の会合につきましては、後日、日程調整をさせていただいた上で、改めて予定を御連絡いたしますので、よろしく願いいたします。

○能美座長 それでは、今日は審議を 2 時間、どうもありがとうございました。各先生方から修正等がありましたら、事務局のほうへ送っていただきまして、それを踏まえて新しい評価書（案）をつくっていただければというふうに思っております。

それでは、これで今日の調査会を閉会させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。