

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第17回会合議事録

1. 日時 平成24年5月11日（金） 10：00～12：13
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、中江専門委員、広瀬専門委員、
山添専門委員、横井専門委員、吉田専門委員
 - (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、野村委員、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、高山評価情報分析官
前田評価調整官、林課長補佐、今井評価専門官、山本係長、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 平成24年度食品安全委員会運営計画
 - 資料2 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3 DEHPの肝発がん作用と種差についてーヒトへの外挿に関する論点整理ー
 - 資料4 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）
 - 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、定刻となりましたので、ただ今より第 17 回器具・容器包装専門調査会を開催したいと思います。

本日は、専門調査会メンバー11名中8名に出席していただく予定となっております。

ただ、吉田専門委員につきましては、今、電車が事故で遅れているということで、まも

なく到着されると思います。

また、井口専門委員、那須専門委員、吉永専門委員は御都合により欠席ということであり
ます。

それから、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、野村
委員、野村委員につきましても 5 分ほど遅れるということがございますけれども、それ
から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) 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) 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。

4 月 6 日付で評価情報分析官として高山分析官が着任しております。

○高山評価情報分析官 高山でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、本日の配布資料の確認をお願いいたします。

まず、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 といたし
まして、平成 24 年度食品安全委員会運営計画、資料 2 といたしまして、器具・容器包装
評価書 (案) フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、資料 3 といたしまして、
DEHP の肝発がん作用と種差について、資料 4 といたしまして、A3 のものがございます
けれども、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、参考といたしまして、小グループによる DEHP の毒性試験の整理と検討結
果についてでございます。

本日の配布資料は以上でございますが、不足等あればお知らせください。

○能美座長 不足等はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等につい
て」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。

○林課長補佐 それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事
項について報告いたします。

本日の議事について、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定の 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、本確認に関しましては、今年度からの取組でございますので、取扱い等についま
しては今後改めて御相談させていただきたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたしま
す。

以上でございます。

○能美座長 それでは、提出いただいた確認書についての相違はございませんでしょうか。
それでは、議事に入りたいと思います。

まず事務局から運営計画についての説明があると思っておりますので、説明をお願いいたしま

す。

○坂本評価課長 それでは、お手元の資料 1 をお願いいたします。

本年度最初の専門調査会となりますので、こちらに基づきまして、ポイントのみの御説明とさせていただきますが、今年度の食品安全委員会の運営計画についての御説明をさせていただきます。

こちらの 1 ページをお願いいたします。

第 1 の (2) が重点事項となっております。こちらの①にございますように、食品健康影響評価の効率的な実施に向けた体制の整備ということで、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項となっているところでございます。

ページをめくっていただきまして、2 ページをお願いいたします。

2 ページに (3) といたしまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催がございました。

必要に応じて以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するとなっております。①にございますように、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置、②にありますように、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題について、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議、あるいは関係する専門調査会を合同で開催するということがございます。

(4) 専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連携・調整等を行うための会議を開催するということがございます。

次の 3 ページに、第 3 として、食品健康影響評価の実施という項目がございます。こちらの 1 は評価を要請された案件の着実な実施ということで、(1) では、平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきまして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断することになるということでございます。

(2) は、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価についてで、要請事項の説明を受けた日から 1 年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。

2 は評価ガイドライン等の策定で、具体例として農薬に関する記載がございます。

3 が「自ら評価」の関係となっております。

さらに資料をおめくりいただいて、5 ページ以降に第 4 といたしまして、施策の実施状況の監視、第 5 といたしまして調査・研究事業の推進、7 ページにはリスクコミュニケーションの促進、9 ページには緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、国際協調

の推進についてございます。

この資料をご覧いただきまして、何か御不明な点等ございましたら事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう、事務局も今後とも努力いたしますので、本年度もどうぞよろしくお願いいたします。

説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただ今の御説明につきまして質問がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、議事のほうに入らせていただきたいと思います。

1 ですが、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です。

では、事務局から資料の説明をお願いします。

○林課長補佐 本日の DEHP の審議に係る資料について御説明いたします。

まず資料 2 の評価書 (案) でございます。

こちらは、専門委員の先生方に知見の確認等をしていただきまして、これまでにいただいた指摘事項を反映させたものでございます。

なお、前回の調査会の際には記載がございませんでした暴露に関する記述についても一部つけ加えさせていただいております。

それでは、1 ページ目の目次をご覧いただきたいと思います。

本評価書 (案) のうち、前回の専門調査会におきましては、目次にごございます項目でいきますと I. の評価要請の経緯、II. の評価対象物質の概要、III. の安全性に係る知見の概要、このうちの 1. 体内動態、それから 2. の実験動物等における影響のうち (1) 急性毒性、(2) 亜急性毒性、(3) 発がん性及び慢性毒性、少し飛びまして (7) 遺伝毒性、それから 3. ヒトにおける影響について、内容の確認をいただいております。

本日の審議におきましては、前回確認できませんでした 2. 実験動物等における影響のうち (4) 神経への影響、(5) 免疫系への影響、(6) 内分泌系及び生殖系への影響を中心に御審議いただければと考えてございます。

続きまして、資料 3 でございます。

資料 3 は、前回の調査会におきまして検討事項になりました DEHP による肝発がん作用と種差について、体内動態御担当の山添専門委員、横井専門委員、吉田専門委員、発がん御担当の中江専門委員、那須専門委員に御協力いただいて作成したものでございます。

本日は、また後ほどこの資料 3 に基づきまして体内動態における種差を中心に御審議いただきたいと思いますと考えてございます。

続きまして、資料 4 でございますけれども、こちらの A3 の資料 4 でございますが、前回も同じような資料をお出ししたのですが、その資料をリバイスしたものでございます。

このうち真ん中あたりのカラムが本調査会 (案) となっておりますけれども、NOAEL、LOAEL 案を記載してございますし、このほか、事前コメント欄として、一番右側のカラ

ムにございますけれども、これらの部分につきましては、生殖発生毒性御担当の田中専門委員、井口専門委員、小グループのメンバーでございました広瀬専門委員、那須専門委員に御検討いただいたものを記載してございますので、本日の調査会の中で御議論いただきたいと考えてございます。

なお、参考資料といたしまして、前々回の調査会の資料でございました小グループの検討結果について、を配布してございますので、適宜ご覧いただければと思います。

資料についての全般的な説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

では、本日はまず前回からの続きであります体内動態の種差について審議いただきたいと思えます。

その後、評価書案のⅢ．安全性に係る知見の概要のうち、前回の調査会で知見の確認を行っていない 2. 実験動物等における影響の (4) 神経への影響、(5) 免疫系への影響、(6) 内分泌系及び生殖系への影響について評価書(案)の内容を審議していただきたいと思えます。

NOAEL、LOAEL、から TDI を導出する際の不確実係数の検討に当たって、発がん、非発がんを問わず、体内動態や toxicodynamics の種差について考慮しなければなりませんので、前回の調査会において、発がんのメカニズムにかかわる議論の中で種差についての議論がありましたけれども、ここで議論しておく必要があると考えます。

資料 3 は、前回の調査会での議論を踏まえて、前回の調査会後に各先生の協力をいただいて準備した資料です。

本日は、PPAR α に詳しい那須専門委員が御欠席ですので、本日はこの資料のうち体内動態における種差にかかわる部分について審議したいと思えます。

この資料 3 の 1 ページ目、2 ページ目、3 ページ目だと思います。ここの部分につきまして事務局より説明をお願いいたします。

○山本係長 資料 3 について説明をいたします。

まず資料の構成ですが、大きく 2 つに分かれております。まず前半部分が 1 として体内動態における種差、それから後半部分が 3 ページ目以降の 2 として肝発がんにおける感受性の種差、toxicodynamics のほうの種差について、3 としまして、toxicodynamics の種差について、主に PPAR α だとか CAR についてですが、その補足情報、背景情報を載せてあります。

本日は、1 の toxicokinetics のほうの種差についてのみ説明をいたします。

まず (1) 知見の整理ですが、既に前回の調査会で確認いただいたものもありますので、なるべく要約して説明いたします。

まず①吸収率の種差についてですが、2,000 mg/kg だとか 500 mg/kg といった高い濃度においては、ラット 55%、もしくはラット 66%ということで非常に高い吸収率がみられている一方で、マーモセット、カニクイザルではそれと比べると随分低い吸収率となっ

ております。

その一方で、100 mg/kg という濃度では、ラット、マウス、カニクイザルともに同じような範囲内の吸収率におさまるのではないかという報告もあります。

一方、ヒトでの吸収率はどうかといいますと、EU などは約 50%という報告があるのに対して、ATSDR では投与量の約 20%から 25%と推定されております。

②の代謝の種差のほうですが、特にリパーゼ活性に種差が大きいと言われておりまして、活性の高い順番に、マウス、ラット、マーモセットというふうに言われております。

2. ですが、これはヒトとマウスのリパーゼ活性を比べた試験でして、こちらは本日御欠席の那須先生からの提供の知見です。ヒトの肝組織とマウスの肝臓を用いた試験では、リパーゼ活性は肝ミクロソームをプールした場合、ヒトはマウスに比べて 7 分の 1 程度であった。また、ヒトの ALDH 活性も同程度かむしろ低い傾向にあった。いずれの酵素活性も個人差が大きく、特にリパーゼでは 10 倍程度の差がみられたということでありませう。

次の・から 4 つの・に関しては、横井専門委員から提供いただいた知見です。

後ほど詳しく説明いただければと思いますけれども、まず 1 つ目の・、ラットとマーモセットに同量 DEHP を投与した際、MEHP 量はラットのほうがマーモセットよりも高かったという報告。

それから、2 つ目の・、マウスでは AADAC、アリルアセタミドデアセチラーゼという主に肝臓に発現しております酵素が触媒能を有するという報告もありますということ。

それから、コレステロールエステリパーゼの種差については報告はないということ。

それから、次の・ですが、これはドイツ人とアメリカ人における尿中の DEHP 代謝物の割合をみた試験ですが、要約しますと、MEHP の尿中排泄量よりも、MECPP だとか MEHHP といった MEHP の酸化代謝物の尿中排泄量のほうが MEHP そのものの尿中排泄量よりも多いということの報告です。

続きまして、グルクロン酸抱合能についてですが、こちらについても種差があることが示唆されております。

ラットではグルクロン酸抱合体として排泄される代謝物の割合は認められないということですが、その他の動物種では記載のとおり代謝物の割合が報告されております。

続きまして、グルクロン酸抱合体に関する報告ですが、こちらも横井先生からの提供です。

グルクロン酸抱合体として排泄されるラット以外の種においては、グルクロン酸抱合能に差があるわけではないということが *in vitro* での肝臓を用いた実験で分かっているということです。

最後の・ですが、ラットを用いた DEHP 混餌投与試験では、P450 の活性が雄、雌ともに増大したという報告がなされております。

以上の知見の整理を受けまして、動物実験のデータをヒトに外挿するに当たって考慮す

べき事項を(2)に挙げさせていただいております。

まず①、投与量と吸収率の種差についてですが、どのぐらいの投与量であればヒトとげっ歯類の吸収率に大きな差がないと考えてよいのかというのがまず1点。

それから、②としまして、毒性影響を引き起こす活性体について、a ですが、肝臓や生殖系への毒性影響を引き起こす活性体は MEHP であると考えてよいのかということがまず1点。

それから、b としまして、活性体が MEHP である場合、生体影響は DEHP 投与量ではなく、MEHP 内部暴露量を考慮に入れることが適切であると考えられるが、代謝能の種差に基づく MEHP 内部暴露量の種差をどのように考えるのか。

以上のような事柄を考慮に入れて議論をいただければと思います。

こちらからの説明は以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、担当されました専門委員から補足の説明と、それから考慮すべき事項の①、②に対するコメントをお願いしたいと思います。

横井先生、よろしくお願いいたします。

○横井専門委員 いろいろ調べさせていただいたのですが、最初のステップの未変化体から MEHP にいくリパーゼ活性ですが、膵臓に非常に高いコレステロールエステルリパーゼの種差についての報告もありませんし、それから、腸管では多分カルボキシエステラーゼ又は AADAC という酵素が関わっていると示唆する論文もあるのですが、いずれにしても、未変化体がいずれの種でも血中にたくさん回っているわけではなくて、すべてリパーゼ分解後の DEHP の代謝物が生体内で検出されるということで、未変化体の量にはあまり注意を払う必要がないのではないかと考えます。あまり種差がないと。

その後の UGT のグルクロン酸抱合酵素活性の代謝物ですが、これらも非常に効率よく尿中に回収されていますし、それから、高いパーセントで回収されています。ですから、それぞれの代謝物のプロファイルに差はありますけれども、全体として大きな種差はないと考えます。非常に効率よく UGT で代謝されてきていると考えます。

実際、もし非常に高い活性代謝物ができるのであれば、このような尿中で検出されるということはあり得ないわけで、体の中にそのまま取り込まれて細胞毒性を示すというようなことがあるのですが、そういうことを意識した研究論文というのはありませんし、また、この体内動態から考えますと、なかなかそういうことも考えにくいのではないかと、可能性は低いのではないかと印象でございます。

あとは、体内暴露量の推定ということに関することも、定量的な論文がございませんので、なかなかここで定量的に議論することは難しいかと思えます。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

なかなか定量的な議論といえますか、そういう報告というのは少ないのだということだ

と思いますけれども、山添先生、何かコメント、御意見ございますでしょうか。

○山添専門委員 今、横井先生が話してくださったように、代謝系の物質の変化については基本的には同じ、関与するものについては種差がある可能性があるということだと思います。

グルクロン酸抱合能がヒトの場合は結構あるということで、それほどヒトにおいて実験動物に比べて貯留するといえますか、組織に残っていくということは考えにくいというふうに考えられます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

では、吉田先生、何か御発言あれば。

○吉田専門委員 私のほうは特に御両人の意見については添えることはないのですが、ただ、やはり代謝物の役割をどう考えていくかということが一番大きな問題ではないかと思っております。

○能美座長 どの代謝物がどの毒性に関係していくかという。

○吉田専門委員 ええ、代謝物が一番どこに関係しているかということは、今いろいろな作用を起こしていて、どれが本当のものなのかということがなかなか見えてこないというのが今の現状だと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかに那須先生からもコメントいただいているということですが、事務局のほうでもし持っておられるようでしたら紹介いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○山本係長 本日、机上のみお手元参考として配布しているのですが、資料の一番下に那須先生からのコメント、暫定版ということで、左上にホチキスどめがしてあります二枚のつづりの資料があります。

まず那須先生には、考慮すべき事項二点についてそれぞれコメントをいただいております。

まず一点目ですが、投与量と吸収率の種差について、那須先生の御回答は不明となっているのですが、こちらの詳細を説明いたしますと、まず吸収率と代謝の二つの要素があるわけなのですが、特に吸収率について、なかなかデータというものが無いということで、そちらのほうは未確定なのだけれども、恐らくは那須先生たちのチームの測定の経験だとヒトの MEHP の濃度はマウスとそこまで変わらないということもあるので、吸収率にもそれほど大きな差はないのではないかと那須先生御自身は想像されているということ。

あと、代謝のほうに関しましては、先ほど資料 3 で説明したとおりですが、代謝の種差の 2 つ目の・で、那須先生たちのチームの研究によってヒトのほうのマウスよりも 7 倍程度リパーゼ活性は低いと。またそのほかの ALDH といった酵素についても同じような傾向がみられたということに加えて、個人差もかなり大きいのかなということが言われているので、恐らくは、ヒトが実際に DEHP に暴露されているような濃度に関していえ

ば、げっ歯類に上乘せしてヒトで多めにリスクを見積もらなければいけないかということについては、そういったことはないのではないかとというふうに那須先生からはコメントをいただいております。

○能美座長 よろしいですか、これで。ありがとうございます。

リパーゼ活性ですとか、その後の代謝能にある程度げっ歯類とヒトで差はあるのかもしれないけれども、低用量で暴露されている場合ですと、そこにヒトとげっ歯類の間で差が出てくる可能性は低いのではないかとというふうな御意見かと思えます。

あと、同様の物質でフィブラートですか、それについての御意見を横井先生からいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○横井専門委員 先ほどの代謝とはちょっとあれなのですが、発がんに関してフィブラートというのが、ヒトでどのくらい断定的に発がんに関係していないかというのを少し調べたのですが、IARC のモノグラフ 66 に meta-analysis のまとめと、それから WHO のコメントがありまして、meta-analysis でも odds ratio 0.9、ヒトにおいて有意なフィブラートによる発がんの影響というものはないと。confidence interval が 0.7 から 1.1 でするので、影響がないという 1 にほぼ近い。そうしたデータと、さらに、WHO のコメントについて根拠がしっかり調べ切れなかったのですが、WHO もそうした発がんに関することでヒトにおいて有意に何かあるということは一切ないというようなコメントがこのモノグラフに記載されております。

それ以外、ないという証明はなかなか難しく、そうした論文はないのですが、皆さんこれを引用されて論文のイントロを書かれておられるようです。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

今のフィブラートとは別件で、こちらの資料 3 に横井先生からいただいた知見で、ラットではグルクロン酸抱合というのが検出されないというふうなお話だったのですが、下のほうにラット以外の種ではグルクロン酸抱合体として排泄されるけれども、グルクロン酸抱合能に差があるわけではないというのが *in vitro* での肝臓を用いた実験で分かりましたという記載がありますけれども、その関係が、私、読ませていただいて今一つよく分からなかったのですが、能力に差はないけれども、代謝物としてラットではあまりそういうのは出てきませんというのは、それはどう理解すればよろしいのでしょうか。

○横井専門委員 これは 86 年のちょっと古い論文で、これは事実を述べただけなのですが、ちょっと怪しいのではないかと思います。グルクロン酸抱合活性というのは膜にかなり pore をあけてあげないと活性が出ませんので、この当時はその処理をしていない段階で計っていると考えられます。

ですから、もう一回ラットのマイクロゾームをしっかりと用いて、今のちゃんとしたやり方で、アラメチシンなどを使うのですが、そうしたものでちゃんと活性を計ればしっかり出るものだと思います。マウスとラットとヒトでグルクロン酸抱合能は、プロファイルは違

いますけれども、大きな種差という報告はほとんどないのです。肝臓と腸管の種差というのはありますけれども、こうしたことの種差というのはございませんので、多分これは測定上の怪しさだと思います。

○能美座長 そうすると、グルクロン酸の抱合体についてもヒトとげっ歯類の間であまり顕著な差というのはないのだというような考え方でよろしいのでしょうか。

○横井専門委員 はい。最近、マウスのデータが多いのですが、そうしたものは全く差が、プロファイルは若干違いますが、トータルの差はございませんので、多分げっ歯類とヒトではあまり大きな差はないものだと考えております。

○能美座長 ほかにこの点に関しまして、ほかの委員の先生方から何か御意見、御質問等ございませんでしょうか。

リパーゼの活性というのは随分何か差があるようにも書いておるのですが、低用量であれば低くてもちゃんと分解することができるので、最終的にはあまり影響がないというような、そういうとらえ方でよろしいのでしょうか。ちょっとそこについてもコメントいただければと思います。

○横井専門委員 多分、ちゃんとした証明したデータはないのですが、構造推定からいきますと、さっきの資料にございますようにコレステロールエステルリパーゼだと思うのですが、これは腭液に非常に高く肝臓にあまりないのです。肝臓中では多分 CEL の 1 か 2 プラス AADAC が関与していると思いますけれども、それらもその後の MEHP と、さらに酸化代謝物の量の関係を見ますと、リパーゼ活性が律速段階になっているということ推定するデータは全くございませんので、多分リパーゼ活性に種差はあるけれども、トータルで考えた場合にはそうした種差の律速にはなっていないという印象でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

先ほど、吉田先生のほうから、代謝物がいろいろ測定されるけれども、実際に毒性と関わるものがどれかというのはなかなか難しいのだということで、メインな代謝物質は mono 体だと思うのですが、これからいろいろな神経毒性ですとか、毒性について議論があって、そこの代謝物との関係が議論されると思うのですが、何か概括的にコメントをいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 概括的という問題なのですが、とにかく排泄されていく分は多分大丈夫だと思うのですが、途中、途中で出てくる過程でのいろいろな問題点もあるかもしれないということなのです。

ただ、薬物を投与して行って実際にいろいろな変化が起きているのは分かることは分かるのですが、実際にどの代謝物がどういう流れになっていっているということ、例えばこの場合 PPAR α の活性化もそうですが、そのときに薬物は一体どこに存在していて、本当にそのものと結合しながらやっているというわけではありませんので、多分。その辺の問題をちょっと整理する必要があるという印象なのです。薬物は薬物で、この化合物は一体どこに存在して作用しているのかというのが、発端といたしますか、そういうものがなかなか

か分かりにくいのではないかとということです。

ですから、そういう意味でいうと、代謝物をいろいろチェックしてみないといけないのではないかなという気がしているのですが。

○能美座長 何かほかに御意見、御議論ございますか。よろしいですか。

山添先生、御専門の立場もありますでしょうし、現在の議論全体について何かコメント、御意見いただければと思いますけれども、いかがですか。

○山添専門委員 先生方からもう既にお話しになってくださっていると思うのですが、基本的には、どれだけ投与されたものがどういう形で体内に入って、どういう組織に貯まっていくのか。低濃度でありながら、脂溶性があるということで、当初には、当然のことながら肝臓があるわけですが、もう一つのターゲットとして脂肪組織、それから性腺とか、そういう比較的一旦入ると動きに乏しい組織に貯まったところ、そのところで何らかの作用をする可能性で、肝臓の場合には入れば、先ほどから説明があるように、基本的には排泄の方向に働くということで、物質はそこから処理される、あるいは腎臓からグルクロン酸抱合体が一番尿中からも出ていくという形で、除去の方向に働きます。

ですから、一旦入ったものが貯まる組織、移動の機能に乏しいところで何らかの作用をするかということにやはり関心を持ってチェックをし、毒性という観点からは見ていったほうがいいのではないかと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

これから毒性について、発生毒性などを議論して、最終的にリスク評価を行っていかなければいけないのですが、その中で、不確実係数ですとか、そういうものをまた議論していくわけですが、そういう中に、この代謝の種差から見て、特段、不確実係数、ヒトとげっ歯類の間で大きな何かがあるとか、そういうふうなものというのは、今回の議論を聞かせていただきますとそれほど大きくはないようにも思います。そこに関連して、リスクの違いというのでしょうか、不確実係数の設定等に関してこの種差というのはどの程度考えればいいのかということ、山添先生、難しい質問ですが、いかがでしょうか。

○山添専門委員 これはげっ歯類とヒトというのが基本的なデータとしてある中で、げっ歯類は、先ほども出てきましたが、PPAR α という核内受容体による酵素誘導が起きて、それによって入ってきたフタレートの誘導体を酸化的に代謝するという機能が、過剰に入ってきた場合に対応するシステムを持っているということになります。

ラットでは抱合能があるかないかはっきりして、多分あるだろうというのが、横井先生からもコメントをいただきましたが、それを踏まえすと、ヒトの場合にはそういう酵素誘導系はあまり働かないけれども、抱合とか、それからオメガ水酸化の系は当然存在していますし、ヒトでも起きるので、そういう系によって除去されると。

トータルなキャパシティとしては、そういう意味では若干ヒトのほうが平均値としては能力的に、トータルキャパシティは若干低いかもしれないけれども、ヒトの場合は個人差というファクターも含んで、ただ、暴露前のレベルから見ると、そんなに高くない場合に

は、十分それを処理できる範囲を超えているとは考えにくいと。

だから、これは実験動物のデータとヒトでの暴露のデータをみた場合、一応適用の範囲にあって、処理できる範囲に一応はあるのではないかと考えればいいのではないかというふうに思いますが。

○能美座長 高用量で実験室などで暴露した場合にはもしかすると差が出るかもしれないけれども、実際にその人が環境中とといいますか、食品関係で器具・容器包装等で暴露されるような濃度に関してはヒトとげっ歯類の間で特段の大きな差というのは考えなくてもいいのではないかというふうな御意見かと思えます。ありがとうございます。

何かこの点につきましてほかの委員の先生方からありますか。よろしいでしょうか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 不確実係数の話に少し話が及んだので、コメントというか、専門ではないのですが、当初はリパーゼの活性とかを考えると、不確実係数の観点からすると、ヒトよりもラットのほうの感受性が高い。通常、動物よりもヒトのほうの感受性が高いという意味で不確実係数を考えることが多いので、そういう観点からすると、不確実性については、種差がないという証拠が逆に固まるということは、例えば不確実係数が **dynamics** と **kinetics** とに分かれるので、少なくともその **kinetics** のファクターについては、ひょっとしたら割り引くことを考えてもいいのかなとは思いましたけれども、ただ、定量的な話ができないというコメントもありましたので、そう考えると、結局通常どおりの係数になるのか、その辺はまた後日の検討だと思うのですが、そういう感想を持ちました。

○能美座長 ありがとうございます。最終的にはそういうことも含めながら議論というふうに思いますが。

ほかに何か御意見等ございますか。よろしいですか。

それでは、今日の議論、いろいろな形で出たと思えますので、事務局のほうで評価書案の修正をお願いしたいと思えます。

それでは、この体内動態の種差につきましての議論はここで切り上げさせていただきまして、次のほうに移っていきたいと思えます。

今度は、神経の影響ですとか、免疫系の影響ということになると思えます。

評価書（案）のほうに戻りまして、事務局のほうから神経系への影響、免疫系への影響について説明をお願いしたいと思います。よろしくをお願いします。

○今井評価専門官 それでは、資料 2 の評価書（案）、23 ページ～25 ページを用いて、若干かいつまんで説明させていただきます。

また、説明におきまして「低用量」という言葉を使いますが、これは我が国の TDI の設定根拠となりました 3.7～14 mg/kg 体重/日を基準としまして、それより低いものを指すものとして使わせていただきます。

では、23 ページ 24 行目からですが、まず 24 行目から 28 行目の知見、これは F344 ラットの雌に 50～5,000 mg/kg 体重/日の投与を行った場合、神経行動学的影響はみられ

なかったという報告でございます。

それから、29行目から32行目までの知見、これはマウスやラットへの、30行目、104週間慢性毒性・発がん性試験における知見ですが、これは本評価書案の18ページの(3)の①と③になるのですが、その試験では、脳や末梢神経、脊髄神経、脊髄に組織変化はみられていないという知見がございます。

33行目に移りまして、そのほか、これは小グループでは未検討の試験ではございますが、妊娠したラットにDEHP溶液を0又は概算しまして7.5 mg/kg体重/日、これは脚注に書いてあるのですが、これを経口投与いたしますと、胎児の脳組織におきまして、投与群では脂質が少ないこと、また脂質を構成する脂肪酸に変化がみられているという知見がございました。

ただ、この知見につきましては、二群構成の試験でございます。

では、次に、24ページ7行目、①発達神経毒性試験でございます。

ICRマウスの雌にDEHPを0又は低用量であります1 mg/kg体重/日を母動物の妊娠中及び分娩後に経口投与しますと、雄児動物の中脳ドーパミン作動性神経につきまして、チロシンヒドロキシラーゼ及び転写制御因子Fosの免疫活性を調べたところ、これはニューロン活動のマーカーとしてみているのですが、こちらに変化がみられたという報告がございます。このとき、雄児動物には体重の減少ですとか脳重量の変化がみられております。

この試験につきましては、田中専門委員、那須専門委員、井口専門委員、広瀬専門委員よりコメントをいただいております、その意見としましては、二群構成のためにLOAELやNOAELの設定には不適なのではないかと、それから、免疫組織化学的な変化だけでは毒性指標としては不足しているのではないかと、そういう御意見をいただいております。

では、31行目②経世代生殖発生及び神経行動毒性試験でございます。

これにつきましては、CD-1マウスにDEHPの0.01～0.09%混餌投与を行いまして、交配4週間前からF₁世代が9週齢になるまで投与を継続した試験でございます。

ここでみられた影響としましては、25ページ目に移りまして、4行目、みられた影響としましては、F₁児動物の行動発達指標につきまして、平面正向反射につきまして、6行目、0.09%投与群の7日齢のF₁雄で有意な遅延が、 $p < 0.01$ 、また投与量全体のトレンドとして $p < 0.001$ ということで見られておきまして、このことから、著者らは、授乳期初期の雄児動物におきましてDEHP暴露は協調的運動の発達を示す平面正向反射に影響を与えるだろうと述べております。

この続報では、同様な投与方法の仕方なのですが、それぞれ対照群同士や投与群と対照群という順列組み合わせでcrossover matingというのを行いまして、それで行動をみております。その結果、対照群同士以外の交配群では行動に若干の変化がみられましたが、著者らはいずれもDEHP投与に起因するものではないとしております。

以上が神経への影響でございます。

次に、22行目、免疫系への影響。

この免疫系への影響、23行目から28行目では、マウスやラットに対する慢性毒性/発がん併合試験に基づく知見が述べられております。

これにつきましては6,000 ppmですとか12,000 ppm、そのような高用量を投与した場合でも、免疫系に関する脾臓、骨髄、リンパ節に組織的变化はみられていないという知見が得られております。

また、原著が入手できなかったのですが、EUはSchillingらの報告を参照しまして、Wistarラットによる二世世代試験をみております。混餌用量は1,000 ppm～9,000 ppmというところです。

それにおきまして、35行目、1,000 ppm投与群のF₁雌雄の脾臓重量の減少が起こっております、これに基づきましてLOAELを1,000 ppm、113 mg/kg体重/日相当としております。

ただ、申し上げたように、本試験については原著まで確認しているものではございません。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

今、事務局からDEHPの神経への影響、それから免疫系への影響について説明がありましたけれども、この点につきまして何か専門委員の先生方から質問ですとか意見はございませんでしょうか。

これは主に神経への影響については二群構成というふうになっていて、なぜ二群なのかというのが何か専門委員の先生方で、普通、毒性試験ですと、ある程度用量を振ってとは思いますが、神経毒性の場合ですとこういうふうにするのが常道なのか、何か知見をお持ちの先生がいらしたら教えていただければと思うのですが、あるいは事務局のほうで何かありますか。

二群構成ということですと、これから先にNOAEL等を算出しようと思うとなかなか難しいという点もあるかと思うのですが。

あと、今のお話、免疫系の影響などについてはかなり高用量で影響をみているようにも思うのですが、この後、生殖系への影響というところで議論していきますが、この免疫系の影響をみるためにはかなり高用量を使っているということで、それぞれのエンドポイントに応じて使う用量というのを変えていかなければいけないという点もあるのかなと思うのですが、この点も含めまして、何か委員の先生方のほうから御質問や御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、これから先、最終的にNOAEL等を設定していくわけですが、今回の神経、それから免疫系への影響に関しましては、そこにつきましては少し適切ではないのかなという、群構成の点、あるいは用量の点で少し高過ぎるのではないかという考えを持ってお

ります。この点につきまして何か御意見ございますか。

○広瀬専門委員 評価の点で適切でないというか、あまり重要性としては低いというのには特に異存はないのですが、二用量しかないというのはどうしてかというのは、特にそれは毒性試験として多分報告しているわけではないので、それは研究者が何らかの目的でこの用量だけをターゲットにして設定しているというだけなので、それは必ずしも毒性試験だったからということではないだろうと思います。

あとは、神経毒性でも、次世代への影響ということになると、この後の生殖発生毒性の影響ともある程度絡んだ議論になるので、神経毒性というよりは、どちらかという次世代への影響の中の一つで、その中でこういうエンドポイントをみてみたという位置づけかと感じます。

ただ、今回はそういうエンドポイントをとったのは比較的少ないというところで、評価のときのウェイトが少し低かったという感じではあるという認識です。

○山添専門委員 23 ページの神経への影響のところのデータについてですが、SD ラットに投与した実験で、胎児の脳組織での脂質が少なくなっている、遊離コレステロール、スフィンゴミエリンと書いてあります。この場合に考えておかなければいけない要素が一つありまして、この投与量は比較的低いのですが、SD ラットの場合、マウス等の場合には PPAR α の酵素誘導がかかると当然のことながら脂肪酸の代謝が動員されます。ということは、当然 β 酸化とかが促進される等のことによって脂質が無駄づかいされて分解されていくことになります。

したがって、母親の体内にあるコレステロール、脂肪酸等が利用されてしまっているの、それが胎児に供給する量も減ってきている可能性があります。だから、このような変化が即、非げっ歯類までに適用できるかどうかについてはよく考えておく必要があるということになります。

○能美座長 ありがとうございます。

先ほどと同様、用量と PPAR α の存在のあるなしというところが非常に重要だという点ですね。ありがとうございます。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 本質的なことではないのですが、25 ページに Tanaka さんの論文二つが載っており、この方は多分私の研究所に所属している方だと思うのですが、豊人さんでよろしいですか。もしそうだとしたら、彼はよくこの手法を使って、こういう次世代のモデルを使ってはいるのだけれども、彼自身は行動発生毒性の専門家ですので、むしろ彼の興味としてはあくまでも神経毒性をみているのだと思います。ただ、実験手法として、こういう発生毒性のモデルを使うというのが彼の研究の常道ですので、一応その旨だけ。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかによろしいですか。

ということで、全般的に使っている用量が高い、また高いことによって、先ほど山添先

生おっしまったようにげっ歯類特有の代謝というふうな影響も出てくるし、それから、神経毒性というものも、この後で議論があると思いますけれども、そういう経世代的な影響、それとブリッジするような試験として考えるべきだという御発言かというふうに思います。

この後、生殖発生毒性について議論してまいりますけれども、現時点で神経への影響、それから免疫系への影響に関しましては、これから NOAEL 等を決めていく場合には、その群構成あるいはその用量という点で、若干重さという点では軽くなるのではないかと考えております。この点について、これから生殖発生毒性について議論していきますので、それが終わってからもう一度戻ってもいいかと思うのですが、何か御発言等ございますか。よろしいですか。

それでは、この点につきまして事務局のほうで評価書を一部修正していただいて、お願いしたいと思います。

では、その次が非常に大きな今日のメインピックスかと思っておりますけれども、生殖発生毒性試験のほうについて議論を進めてまいりたいというふうに思います。

では、まず事務局のほうからここについて説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 資料 4 をご覧ください。

この資料 4 につきましては、初めに説明がありましたように、小グループによる検討結果を踏まえて記載順に並べたものでして、生殖発生毒性担当の田中専門委員、井口専門委員、小グループメンバーの広瀬専門委員、那須専門委員に御検討いただいてまとめたものでございまして、NOAEL、LOAEL 案についてもこういう案で設定していただいたものでございます。

ページをめくっていただきまして、4 ページ目をご覧ください。

この 4 ページ目に黄色く塗りつぶしてあるところがございます。これは、生殖発生毒性試験のうち小グループでの検討で TDI 設定において特に重要とされた試験を黄色く色づけたものでございます。TDI 設定に向けてのものでありますので、用量相関関係があり、NOAEL 等が明確でありましても、比較的高い用量の試験には色づけしておりません。ここで基準としておりますのは、我が国での TDI の根拠となりました NOAEL3.7~14 mg/kg 体重/日、こちらを基準としております。

このような形で、この資料につきましては特に TDI 設定に向けて重要な試験について黄色く色づけしてあるものでございます。

資料の説明についてはこれで終わりです。

○能美座長 非常に膨大な文献資料で、全部で 10 ページあります。今、事務局のほうから御説明がありましたように、黄色く色づけされているところがこれから NOAEL 等を決めていく上で重要だということでもありますので、この分厚い資料の中の黄色い部分について議論をしていきたいと思いますが、これでよろしいでしょうか。

それでは、そこについて事務局のほうから黄色く塗った部分について説明をお願いします。

広瀬先生、いいですか。

○広瀬専門委員 特にないです。

○能美座長 では、事務局のほうから説明してください。お願いします。

○今井評価専門官 では、この資料 4 に沿いまして、黄色く塗りつぶした試験につきまして説明をさせていただきます。ただ、若干知見の量が多いですので、かいつまんで説明させていただきます。

また、特に「検討が必要なポイント」となっております部分につきましては、小グループでの検討により論点として挙げられたものに基づいて設定されたものですか、検討いただいた先生方からいただいたコメントに基づいて設定したものでございます。

なお、小グループの検討による論点については、参考の 2 ページ目でございます。

また、この 4 ページ目のすぐ 2 行目にあるのですが、追加の知見として Hayashi et al.2011 を追加しております。2 行目になります。こちらにつきましては那須先生より提供いただいた情報でございます。

では、説明させていただきます。

まず、4 ページ、(6) ②、検討番号 12 につきまして、こちらにつきましては、CD-1 マウスを用いまして雌雄 20 匹を用いた連続交配試験でございます。交配前 7 日間及び引き続き 98 日間の交配期間にわたりまして、0、14、140、420 mg/kg 体重/日を混餌投与しております。

このうち結果としましては、0.3%投与群は妊娠が成立せず、右側に移りまして、エンドポイントとしまして、0.1%投与群、140 mg/kg 体重/日投与群におきまして出産率、生存児数、生児出生率の低下がありまして、そこをエンドポイントととりまして、NOAEL を 14、LOAEL を 140 としております。

次の追加した試験でございます。下の行ですが、(6) ②追加、こちらにつきましては Sv/129 というマウスを用いまして、雌雄 14~22 匹を用い、交配 4 週間前から妊娠 18 日又は分娩後 2 日まで、混餌中 0.01~0.1%を混餌投与しまして発生影響をみております。

得られた結果としましては、2 日齢の生産児数が 0.05%以上の投与群で減少しておりました。これは投与量にしますと 55~64 mg/kg 体重/日となります。

なお、参考といたしまして、このときに母体への肝の影響を確認いたしますと、ここには日齢は書いていないのですが、妊娠 18 日の母体、こちらの血中トリグリセリドが低下しており、肝トリグリセリドの上昇、これが 0.1%投与群で起こっております。ほかに肝の相対重量も増加しておりまして、0.1%投与群で肝に影響がみられているところです。

では、続いて、ページをめくっていただきまして、5 ページ目をお願いいたします。

まず 5 ページ目では、上から 3 行目の (6) ⑨、検討番号 31、31、65 という形で 3 行ございます。

こちらは同一著者によります雄への影響をみたものでして、例えば母親への暴露を含めまして、投与期間ですとか投与時期を変えて DEHP を暴露しまして影響を観察している

試験でございます。

まず(6)⑨、検討番号31の一番上のカラムにつきまして、これにつきましては、雌に、つまり母ラットに①については妊娠12~21日、また②という試験については授乳中1~21日につきまして0又は100 mg/kg 体重/日を強制経口投与いたしました。その結果みられた影響は、①、②とも21日齢の雄児の血清中テストステロンが投与群で低下しておりました。

なお、①につきましては、35日齢でも低下がみられております。

こちらにつきましては、LOAEL、NOAELとしては保留なのですが、LOAELとして一応100というところで提案しております。

次の行、(6)⑨、31、真ん中の行に当たります。

こちらもLEラットを用いまして、今度は、直接暴露を雄にしております。直接暴露につきましては、まず①14日間の試験と②28日間の試験でございます。③も28日間の試験です。投与期間につきましては①が21~34、35~48日齢、②が21~48日齢、③が62~89日齢と、思春期前の14日間と28日間、それから思春期後の28日間の試験でございます。投与量は0、1、10、100、200 mg/kg 体重/日を強制経口投与しております。

その結果、みられた影響といたしましては、①の14日間投与におきまして、これは35~48日齢の投与におきまして、ライディッヒ細胞のテストステロン産生低下、精巣の17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの活性減少、これが10 mg/kg 体重/日投与群から確認されております。

②の試験につきましては、21~48日齢の投与で、血清中LH、それからテストステロンが上昇、これが用量依存的に起こっております。それから、精巣内テストステロンの上昇、*exo vivo*なのですが、ライディッヒ細胞のテストステロン産生上昇、これがやはり10 mg/kg 体重/日以上投与群で起こっております。

③では特に目立った影響はございません。

これに基づきまして、こちらも保留という形なのですが、NOAELが1、LOAELが10という提案があります。

続きまして、(6)⑨の最後の試験、検討番号65なのですが、こちらはやはりLEラットを用いまして21日齢から投与期間を変えまして、28日間、70日間、100日間強制経口投与、0、10、100 mg/kg 体重/日を強制経口投与してございます。

その結果、70日間投与で血清中LH、テストステロンが増加、精巣ライディッヒ細胞のテストステロン産生減少、それから70及び100日間投与でライディッヒ細胞の過形成、これを確認しております。これらについては、10 mg/kg 体重/日以上で出ております。

これにつきましてもペンディングで、LOAELとして10という数値を挙げさせていただいております。

続きまして、1行あけて、(6)⑩、検討番号33というものがございます。こちら21日齢の離乳直後の雄への影響をみております。

こちらにつきましては28日間、21日齢から48日齢まで、0、10、500、750 mg/kg 体重/日を強制経口しております。これにつきましては、性成熟への影響がみられておりました、体重増加、精巣重量増加、血清テストステロン増加、包皮分離の早期完了、これが10 mg/kg 体重/日でみられております。

一方、体重減少、精巣重量減少、前立腺重量の減少、血清テストステロンの減少、包皮分離の遅延、これが750 mg/kg 体重/日でやはり観察されておりました、用量が低いところと高いところでは影響の方向が違ふといひますか、二相性といつてもいいのかもしれないけれども、そういう報告が得られております。

これにつきましては、体重増加、何らかの影響がみられるというところで、保留なのですが、10 という LOAEL を当てはめております。

次の行、(6) ⑩、検討番号 32 でございます。

こちらにつきましては、ラットを用ひまして2種類の試験をやっております。

まず試験①ではSDラットとLEラットを用ひておひまして試験②ではSDラットのみを用ひております。動物数については、①ではSD、LEそれぞれ10、②ではSDが17匹でございます。

投与期間は①が22～56日齢、又は98日齢で、大体35日間、76日間程度の投与を行つております。②につきましては、ちよつとこの資料の作成上うまく反映しておりませんので、口頭で説明しますと、23～43日齢程度、それから23～63日齢程度までの期間投与してあります。

投与量につきましては、①では0、10、100、300、900、②では0、100、300、900 mg/kg 体重/日、これを強制経口投与してあります。

みられましたエンドポイントにつきましては、生殖発生毒性としまして、生殖系器官の重量減少、精巣・精巣上体の組織学的変化、これは精巣変性、精巣上体胚上皮変性、精巣上体の精子減少でございます。それから包皮分離の遅延、これがおおむね300 mg/kg 体重/日以上、すべての①と②の試験で総合的に見てみられておひるというところでございます。

ただ、この試験の過程上、①について、LEラットなのですが、LEラットで肝重量の増加が10 mg/kg 体重/日以上で確認されておひるという知見も得られておひます。

この試験につきましては、この生殖発生影響に基づきまして、NOAELとして100、LOAELとして300というふうにおひておひます。

ページを1枚めくつていただきまして、一番上の行になります。

(6) ⑫、検討番号4、SDラットを用ひました亜急性経口投与試験でございます。

これは雄に対する影響がみられておひます。混餌中濃度は0、5、50、500、5,000 ppmを混餌中投与、雄にしますと0、0.4、3.7、37.6、375.2 mg/kg 体重/日に相当いたします。

みられましたエンドポイントとしましては、精巣セルトリ細胞空胞変性が37.6 mg/kg 体重/日でみられておひまして、NOAELとしてはペンディングで3.7、LOAELで37.6

というものを設定しております。

次に、1行あけまして、(6) ⑭、検討番号 13、こちらにつきましても雄のラットに対する影響が出ているものでございます。

これは、慢性/発がん性試験においてみられている知見でございます。

F344 ラット 50～80 匹を使いまして、104 週間、100、500、2,500、12,500 ppm を混餌投与しております。これは、投与量に直しますと、雄が 5.8、28.9、146.6、789 ということになります。

こちらにつきましては、生殖毒性としまして、投与終了後の用量依存的な両側精巢性無精子症の増加、これが 28.9 mg/kg 体重/日投与以上からみられております。これにつきましては、NOAEL は 5.8、それから LOAEL が 28.9、ペンディングではあるのですが、設定しております。

次に、4行下に移りまして、(6) ⑮、検討番号 37 でございます。

こちらにつきましては、雌の母ラットに投与しまして、雄の胎児への影響をみております。

LE ラット雌に、妊娠 2～20 日に対して、0、10、100、750 mg/kg 体重/日を強制経口投与いたしました。その結果、雄胎児の精巢においてテストステロン濃度、KITL、それから IGF-1 転写変化、これが投与量 10 で増加しまして 750 で減少するという、低用量と高用量で逆の影響がみられております。それから、雄胎児精巢におきましてライディッヒ細胞凝集体の増加、これが 10 mg/kg 体重/日以上、それから精巢の重量減少、ライディッヒ細胞数、体積の減少が 100 以上、LIF 転写増加、Insi-3 転写減少が 750、それから AGD 短縮も 750 でみられております。

こちらにつきましては、設定としまして、生殖発生毒性としまして NOAEL が 100、それから LOAEL は 750 という設定、そのほかに NOAEL については 10 が妥当ではないかという御意見もございます。これについてはまた御議論いただければと思います。

では、次のページをお願いいたします。

次のページ、(6) 22 から五つの行が黄色くなっております。これにつきましては、非常に低い用量を含む試験でございまして、この五つの試験については、使っている動物ですとか投与期間、それから用量が皆同一でございます。

試験としましては、Wistar ラット雌に、母動物なのですが、妊娠 6 日から分娩後 21 日まで、非常に低い用量、0.015、0.045、0.135、0.405、1.215、5、15、45、135、405 mg/kg 体重/日で強制経口投与してございまして、それぞれ雌雄の児動物への影響を調べている試験でございます。

この用量設定につきましては、独の一般集団の推定一日摂取量の中央値の 0.01 に対応する形で 0.015 を設定しているとのことでございます。

まず (6) ⑳、46 につきまして、こちらについてエンドポイントは、思春期までの雌の影響をみてございまして、膈開口遅延が 15 以上でみられております。

それから、45 につきましては、成熟した雌についてのエンドポイントをみておりまして、三次閉鎖卵胞の増加が 405 mg/kg 体重/日でみられてございます。

次の行の検討番号 48、これは、思春期までの雄の児動物に対する影響をみてございます。

こちらにつきましては、22 日齢の雄児の精巣重量増加が 5~135、しかしながら、405 では有意差はないけれども減少傾向がございまして、一貫した傾向がないという影響でございまして。

また、そのほかに包皮分離の遅延が 15 以上で起こっております。そのほかに残留乳頭数の増加、AGD 短縮が 405、また精巣の組織変化は 135 以上で出ております。これにつきましては、精巣発生毒性として NOAEL が 135、LOAEL が 405、又は NOAEL が 5、LOAEL が 15 というふうに考えてございます。

次に、検討番号 47、次は成熟した雄の児動物に対する影響でございまして、こちらにつきましては、一日精子産生量の低下が 15 以上でみられております。そのほかに停留精巣が 5、135、405 で各 1 例みられてございます。

これにつきまして、一日精子産生量の低下に基づきまして NOAEL が 5、LOAEL が 15 でございます。

次に、このシリーズの最後の知見なのですが、検討番号 49、これは 1~22 日齢の雌雄の児動物に対する視床下部・視索前野領域におけるアロマターゼ活性の変化を確認しておりまして、1 日齢の雄の 0.135~0.405 で阻害し、15 以上で増加、また 22 日齢では増加、これは雌に起こるものでして、雌で 0.045 のところを除く全投与群で起こっておりまして、傾向はあるのですが、あまり一貫的な増加傾向、減少傾向がない知見でございまして。

では、次のページをお願いします。

次は、このページは全部黄色くなっていますけれども、(6) ㉓、検討番号 52 でございます。

これにつきましては、母動物の妊娠中からの投与、それから一部の雄出生児につきましては引き続き 18~65 日齢まで投与する試験でございまして、投与量は 0、11、33、100、300 mg/kg 体重/日というところでございます。

得られたエンドポイントは、この投与スケジュールの①、②を合わせまして、雄出生児における乳頭遺残、精巣上体、精巣の変性・奇形等何らかの生殖影響を有する個体の割合の増加、これが 11 以上、最低用量からみられておりまして、LOAEL がペンディングですが 11 ということをご提案しております。

次に移りまして、(6) 24 でございますが、これは Wistar ラットに対するものでございます。これにつきましても、母動物に投与しまして雄児への影響をみてございます。

この①と②につきまして、投与のスケジュールは妊娠 7 日から分娩後 16 日、ただし投与量が①では 10、30、100、300、600、900、②では 0、3、10、30、100 mg/kg 体重/日というところなんです。

これにつきまして得られたエンドポイントは、①、②を合わせた雄出生児における AGD 短縮、残留乳頭数の増加、生殖器官（前立腺、LABC）の重量減少、それから外部生殖器官の mild な形成不全がみられております。

これらは、おおむね 10 以上で、外部生殖器の mild な形成不全は 3 以上でみられていますが、それ以外のものについては 10 以上でみられております。

ただ、NOAEL は 3、LOAEL は 10 を提案しております。

次に、(6) ㉔に移ります。

58 は、連続交配によります三世代生殖発生試験でございます。

SD ラットにつきまして、雌雄 17 匹に交配前 6 週間から F3 出生まで 1.5、10、30、100、300、1,000、7,500、10,000 ppm を混餌投与いたしました。

その結果、みられましたエンドポイントは、F1 及び F2 の小型精巣、精巣無形成、それから F1 の精細管萎縮、これは投与量に直しますと 14 mg/kg 体重/日以上でみられてございます。

参考としまして、EU と、EPA と書いてありますけれども EFSA です。すみません。EFSA の生殖毒性根拠としましては、精子減少ですとか妊娠率の低下、同腹児減少で 359 以上でみられたということでございます。またこれにつきまして Benson らがベンチマークドース法により、F1・F2 雄の生殖器異常の頻度につきまして BMDL を算出しております。

本試験につきましては、小型精巣、精巣無形成などに基きまして NOAEL を 4.8、LOAEL を 14 と考えております。

次に続きます (6) ㉔、67 なのですが、こちらにつきましては、58 と同じ動物ですとか投与量で、同じ試験計画という形の試験論文ですけれども、こちらにつきましては、F1 及び F2 を合わせた雄における何らかの生殖系（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢）の奇形を有する頻度、こちらをエンドポイントとしておりまして、67 につきましても NOAEL を 4.8、LOAEL を 14 としております。

以上で黄色く塗りました試験につきまして、説明を終わらせていただきます。

○能美座長 どうもありがとうございました。

非常に膨大な資料で、試験そのものも膨大だと思うのですが、ここの中から NOAEL の値できれば算出していきたいというのが今回の調査会の大きな目的ということでございます。

この黄色く塗られております文献について、一つ一つ議論していきたいと思うのですが、本日御出席の田中専門委員と広瀬専門委員のほうからコメントをいただいて、それからほかの専門委員の先生からコメントをいただくというふうな順番で、一つ一つ議論していきたいと思います。

また、事前コメント、一番右端の欄に本日御欠席の井口専門委員、那須専門委員からのコメントを掲載しておりますので、これにつきまして、重要なものにつきましては私のほ

うから紹介させていただきたいと思います。

たくさんありますので、かたまりのような形で幾つかずつ順番に議論していきたいと思っています。

4 ページ目、そこに検討番号 17 と、それから追加の Hayashi 論文というのがありますけれども、これについてまず最初に議論していただいて、また順に幾つかずつ区切って議論させていただければと思います。

それでは、まず一番最初の検討番号 17、4 ページ目の一番頭のところにある文献ですが、これについて田中専門委員、それから広瀬専門委員のほうからコメントをいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○田中専門委員 今回、この生殖発生毒性という評価ということで、それに関する NOAEL、LOAEL を決めていくというその根拠ということで、コメントをいろいろさせていただいているのですが、基本的に私は、毒性試験全般に共通することだと思うのですが、あまり一つだけの指標で評価するというのはなかなか難しいというふうに考えていまして、生殖発生毒性に限らず、先ほど話が出ていた免疫にしる、神経にしても、やはり可能であれば機能的な毒性がどうなのか、形態的な毒性がどうなのかというところ、多角的にいろいろ調べられたもので評価すべきではないかと思っていますので、基本的にはその観点からコメントしています。

それで、この最初のものにつきましては、どちらの試験もいわゆる生殖発生毒性としては総合的に評価していますので、私はこれは NOAEL、LOAEL を決める根拠として使える試験だと思います。

また、その得られた結果から NOAEL、LOAEL が出ていますけれども、どちらも設定の根拠としては妥当と考えております。

○能美座長 ありがとうございます。

広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門委員 最初に、田中専門委員も言われましたけれども、私の基準というか、NOAEL、LOAEL の基準という意味では、単一の指標という観点はほかの試験とあわせれば評価できたりもするというので、必ずしもそういう意見ではないのですが、ただ、NOAEL、LOAEL の根拠とする観点からすると、私の判断基準としては、酵素誘導とか、ホルモンのレベルが変わっているという程度のことを根拠にするのではなくて、基本的には形態的な異常、機能もはっきりした機能が変わったものを根拠にするというのを一応基準としてコメントはつくりました。以上が前置きということで。

実際、最初のこの 2 つの試験については、エンドポイントはどちらも出生児数の減少とか、そういったところで、それをみる限りにおいては、両試験は出始める用量が大体数十 mg/kg 体重/日ということで、最低用量の 10 あるいは 14 が NOAEL になるという意味では、再現性がある、同じような試験になるというので、ある意味同等と扱っていいのではないかと。

最新の Hayashi 先生の試験は、目的が PPAR α の解析ではありますがけれども、ノーマルラットについての解析については同じような結果が出ているということで、同じような扱いだと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの専門委員の先生方から何か御意見、いかがでしょうか。

田中専門委員のほうから複数のパラメータといいますか、マーカーを使ってみたらどうかということで、広瀬専門委員のほうからは単一でもいいかもしれないけれども、やはり形態や機能、そういうものに重点を置いて、ホルモン作用や酵素誘導というだけではやはり不十分ではないかという御意見かと思えます。両方とも検討番号 17 と、それからその追加の Hayashi 論文、両方とも NOAEL、LOAEL の設定に使えるものではないかというのが今の御意見だったかと思えます。

事前コメント欄、右端のところにも本日御欠席の井口先生と那須先生のコメントが載っておりますけれども、総括していいますと両方とも使えるのではないかというふうな御意見かと思えます。

何か追加で御意見ございますか。よろしいですか。

では、その次のブロックへ進みたいと思えますけれども、ページをめくっていただきまして、5 ページ目の黄色く塗ってある検討番号の 31 が 2 つあって、それから 65 というものですね。これにつきましてもまた今と同じように田中専門委員、それから広瀬専門委員からコメントいただいて、またほかの委員から追加の御発言をいただきたいと思えます。

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員 この三つの試験に関しては、基本的にテストステロンの動きのみというか、それとあと関連した酵素の変化だけですので、いずれにしても生殖発生毒性としてどうだという話になったときには評価が非常にしにくいかなと思ひまして、このようにコメントさせていただきました。

○広瀬専門委員 田中専門委員と同様で、すべてのところにコメントは書いてありませんけれども、基本的には同じ考えのもとでホルモンレベルの影響だけではといったところです。

ただ、LOAEL が 10 というところは、一番下の多分ライディッヒ細胞の過形成とかの参考のデータをとる可能性はあるのかもしれませんけれども、多分この論文の特に NOAEL、LOAEL を例えば評価書で明示的に判定する記載をする必要はないのではないかという意見です。

○能美座長 ほかの専門委員の先生方から何か追加の御意見ございますか。

事前コメント欄のところの那須先生、井口先生、ともにこの真ん中の 31 番の論文に関しては不適切なり、あるいはホルモン濃度の変化だけでは弱いということで、ネガティブな評価を下されていて、今の田中専門委員、広瀬専門委員と基本的には同一の御意見かなというふうに思えます。

○広瀬専門委員 特に影響はなかったということを言っているわけではなくて、影響は少なくとも変化はあったと。要するに **adverse** という言葉までもつけて記載する必要はないのではないかと、そういう意味です。

○能美座長 **effect** はあるけれども、**adverse** とはいえないというような考えでいいでしょうか。ありがとうございます。

では、その下、一つ文献を飛ばして、検討番号 33、これについて田中先生のほうから御意見どうぞ。

○林課長補佐 今の検討番号 31 から二つと 65 についての **NOAEL**、**LOAEL** の設定の再確認をさせていただきたいのですが、今の御議論を踏まえますと、31 については **NOAEL**、**LOAEL** は設定はしない。65 番につきましてはライディッヒ細胞過形成が認められているところを用いて **LOAEL** を 10 ということによろしいかどうか、確認させていただきたいのですが。

○能美座長 65 について、10 を **LOAEL** にしていいかということですね。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 私はちょっと設定しにくいというふうに考えているのですが。

○能美座長 広瀬先生は。

○広瀬専門委員 小グループのメンバーではありますがけれども、本当の生殖の専門家ということで、実は迷っているところではあります。ただ、形態学的過形成、ライディッヒの過形成がどの程度の意味づけかということが私は判断できかねたので、もし有意にそういう過形成があるというのであれば、**LOAEL** として書いてもいいのではないかと私は考えているところです。割れますけれども。

○能美座長 田中先生含めて、何か御発言といいますか、御意見。

○田中専門委員 例えば、先ほど広瀬先生も言われていましたけれども、同じような条件のラットを使って、それで、この試験に関しては生殖発生というふうになっているのですが、例えば生殖器関係ですと、例えば精子数が減少しているですとか、あるいは実際に交配させたら産児数が下がったとか、それがこの同じようなドーズで出ているのであれば、例えば **LOAEL** という形でとらえられるかもしれないのですが、そこら辺がテストステロンと形態といってもライディッヒセルの話なので、そちらのほうでいうと、生殖発生の機能という部分に関してはやはりまだ評価するには不足かなと思うのですが。

○広瀬専門委員 そういう意見であれば私は了解しました。

あと、ライディッヒ細胞の過形成という所見についても、ほかの試験ではほとんど見られていないので、そういう意味では私は田中先生に同意いたします。

○能美座長 では、**LOAEL** としてはとらなくてもよろしいのではないかといいかと思えます。

それでは、その次の検討番号 33 の文献について、また田中専門委員のほうからコメントをお願いいたします。

○田中専門委員 この試験は、指標としてはかなりいろいろ使っていますので、評価することは可能なかと思うのですが、ただ、この試験の用量設定が低用量が 10 で、その上がいきなり 500、750 ということと、低用量の 10 と、それから一番上の 750 で変化が違って出てきている、二相性という表現があるのですが、そういう意味で、せめて 10 の少し上に、具体的にいうと難しいですが、30 とかあるいは 100 とか、近い用量のものがある、そこで何らかの変化をとらえられているのであれば、まだ評価ができるのかなと思うのですが、10 の変化だけで何か言うのは非常に難しいかなと思います。

あと、実際の文献の数値を見ますと、体重に関して少し上がっているのです。例えば包皮分離の早期完了とかというものに関しては、確かにテストステロンの増加とかというのがあるのですが、体重なんかでもかなり、いわゆる発達の段階でそれが体重が大きければ、割とこの指標に関しては早く成熟するというか、そういうものもありますので、本当に直接的に生殖のほうで機能的に影響があつてこういう結果が出ているかどうかということに関しては判断しづらいなというふうに思っています。

○能美座長 広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門委員 私もこの試験のほとんどの指標はテストステロンとか、体重、精巣重量もあるのでとってもいいのかとは思ったのですが、おっしゃったとおり、用量設定がすごく極端なので、10 の影響が本当にそうなのか、極端に見ると 0 と 10 しかやっていない試験のようにも考えられるので、そういう意味では用量相関がみにくいので評価は難しいというのは感じていました。

私のコメントは、包皮分離の早期化が 1 日程度と書いてありますけれども、よくみると実は 2 日程度あるのですが、それが弱いというふうに書いてありますけれども、どちらかという、ほかの後の所見をみると、どちらかという包皮分離は遅延が出て、この用量でも遅延が出ているのがあるので、どちらかというこの早期化はさっき田中専門委員が言った体重の影響のほうが一ひよっとしたら効いているのかなということを考えて、コメントとは違いますが、結果的には多分それを LOAEL の根拠にする必要はないと考えています。

○能美座長 ほかの委員の先生から何か御意見ございますか。

この二相性というのはこれからも幾つか出てくるのですが、低用量と高用量でドーズ依存的ではないような形で現象がみえるということなのですが、こういうことは生殖発生毒性に関してはまああることなのでしょう。その毒性学的な意義について、二相性ということについてコメントいただければと思うのですが。

○田中専門委員 非常にコメントしづらいのですが、確かに出てくるものもあるのです。それで、難しいのが、本当に低用量なら低用量で、それに近い、先ほどの話になってしまいますけれども、ドーズレスポンスがとらえられるならば、それはそれとして評価できるのかなと思うのですが、なかなかこの手の試験でそういう二相性の変化が出ているというものに関していうと、本当に低いドーズとそのすぐ上のドーズがものすごく差があるもの

ですから、なかなか本当にそれが評価できるのかということが多いのですから、すみません、コメントになっていませんが、難しいのかなと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

何かほかに御意見ございますか。

この 33 については、LOAEL としてはふさわしくないという結論でよろしいでしょうか。

それでは、その下の文献、検討番号 32、そこにつきましてまた田中専門委員のほうから御意見いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○田中専門委員 これにつきましては、生殖発生毒性としての評価というのは、指標もたくさんありますし、できるとは思うのですが、実際に変化が出ている用量というのが比較的高いものですから、無論これはこれとして、データとして使えるとは思いますが、もっとほかの試験で低いドーズで変化が出ているので、取り上げて残したとしても、それを最終的な TDI の NOAEL、LOAEL として使用することに関する意味合いはあまりないのかなというふうに思います。

○能美座長 広瀬専門委員のほうから何かこの 32 番について御意見ございますでしょうか。

○広瀬専門委員 私はこれは生殖毒性というか、肝臓の影響という観点でとらえていたところがあって、10 の肝重量の LOAEL にしてもいいのかなという判断でいました。

それ以外の生殖のパラメータは全部 300 以上なので、生殖発生毒性としては NOAEL100 ということに特に異存はないです。

この肝臓の影響の 10 については、これは私の意見なので、肝重量の増加が有害かどうかというような判定ということに絡んできていて、ちょっと今の議論とは少し離れているので、場所を変えて議論させていただければと思います。

○能美座長 分かりました。生殖発生としては NOAEL100 というのが妥当ではないかと。ただ、かなり用量が高いので、最終的な絞り込みにこれが該当してくるかどうかはちょっと分からないというところかと思います。

ほかに御意見なければ、その次のページに移らせていただきまして、検討番号 4 の文献について、また田中委員のほうからコメント、御意見いただければと思います。

○田中専門委員 この試験に関しては、もともと亜急性毒性の試験ということで、冒頭言いましたように、生殖発生毒性を評価するものとしてはやはり指標が、精巢セルトリ細胞の変性だけだと生殖発生毒性の評価は難しいのかなと思ひまして、このようにコメントしました。

○広瀬専門委員 生殖発生毒性のエンドポイントかどうかという議論については分かりませんが、私のコメントとしては、この試験自体はしっかりとした試験でありますので、エンドポイントも、このエンドポイントを生殖毒性ととるか一般毒性ととるかは別にして、一応はこの影響がこの用量でみえたということで、最終的な NOAEL、LOAEL の判定に

使うものとしては有効であろうというふうな意見です。

○能美座長 那須委員のほうからは、個人的にはあまりお勧めできませんというような御意見をいただいて、井口委員は、「その方が良い」というのは、これは「その方」というのは何か分かりますか。

○今井評価専門官 これにつきましては、この「検討が必要だと考えられるポイント」にありますように、今回の評価では他の試験を根拠としたほうがよいのではないかとということにつきまして、そのほうがよいというコメントでございます。

○能美座長 そうすると、この 3.7 をとらないほうがいいのではないかとというふうな御意見というふうに理解していいわけですか。

○今井評価専門官 はい、そのようなコメントをいただいております。

TDI の根拠とか、そういう方向に向かってこの知見はいかがなものでしょうか、ちょっとまだとらなくてもいいという御意見と、一般毒性か生殖毒性かは何ともいえないけれども、試験としてはとるべきだという御意見というところなのですが。

○能美座長 もうちょっと議論していただければと思うのですが、広瀬先生は、有効な試験だとしてもいいのではないかと御意見かと思うのですが。

○林課長補佐 今の説明を、少し補足させていただきます。

井口専門委員のコメントにつきましては、この試験自体は特に問題はないので、NOAEL として 3.7、LOAEL として 37.6 ととってもいいのですが、ただ、最終的な、これは NOAEL を 3.7 とした場合、比較的ほかの知見に比べましても低目に出ている NOAEL の値になりますが、最終的な DEHP の TDI の根拠とするには、ほかの試験を用いたほうがよいのではないかと、そういう趣旨のコメントでございますので、この試験自体が特に悪いといっているものではございません。

○能美座長 分かりました。

ここについてはちょっと専門委員の先生方で御意見が割れているというところで、今は置いておいて、先へ進めさせていただいて、最終的に絞り込みといいますか、NOAEL を決めるというところでまたもう一度ここに戻って、これが一番低い用量であればまた議論するというふうにしたいと思います。

その下の論文のほうへ進みたいと思いますけれども、検討番号 13、それについてまた田中専門委員のほうからコメントいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

○田中専門委員 これはもともとの試験が 104 週投与、慢性/発がん性試験で、その中でも精巣のほうの毒性を取り上げられて生殖毒性としてどうだということだとは思いますが、私としては、この試験は発がん性試験ということで、F344 の系統を使っていると思うのですが、F344 の慢性毒性試験で精巣毒性を評価するのはなかなかちょっと難しいかなと思ひまして、生殖発生毒性の評価は難しいという評価をいたしました。

○広瀬専門委員 私もこれは評価の判断が難しく、コメントもできていないのですが、田中専門委員にお聞きしたいのですが、F344 は、そういう無精子症が出やすい系統とか、

そういうことなのですか。

○田中専門委員 はい。

○広瀬専門委員 そういう意味で、定量的な評価という意味で使いにくいということであれば、それは同意いたします。

ただ、実験の結果自体を見ると、用量依存的な影響が 28.9 からはっきり認められるので、私としては LOAEL28.9 でいいのかなと思った次第です。ただ、それを生殖発生毒性の指標とするか、あるいは NOAEL の根拠に使うかということについては私としては判断しかねたので、ただ、そういう田中先生の意見には同意いたします。

○能美座長 井口先生もまた「その方が良い」ということですので、今回のこの調査会での議論としては、今の田中先生の御意見を取り上げさせていただいて、これを NOAEL、LOAEL としては不適切ではないかというふうにしたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

その次の文献のほうに移らせていただきまして、37 番、同じページの下から三つ目ですが、これについてもまず田中専門委員からコメントをいただければと思います。

○田中専門委員 こちらにつきましては、これもテストステロンの上昇のみの指標、それだけなので、評価しにくいというコメントをさせていただきました。

○能美座長 広瀬専門委員からはいかがでしょうか。

○広瀬専門委員 最初に言った形態的な異常という観点で、私のコメントは LOAEL が 10 というのは適当であると単純ですが、これが意味しているのは、エンドポイントの中で 1 点だけあったライディッヒ細胞の凝集体の増加を一応根拠にはしたところです。それがどの程度の生殖発生毒性という意味合いがあるかということについては判断しかねましたが、ただ LOAEL10 でもいいのではないかということです。この前のいろいろなありましたけれども、大体 LOAEL10 で何らかの影響は出ているのかなというのはかなり共通したレスポンスではないかと考えていましたので、一応は採用したところではあります。

○能美座長 この点いかがですか。

○田中専門委員 私はどうしてもやはり生殖発生としては、割と明確という意味でいうと、この指標の中では、雄の胎児で AGD が短縮しているというものがありますけれども、やはり生殖発生毒性としてはそちらに重きを置きたいと思ひまして、私としてはそれを NOAEL、LOAEL の指標とさせてもらったのですが、どうしても、ライディッヒ細胞は確かに重要な細胞ですので、変化が出ているということが指標として取り上げられるのも分かるのですが、そこで出た結果がどれぐらい本当に、いわゆる adverse に影響しているのかというのが私としては評価しにくいということです。

○能美座長 では、これについてはペンディングといたしますか、置いておいて、また最後のほうで NOAEL を決める議論のところで戻って、もし議論する必要があるれば議論したいというふうに思います。

その次のページということで、今度は 7 ページに大きなブロックがありますけれども、またこれについても上から、検討番号 46 番から田中専門委員のほうからコメントいただければと思います。いかがでしょうか。

○田中専門委員 私、46 番と 45 番の上二つについては、調査会案のところでも NOAEL、LOAEL のところは斜線が引いてあったものですから、これは、要するに調査会としても評価しないということと想ったのですが、意味合いが分からなかったものですから。

○林課長補佐 事務局から補足説明をさせていただきます。

この表の右から 3 つ目のカラムに小グループ検討結果という欄がございますけれども、○とか△とか◎の意味については、この資料 4 の 10 ページ、一番最後のところに説明があるのですが、この△のものについては、評価書において参考データとして記載する文献ということで小グループでは判断されておりました、NOAEL や LOAEL の検討には用いない、参考程度の論文であるというものでございましたので、あらかじめ小グループの判断ということで NOAEL、LOAEL のところは斜線を引かせていただいております。

○能美座長 むしろそこは飛ばして、その下の、例えば 48、47、49、そちらについて議論したほうがよいと考えてもよろしいですか。

○今井評価専門官 まずそちらを重点的にお願いいたします。

○能美座長 すみません、田中先生のほうから 48 番についてコメントをお願いできればと思います。

○田中専門委員 48 番につきましては、精巢の重量増加というのが LOAEL、NOAEL を決める大きい指標の一つだということで、これにつきましてはその変化が出ているということは分かるので、これに重きを置くのだとすると、5 というのが NOAEL、LOAEL の一つになると思うのですが、精巢重量に関して、この文献をみたら相対重量が分からなかったものですから、これは別に生殖毒性に限らず一般毒性なんかもそうだと思うのですが、器官重量の変化ということに関していうと、絶対重量と相対重量があれば、両方ともその変化というのは知りたいと思いますし、片側の変化だけで物事を言うのは難しいかなと思って、よく分からないということにしました。

それで、私が NOAEL 135 としたのは、やはりさっきも出ましたけれども AGD の短縮というのが 405 で出ているのでそういう評価をしました。

○能美座長 広瀬専門委員のほうから何か。

○広瀬専門委員 私はどちらかというと 46 から 49 は一つの試験だという認識で、膣開口遅延とか精子産生量の低下とか、重量の、もろもろ全部含めると LOAEL 15 で NOAEL が 5 ではないかという意見です。

ただ、1 点、停留精巢についてだけは、どうも 1 例ずつぼつぼつと出ている変化の最低用量をとると 5 未満になるのですが、これについてはちょっと毒性学的意義が少し少ないのかなという観点で、この五つの文献全部を合わせた NOAEL として 5 というのが私の意見です。

○能美座長 五つの文献というか、この下の三つは同じ **Andrade** という人ですか。

○広瀬専門委員 でも研究グループは同じです。

○能美座長 そうですか。分かりました。

これについて、那須先生からは、48 番の文献に関してコメントが出ておまして、**NOAEL 1.215**、**LOAEL 5** と想定されるということですね。今こちらのほうで提案されているものよりも低い値をとらえているようですが、これについて、田中先生、広瀬先生、何か御意見ございますか。なかなか微妙な議論かなと思うのですが、1.25 で対照群と暴露群の間に……暴露量の間には差が認められるかどうかということですか。

何か追加で事務局のほうに那須先生のほうから御意見というのは来ておりますか。

○今井評価専門官 特に御意見は伺っていないのですが、この **Hayashi** らの文献によりますと、11 mg/kg 体重/日投与群、それから対象群で、肝臓の **MEHP** 濃度を測定した場合、有意に 11 mg/kg 体重/日投与群では検出されたという知見でございます。ということがまず **Hayashi et al. 2012** についての知見でございます。

これにつきましては、評価書の代謝のところには当たりますが、この知見についてはまた後ほど評価書のどこに記載があるかということについてお知らせします。こちらについては、特に内容について深いところは那須先生より伺っておりません。

○能美座長 分かりました。

この文献について、ほかの委員の先生から何か御意見等ございますか。かなり低い **NOAEL** の値が出ていて、これから議論として重要になるかなと思うのですが、よろしいでしょうか。

○山添専門委員 質問なのですが、22 日齢というのは離乳のぎりぎりのタイミングですよ。そうすると、親からの授乳状態とかで結構大きく、もともと変動が大きいのか、その辺のところはどうなのですか、田中先生。

○田中専門委員 22 日という、通常、生殖試験では本当に離乳日になっていまして、離乳日というときは、割と早熟な子どもだともう自分でえさを食べているということで、そうなる、かなり母乳からの暴露というのは少なくなっている可能性は非常に高いと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、ここのブロックにつきましては **NOAEL 5** ということですが、那須先生のほうからはもう少し低い値というのが出されてきているという理解かと思えます。

時間がちょうど 12 時になってしましまして、まだこの後、次のページに一山といますか、かなりたくさん文献がございますので、できればここで今日の議論は打ち切らせていただいて、この次の会議ですと那須先生もこちらへ御出席になられるかと思えますので、那須先生を加えた形でここのところから、このブロックについての議論からまた始めていければと思います。かなり膨大なデータではありますが、その次の 8 ページの文献も含めて、生殖発生毒性、ここが非常に重要なポイントだと思いますので、この中から

NOAEL を絞り込んでいきたいというふうに思います。

○今井評価専門官 ただ、この機会に、生殖発生毒性とか、これを検討いただいた田中先生、それから広瀬先生がおみえになっている時点で残りの⑳、㉑、㉒までざっと目を通していただけるとありがたいといえますか、方針がかなり明確になるかと思うのですが、お願いできないでしょうか。

○能美座長 ということですので、もう少し働くようにという。もちろん時間等が厳しい先生は申しわけないですが、御退席いただいて結構でございます。

事務局のほうからこういう議論がありますが、この次の会議のときにまたもう一度戻るとしても、全体としてその次のページ、検討番号 52、66、58、67、これを全部まとめて議論してコメントいただくというのは可能かなという気もするのですが、田中先生いかがですか。ないしはこの中から特に重要な文献を選んでいただいて、特に 66 番、NOAEL の値をざっと上から下に見ていきますと 66 ですか、一番下の 67 とかは結構低い用量が出ているかと思うのですが、そこについて先生の御意見を承る、それから広瀬先生の御意見をいただくというところで今日は締めさせていただきます。それ以上の議論についてはこの次の会で議論する、それでいいですか。

○今井評価専門官 よろしく願いいたします。御無理を申し上げて、申しわけございません。

○能美座長 それでは、田中先生、広瀬先生、この 8 ページ目の論文、特に 66 番や 67 番につきましてコメントをいただければと思います。

○田中専門委員 8 ページの全部黄色くなっている試験に関しましては、私はどの試験もいずれも総合的に評価されていると思いますし、生殖発生毒性試験の NOAEL、LOAEL を決める試験として、すべて私は特に問題ないというふうに思います。

あとは、それぞれ当然数値が違ってきていますので、最終的に本当にどの試験で絞り込んでいくかというところの議論になると思うのですが、私のコメントはいずれも取り上げるべき試験だということでコメントさせていただいております。

○能美座長 ありがとうございます。

では、広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門委員 私も田中先生と同意見で、これらの四つの報告は NOAEL、LOAEL の判定では有用であるというふうに思います。

ただ、52 番につきましては、二つのプロトコルの試験というか、試験の合算解析というのがちょっと入っていて、LOAEL が 11 かどうかというのはディスカッションが必要かなと思います。

66 番につきましては、実は一番最低用量から少なくとも影響が出ているというふうな報告になっています。そのクライテリアが外部生殖器の形成の発達の早い、遅いという感じで出ているのですが、そのクライテリアがかなり細かいクライテリアで区切られているところがあります。その扱いがどの程度かなと。著者らは、影響は、anti-androgenic

な影響の一端であるかもしれないけれども、有害とまでは言えないということで NOAEL 3 と判定しているというところで、この NOAEL 3 が妥当かどうかというのは多分ディスカッションのメインの焦点ではないかというふうに思います。

その後の三世代の試験については、これは、これも F₁ と F₂ の解析を一緒にやっているもので、どの程度それが妥当かどうかということで、ただ、F₂ のほうの変動が大きいので、それをもしとったとしたら、少し低い NOAEL になるだろうというふうな感じで、4.8 になるのだと思います。

この二つはベンチマークドースの解析も行っていて、その辺からもとっていくと、同じような感じですが、3~4 あたりに NOAEL を設定できるのかなというのが私の意見です。

○能美座長 ありがとうございます。

両委員の先生の御意見として、試験としては非常に妥当なものではないかと。それからどういうふうに LOAEL を考えていくかというのは、これは非常に重要なポイントではないかということかと思えます。

ということで、非常に一言だけのコメントで申しわけなかったのですが、この次は、この前のブロックのところから始めさせていただいて、生殖発生毒性についての検討を終えて、この生殖発生毒性についての NOAEL を決めていくという手順でいければと思いますが、いかがですか。

○今井評価専門官 大変申しわけないのですが、1 点、66 番について確認させていただきたいところがございます、御質問させていただいてよろしいでしょうか。

○能美座長 はい。

○今井評価専門官 「検討が必要だと考えられるポイント」につきまして、2 個目の●でございます。

3 mg/kg 体重/日でも mild な形成不全が出ていることにつきまして、これについて田中先生から少し御意見を伺えればと思うのですが。

○田中専門委員 これにつきましては、一つはまず 3 のところで外部生殖器の奇形、mild な形成不全ということで、3 に関してはそれしか変化は出ていないので、いわゆる、先ほどまでの話の中でも取り上げていました AGD の短縮だとか、あるいは生殖器の器官重量の減少とかの変化というのは 10 から出ているので、3 のその指標の変化だけでいわゆる LOAEL にするかどうかということに関しては、私はちょっと難しいと思っています。

それからもう一つ、この評価の形成不全ということなのですが、実は、井口先生のコメントにも入っていますけれども、もともとスコア化していて、その変化に応じてスコア 1 から 3 まで上がっているのですね。

ところが、この文献では、評価しているのはスコア 1 だけで全部の群の変化、発生率を評価しているのです、その場合に、生殖試験のそういう生殖器等の形態異常、形態形成不

全ということに関していうと、もしスコア 3 までとっているのだったら、なぜすべてを総合した形でまずは発生頻度を比較していないのかというのが分からなかったということと、なぜスコア 1 だけを取り上げたのか、それに関しても分からなかったものですから、著者のほうも結局それについては **adverse** としてはそんなに強い変化ではないのだということで、3 は **LOAEL** にはしていないということだと思いましたが、私もそういう意味でいえば **LOAEL** として取り上げるのは 3 はきついかなどは思います。

○能美座長 広瀬先生、何か御意見ありますか。

○広瀬専門委員 これほど細かいレベルになると私も判断しかねたのですが、ここのスコア化については、多分そんなに一般的ではないですよ。メソッドでレファレンスはあるのですが、このグループだけが独自でとっているようなスコアリングの中ですごく微細な、微細かどうかはわからないのですが、発達の中で、井口先生のコメントにもありますけれども、ある **cleft phallus** が起きるとき、タイミングをとってスコアにしている。

もう一つ、先ほど田中先生が言われましたように、スコア 2 と 3 についてのデータがないのは、2 と 3 に相当する重篤なデータがなかったのか、それすら書いていなかったのか、想像するに、多分スコア 1 程度の影響しかなかったのだと思われるのですが、そのことから考えると、個人的には 3 は **NOAEL** としていいのではないかと考えています。

○能美座長 分かりました。よろしいですか。どうもありがとうございました。

途中になってしまっていて大変申しわけなかったのですが、今回はこの文献の検討をもう少し進めさせていただいて、さらに **NOAEL** の絞り込みを行って、生殖発生毒性における **NOAEL** の値というのを決めていくという手順で進めさせていただきたいと思います。

本日の議事は (1) はこれで終わりになりますけれども、議事 (2) その他というのは何か事務局のほうからありますか。

○林課長補佐 特にございませぬ。

なお、次回の器具・容器包装専門調査会の会合につきましては、日程調整の上改めて御連絡させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○能美座長 本日は時間を超過しまして長時間の審議どうもありがとうございました。

以上をもちまして、第 17 回器具・容器包装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。