

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第18回会合議事録

1. 日時 平成24年6月8日（金） 10：00～12：07
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、田中専門委員、那須専門委員、広瀬専門委員、山添専門委員
 - (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、畑江委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、高山評価情報分析官、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、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 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（評価書記載順）
 - 資料3 主な生殖・発生毒性試験のNOAEL/LOAEL（案）
 - 資料4 DEHPの肝発がん作用と種差について－ヒトへの外挿に関する論点整理－
 - 資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について
6. 議事内容

○能美座長 皆さん、おはようございます。

時間になりましたので、ただいまより第18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5名に出席いただいております。井口専門委員、

川本専門委員、中江専門委員、横井専門委員、吉田専門委員、吉永専門委員は、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、畑江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いただきまして、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「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)」、

資料 3 「主要な生殖・発生毒性試験の NOAEL/LOAEL (案)」、

資料 4 「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 5 といたしまして「「食品安全委員会における調査審議方法等について (平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定)」に係る確認書について」以上、本日の配布資料でございますが、不足等あればお知らせください。

○能美座長 よろしいでしょうか。

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行ってください。

○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、お手元の資料 5 にございますとおり、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。

○能美座長 提出いただきました確認書については、相違ございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○能美座長 それでは、議事の 1 に入らせていただきます。

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。

まず、事務局から資料の説明をお願いします。

○林課長補佐 本日本配布してございます資料全般について、御説明させていただきます。

資料 1 から 4 をお手元に御用意いただければと思います。

まず、資料 1 の評価書 (案) でございますが、前回の調査会での審議を踏まえまして、一部修正しております。大きなところといたしましては、前回、体内動態の種差のところを御審議いただきましたが、この評価書案の 14 ページから 15 ページにかけて「代謝の

種差」の項目を追加させていただいております。

ただ、まだこの部分については作成中でございますので、本日の資料 4 の体内動態の部分に基づいて知見を追記させていただいている状況でございます。

また、資料 1 につきましては、これまで先生方からいただいた指摘事項を反映しておりますとともに、さらに追加したところといたしましては、評価書案の 76 ページ以降に「国際機関等の評価」を追記させていただいております。

続きまして、資料 2 でございます。

資料 2 は前回は議論に用いた資料でございますが、各毒性試験の概要をまとめたものでございます。

前回お示ししたもののから字句等の修正をしておりますが、大きなところといたしましては、一番右側に「事前コメント欄」として、前回の調査会の後に先生方からいただいてコメントを追記させていただいております。

具体的な箇所といたしましては、6/10 ページ、上から 3 番目の試験でございますが、(6) ⑭検討番号 13 番の David et al.1999 の田中専門委員のコメントにつきましては、前回の専門調査会での田中専門委員の御発言内容に基づきまして、事後に追加のコメントがございましたので、その部分を反映させていただいております。

また、7/10 ページの下から 3 つ目、(6)・検討番号 48 番の試験でございますが、那須先生より追加のコメントをいただいております。前回の資料におきましては那須先生から NOAEL1.215 というコメントをいただいておりますが、前回の調査会の後に、さらに那須先生から「Andrade らの試験はいずれも用量依存的な変化が見られないので、評価に用いるのは難しい」という追加のコメントをいただきましたので、それを反映させていただいております。

続きまして、資料 3 でございます。

前回御審議いただいた資料 2 の黄色く塗られた試験——というのは、以前に行われた小グループの検討で特に重要とされた試験でございますが、それについて、前回の審議結果をもとに抜粋・整理したものでございます。

一番右側の「第 17 回調査会 (5/11) における審議結果」という欄に前回の議論の概要が記載してございますが、この欄の中で、先生のお名前を記載させていただいているところと記載していないところがございます。お名前があるところについては、先生方の間で見解が分かれているところです。お名前がない知見につきましては、前回の御審議の結果、調査会としてコンセンサスが得られたということです。

なお、この表の赤いセルにつきましては、前回の調査会においても一度 NOAEL/LOAEL の議論をしたほうがよいとなった試験でございますが、青いセルにつきましては、必要があれば後でもう一度議論することとなった試験でございます。

資料 4 でございますが、こちらは DEHP の肝発がん作用と種差についてまとめたものでございます。前回の専門調査会におきましても同じ資料を配布させていただいております。

すが、若干字句等の修正をさせていただいてございます。

前回 5 月の専門調査会におきましては、1 ページから 3 ページまでの体内動態における種差について御審議いただきましたので、本日は 3 ページ以降の肝発がんにおける感受性の種差について御議論いただければと考えてございます。

本日の配布資料 1 から 4 についての全般的な説明は、以上でございます。

○能美座長 本日は、まず前回からの続きであります生殖・発生毒性試験を中心に、毒性の部分について審議いただき、その後、発がんのメカニズムと種差について御審議いただきたいと思えます。

前回の調査会で、資料 2 に基づいて各試験の妥当性、NOAEL/LOAEL について審議していただきました。途中、NOAEL/LOAEL の設定が後回しになったものの、時間の都合上、前回は十分議論できなかったところがありますので、まず、それらについて審議を行いたいと思えます。

進め方といたしましては、まず、前回十分議論できなかった資料 2 の 7/10 ページと 8/10 ページ、黄色く塗ってありますが、それについて議論させていただければと思えます。これにつきましては、先ほど事務局から説明がありました資料 3 の裏ページ、ピンクで塗ってあるところが当たるのではないかと思います。

それでは、まず資料 2、NOAEL/LOAEL の設定に関していくつか議論が分かれているところがありますので、そこについて議論させていただければと思えます。

田中専門委員からは、検討番号 48 のところで、AGD の短縮を重視して NOAEL 135、広瀬専門委員からは、検討番号 45 から 49 の Grande と Andrade らの文献を併せた NOAEL 5 が提案されております。また、那須専門委員からは、Andrade らの試験はいずれも dose-dependent な変化ではないので、評価に使用するの難しいという評価をいただいております。

まず、前回御欠席だった那須専門委員から補足のコメントをお願いできればと思えます。
○那須専門委員 前回は欠席しましてすみません。

ここに書いてあるとおりで、私、いずれの文献もよく見てみたのですが、用量依存的な変化ではないのですね。そういうデータを NOAEL/LOAEL の設定に用いていいかということが 1 点です。ただし、著者らが観察しているいろいろな所見が dose-dependent に変化が出ないものであれば、また話は別かもしれませんが、そうであっても、そういうものの知見から NOAEL/LOAEL を設定していいのかが疑問です。

もう一つは、私、コメントを書いたかどうか忘れてしまったのですが、例えばここで NOAEL が 5 と出てきた場合、5 mg/kg 体重/日という用量が、コントロールと内部暴露量に差が見られるかがちょっと疑問でした。

○能美座長 この点に関して、田中専門委員から何か御意見ございますでしょうか。

○田中専門委員 今、那須専門委員が言われたように、やはり毒性試験で言うと、用量依存的な変化というのはかなり大事なことだと思います。それが無いということでの評価と

して、今、言われたこの指標はそういうものが出にくいものかという点に関しては、結構大きく出ているのが精巣の重量なのですが、私、自分の経験では、精巣というのは割と重量としてははっきりと出るものだとは思ったのですが、この試験に関しては、相対重量等が出ていないので、本当にそれがどういう変化なのか、どうも捉えられていないと、私もコメントをしております。この試験で用量依存性がないということと言うと、私も那須先生の御意見に同意したいとは思っています。

○能美座長 広瀬先生は、その点、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 それぞれのエンドポイントにはクリアな用量相関が見られないのですが、5つの論文を一つの実験と見立てていくつかのエンドポイントを全部見たときに、やはり5より上のところでは何らかの影響が出始めているか、出ようとしていると思われます。それは他の試験の、例えば Christiansen らの評価でも同じようなレンジで出てきているので、それは何らかの影響をあらわすのではないかと。

ただ、NOAELの根拠にするかどうかという意味で、低用量へ外挿するときのエンドポイントにするかとなると、確かに那須先生がおっしゃったとおり、5をクリティカルなポイントにするかという議論になったときは、ちょっと弱いかもしれませんが、いろいろな実験を全部あわせて見ると、このあたりがNOAELではないか、少し漠然とした言い方になりますが、そういう感じを持っています。

○能美座長 こういう場合に、いわゆる合算というのでしょうか、いくつかの試験を合わせていくというのは、生殖・毒性試験はかなり大規模な試験ですので、一般的にはどういう取り扱いをするのか、スタンダードな毒性試験ですと、もちろん用量相関を見て決めていくのが理想だとは思いますが、何かコンセンサスのようなものがこういう分野ではあるのでしょうか。

○広瀬専門委員 コンセンサスというわけではありませんが、ダイオキシンのTDIの設定には、実は似たような状況がありまして、あれも低用量で精子の数が減ったとか、あるいは子宮の発生の形成時期に少し異常があったとか、かなり微量なところで、もちろんクリティカルにはどれかの毒性を一つ取っているのですが、状況的には同じ、低用量レベルで出てきているものを総合的に評価しています。

○能美座長 いわゆる状況証拠的に「ここら辺が」という、そういう扱いといたしますか、通用性はあるのではないかとということですか。

○広瀬専門委員 明確にそういう文章がどこかに出ているわけではありませんが、エンドポイントとしては、ダイオキシンの場合でも影響として取り上げるには「それだけでは」というエンドポイントではあるので、多分、背景的にはそういったこともあるのかなと思っています。

○能美座長 それでは、こうした議論はまだその後の文献についてもあると思いますので、続きまして、資料2の8/10ページの4つの試験について議論させていただきたいと思

ます。これは資料 3 の裏ページに要点がピンク色で塗られております。

前回の議論では、この 4 つはいずれも TDI の設定根拠に用いる試験として妥当ではあるが、時間が足りなくて、どの試験で具体的にどの値を NOAEL/LOAEL にするかは議論できなかったもので、今日、改めてこれについて個別に議論させていただきたいと思います。

資料 2 の検討番号 52 番に書いてありますように、Gray という人の書いた論文ですが、この試験に関しまして、田中専門委員と那須専門委員からは LOAEL は 11 が妥当な試験であるとの御意見をいただいておりますが、広瀬専門委員からは、この試験の合算した解析方法について妥当性の判断が難しいという御意見をいただいているかと思っております。この点について少し議論させていただければと思いますが、広瀬先生、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 感触としては、LOAEL は 11 でいいと思っています。ちょっと書いてあることと矛盾しているかもしれませんが。ただ、統計的解析のやり方自体が、私、それほど詳しくないのですが、これでよいかどうかについては先ほどと似たような話になりますが、状況証拠的には LOAEL 11 という感じで考えています。

○能美座長 続きまして、田中専門委員から何か御意見いただけますでしょうか。

○田中専門委員 私もデータの合算というところに関して、今、広瀬専門委員が言われた統計の解析上どうなのだろうというところに関しては、私も分かりません。

ただ、データそのものの評価として、今、広瀬専門委員が言われたような動きとか変化等を見ると、この評価は妥当だと思います。

○能美座長 那須先生、いかがでしょうか。

○那須専門委員 私も、広瀬専門委員、田中専門委員と全く同じ意見です。

○能美座長 そうしますと、LOAEL の 11 は妥当である、また、NOAEL としては出てこないというのが結論かと思っております。

では、その下の検討番号 66、Christiansen の試験について議論していきたいと思っております。

これにつきましては前回も議論をいただいで、NOAEL が 3 で LOAEL が 10 という意見をいただいているところです。3 mg/kg 体重/日でもマイルドな外部生殖器の形成不全が見られる点について御意見をいただきましたが、これまでにいただいた議論をまとめますと、資料 3 の裏ページの下から 3 つ目でしょうか、検討番号 66 の右側にコメントが書いてありますが、スコアは 1 から 3 までであるが、報告されたスコアは 1 のみの発生率である、それからスコア自体は必ずしも一般的なものではない、あるいは著者らは抗アンドロゲン作用の一端ではあるが有害性は低いと判断している、AGD 短縮や生殖器の器官重量の減少といった他の指標の変化が見られたのは 10 mg/kg 体重/日以上といったことがコメントとして出されているかと思っております。

こうした意見がございまして、この LOAEL は 3 ではなく 10 と判断し、NOAEL を 3 と設定してはどうかというのが前回の議論の一つの結論だったかなと思っておりますが、これについて御議論等ございましてでしょうか。

那須先生、何か。

○那須専門委員 黄色いところに少し書いてあるのですが、一つの論点は、2 回の実験の合計であるということなのですが、それでもこういう結果が出たということは、ある意味においては再現性があると考えられるので、いいのではないかと思います。

それから、この用量ですが、一応我々のところで、マウスで 11 mg/kg 体重/日の投与量では、明らかにコントロールよりも体内の MEHP 代謝物濃度が高いことを確認していますので、暴露量は高いと考えられますので、私は、この提案でいいのではないかと考えております。

○能美座長 他の専門委員の方、何か御議論ございますでしょうか。

特に追加がなければ、この試験につきましては NOAEL を 3、LOAEL を 10 として次の試験を検討したいと思います。

その次は、検討番号 58 番、Wolfe & Layton、それから検討番号 67 番、Blystone の試験について議論したいと思います。

田中専門委員、那須専門委員からは、NOAEL 4.8 が妥当ではないかという御意見をいただいております。広瀬専門委員からは、F1 と F2 を合算する解析方法の妥当性を考えると、F2 の結果から得られた BMDL₀₅ から NOAEL 4 とすることもできるのではないかという御意見をいただいております。

F1、F2 を合算する解析方法の妥当性について広瀬専門委員から御説明いただいた後、さらに田中専門委員、那須専門委員からコメントをいただければと思います。

まず広瀬先生、いかがでしょうか。2 つの論文併せてということですが。

○広瀬専門委員 F1 の用量依存性と F2 の用量依存性が、F2 の方は多分バリエーションというか、変動が大きいので、一緒にするのはどうかというもので、単純にそれだけのことで議論したらという話でここでは書いているので、もちろん両方とも同じ影響を見ているということで、合算してもいいと思います。

F2 のほうが不確実性というか変動が大きいので、そちらを取れば安全側になるのではないかという意味を込めて 4 と言っているのですが、別に 4.8 はよくないとか、そういう意味ではありません。基本的には下の用量をやっていないので、事実としては LOAEL 14 し出せないのかなと思います。

○田中専門委員 今までも DEHP 全体の生殖毒性としての、要するに雄側の生殖器関係の変化、それから精巣毒性などの指標が基本的には同じように変化しているということと、多世代で見ているというのはあまり他にないものですから、そういう意味で、こちらでは同様な形で変化が出ていることと、世代間でも同様な結果が得られているということで、私は、これは評価すべき試験だと考えたのですが。

○那須専門委員 私は、文献 67 のほうでよく見ました。意見は、今までの広瀬専門委員、田中専門委員と同じですが、ちょっとここでおもしろいなと思ったのは、この人たちも混餌で実験をやっているのですが、やはり 100 ppm のところで影響が出ている。ラットだ

からこういう換算量になった。マウスでも同じ 100 ppm のところで、Lamb ら、それから我々、100 ppm が NOAEL だったのかな、同じようなところで影響が出てきて、同じようなところで影響が出ていないということで——4.8 というのは 100 ppm です。ちょっと低いところに出ているのですが、でも、この辺がやはりラットにおいてもマウスにおいても境目だなどという、100 からその辺が NOAEL、それ以上になると LOAEL になってくるといふ境目で、動物の大きさでこういう数値が出てくるのかなとちょっと感じましたので、これでいいのかなという気がしました。

○能美座長 まとめさせていただきますと、この試験については NOAEL 4.8、LOAEL 14 が妥当ではないかということです。

これで一応、資料 2 で黄色く塗った部分の文献については議論をしていただいたわけですが、他の文献について何か議論があればと思います。

黄色く塗られていない文献について、追加で議論する必要があるかどうかということなのですが、何かございますでしょうか。

それでは、この生殖発生への影響について、議論をまとめさせていただければと思います。

前々回から前回まで、神経への影響、免疫への影響、生殖発生への影響について確認して、NOAEL/LOAEL を設定してきたわけですが、前回確認いたしました神経、免疫への影響につきましては、2 群構成の試験や高用量での試験が多いことから、評価という観点では重要性は低い。あるいは神経毒性については継世代的な影響とブリッジするような試験として考えるべきだということだったかと思います。

今日も御議論いただいたわけですが、生殖・発生毒性については資料 3 に重要な試験と、そこから推測された NOAEL/LOAEL の値が出ているかと思います。

資料 3 で特に NOAEL を見ていただきますと、一番低い値としては、裏ページの下から 3 つ目、検討番号 66、先ほど検討していただいたものですが、Christiansen の試験の 3 mg/kg 体重/日が一番低い NOAEL だと思います。この生殖・発生毒性で最も低い NOAEL 3 mg/kg 体重/日、これが信頼できる値であると、この調査会としてまとめさせていただいてよろしいでしょうか。

○那須専門委員 その前に、私、この Christiansen らの研究でちょっとわからないのは、この場合、メカニズムはどう考えるのでしょうか。まず DEHP そのものなのか、あるいは何か代謝物なのか、あるいは他のメカニズムか。どなたかお分かりでしたら教えていただきたいと思います。

○能美座長 田中先生、確定的なメカニズムは難しいかもしれませんが、考えられるメカニズムとして何か。

○田中専門委員 今回、生殖・発生毒性のほうでも、雄側のほうが毒性が低用量で出ている。実際こちらの、今回、NOAEL 3 というところで、生殖・発生毒性としてということになると、抗アンドロゲン作用の部分に結局一番強く出ているのかと思いました。評価書

案の参考の生殖毒性の作用機序のところ、どれか一つに集約はされていませんが、一応、抗アンドロゲン作用としてのメカニズムが一番大きく出ているのではないかと思います。

○能美座長 広瀬先生、何か。作用機序というのでしょうか。

○広瀬専門委員 抗アンドロゲン作用が直接なのか、別の核内レセプターとのクロストークなのか、多分いろいろな結果があるのだと思います。ただ、私ちょっと全部フォローしていないのですが、例えば CAR にしても PPAR にしても——PPAR ではないですね、抗アンドロゲン作用に DEHP そのものなのか、あるいはモノエステル体なのかということで、感触的には特にモノ体が強いという、PPAR 以外でモノ体が強いという感触はないような気がするので、だとしたら、必ずしもモノ体ではないのではないかと思います。感触だけです。

○能美座長 別の代謝物ということではなくて、本体ですか。

○広瀬専門委員 いや、本体ではないかという気はしますが、その辺は山添先生が少し知見があるのかなと。

○山添専門委員 あくまでも想像の域を出ないのですが、結局、作用するためにはその組織に入らなければいけないとなると、多分、投与された本体のジエステルの場合には、脂溶性が余りにも高くて脂溶性の高い組織に留まってしまって、精巣のような——というのは、脂溶性ではあるが処理ができない時に徐々にたまっていくという感じの臓器なのですよ。そうすると、私はモノエステル体がやはり一番行っているだろうと。そのところで処理できなくて除去できなければ、ある条件下というか、今回は生殖の時期ですね、そのときに母体側から入ってきたものを胎児側で処理できなければ、そのところでステロイドの生合成に何らかの影響を及ぼして出ていることも考えられなくはない。「何がどう」とは言えないが、そういう状況が考えられなくはないという程度の話かと思います。

○能美座長 代謝というのは、やはり母親の体の中で起きている……

○山添専門委員 基本的には、モノエステル体として体内を動いているのだと思うので、母体でできたモノエステル体が多分、胎盤を通して血流を介して入っていて、胎児の中でそれをどう処理するかということになる可能性のほうが大きいように思います。

○能美座長 那須先生、いかがでしょうか。確定的なメカニズムが「これだ」とは、なかなかならないところかと思いますが。

○那須専門委員 私も分からないから、今お聞きしたのですが、母親の DEHP 濃度が、DEHP も MEHP モノエステル体も、子供の臓器でどう分布するかが重要であることは当然だと思います。先ほど田中先生が言われた抗アンドロゲン作用が効いているのだということが少し分かってくれば、では今度、ここからリスク評価するときどのように不確実係数を求めるかという助けになるのではないかとあって、今、お聞きしたところです。

ありがとうございました。

○能美座長 それでは、各試験についてももう少し議論を進めていきたいと思います。

ちょっと順番が逆になってしまいましたが、ペンディングになっている試験が 2 つほ

どあって、一つが資料 3 の下から 3 つ目、Poon の文献と、一番下の 2008 年の Lin の文献について、もう少し議論が要るかと思います。

Poon の試験は資料 2 の 6/10 ページの一番上ですが、これにつきましては、セルトリ細胞空胞変性を指標として NOAEL 3.7 をとるかについて意見が分かれていたという経過があるかと思いますが。この点につきまして改めて、那須先生、広瀬先生、田中先生からコメントをいただければと思います。

○那須専門委員 私、改めて Poon らの論文を見ました。

一つは、セルトリ細胞の空胞化を非常に大ざっぱに分けているということ、加えて、彼らは統計的な検定をかけていないのですね。それで、確かに数的には多くなっているのですが、それでどこが NOAEL でどこが LOAEL だと言うのはちょっと危険ではないかと感じました。

それから、私は、ラットはあまり解剖して見たことがないのですが、マウスはコントロールでもセルトリ細胞に空胞化が見られるので、果たしてスコアリングの仕方が本当にいいのか疑問を持ちました。ですので、確かに 3.7 というのは一番低いのですが、私はこれを用いるのはちょっと危険があるのではないかという気がしております。

○広瀬専門委員 セルトリ細胞の空胞化がラットの場合ほどの程度かというのは、私としては判断しかねるというか、難しいのですが、最初のどこかの論点の中に、少し古いからといったことがあったことに関しては、この試験は実は試験としてはちゃんとしたもので、エンドポイントを見ると、プロトコルもちゃんと既知の、ほぼガイドラインに沿った実験が行われているので、有効性という観点では大丈夫で、その中で 3.7 が NOAEL か、LOAEL かについては、少なくとも論文を当たり前に解釈する上では、私はいいという判定をしているだけです。

○田中専門委員 前回のコメントどおりなのですが、生殖・発生毒性の NOAEL/LOAEL ということを論議するには、やはり空胞化という形態的な変化のみではどうなのかなというところですね。

○能美座長 意見がちょっと分かれているところではありますが、この試験を有効と見ても、NOAEL は 3.7 というのかなと思います。非常にプラクティカルな面から見ますと、最終的に一番低い NOAEL を決めていくという意味では、先ほど出てきました Christiansen ですか、8/10 ページに 3.0 という値がありますので、それに比べると若干高い値が出ているということかと思いますが。

あと、6/10 ページの下から 3 つ目に Lin の試験がありまして、ライディッチ細胞への影響をどう見るか、これもやはり議論があるところかと思いますが。

これについて田中専門委員からは、ライディッチ細胞への影響が adverse、悪い影響であるとは評価しにくいこと、それから AGD 短縮を重視して、NOAEL 100 という提案をいただいているところですね。一方、広瀬専門委員からは、ライディッチ細胞の凝集体の増加の生殖・発生毒性学的な意義は判定しかねるが、他の試験でも大体 LOAEL 10 が得ら

れていることから、LOAEL 10 でもいいのではないかという意見をいただいているところですが。

この点について、各専門委員の先生方から御意見をいただきたいと思いますが、田中先生、この Lin の試験についてはいかがでしょうか。

○田中専門委員 わりと主要な変化として動いているのはテストステロンの濃度なのですが、この上昇等だけで本当に評価できるのかなというところが私としては一番大きくて、あとライディッヒ細胞の変化がどこまで評価できるのか、私、形態のほうはあまり詳しくないものですから、自分の中ではちょっと評価しにくいところがありまして、結局、通常生殖試験等でよく行われていて、なおかつ指標として評価しやすいという意味で、AGD の変化がはっきり出ているところを生殖・発生毒性の評価としたほうがいいのではないかと思います。

○能美座長 そうすると、NOAEL は 100 ということですね。

○田中専門委員 はい。

○広瀬専門委員 私自身は、他の論文の NOAEL 等にやや引っ張られた評価をしているので、ただ、ライディッヒ細胞の凝集体そのものの毒性学的意義づけについては、それほど専門というわけでもないの、田中専門委員の意見に同意して、この試験に限っては 100 でいいのではないかと思います。

○那須専門委員 ちょっと私、記憶が薄いのですが、ただ、今の技術ですと、なぜテストステロンが上がるかは分子レベルで測定できるのですが、そういうアプローチが全然なかったの、他に適切な論文があるということで、すみません、私はコメントしていないと思います。

○能美座長 そういうことで、生殖・発生のところの議論をまとめていきたいと思います。

これまでのところを見ますと、先ほど出てきました Christiansen、資料 3 の裏ページの下から 3 つ目の試験の値、NOAEL 3 が一番低い値ではないかと思います。

続きまして、今度は DEHP による亜急性・慢性毒性試験について、NOAEL/LOAEL の確認を行っていききたいと思います。

資料 2 の 1/10 ページと 2/10 ページが亜急性・慢性毒性試験の結果です。既に前々回の調査会で、評価書案を用いて各試験について一通りの内容の確認はいただいておりますので、亜急性・慢性毒性についても生殖・発生毒性試験と同様に小グループでの検討の結果、○、◎以上とされた試験を見るということで議論していきたいと思います。それでよろしいでしょうか。

1/10 ページの上から 3 つ目の Takai、ナンバー4 の Poon、ナンバー5 の Mitchell、ナンバー32 の Noriega、2/10 ページの検討番号 9、David の 1999 年、2000 年の b、検討番号 12 番、検討番号 13 番、それから 14 番、いずれも小グループ検討結果というのがありますが、そこに○ないし◎がついた文献について検討していきたいと思います。

前々回の調査会での確認に基づきまして、調査会の案として NOAEL/LOAEL を記載し

ておりますので、問題はないかと思えます。

検討番号 32 番、1/10 ページの真ん中あたりにありますが、Noriega の論文。これは◎がついていますが、広瀬専門委員より、肝重量の増加が 10 mg/kg 体重/日から見られたことに関して、前回の調査会で別途議論をとるという意見をいただいておりますので、これについて議論できればと思えます。

広瀬専門委員から少しコメントといいますか、解説していただければと思えます。

○林課長補佐 事務局から補足させていただきますと、Noriega らの試験については、資料 2 の 5/10 ページの一番下に記載がございまして、広瀬専門委員からのコメントもそこに記載させていただきますので、ご覧いただければと思えます。

○広瀬専門委員 そうですね、臓器重量の変化だけを LOAEL の根拠にするかは、私としては入れてもいいのではないかと提案をしているところですが、それは一般毒性のほうのワーキンググループなり、あるいは発がん性のほうの評価グループで判断していただければ、特にこれを強く主張したいということではなくて、議論を提案しただけなので、発がん性のほうで採用しないということであれば、別にそれでいいと思えます。

○能美座長 そうしますと、この部分については LOAEL、NOAEL は設定できないということかと思えます。

資料 2 の 1 枚目と 2 枚目の NOAEL/LOAEL を見ていただきますと、ここに関して、発がんに関して一番低い NOAEL が 2/10 ページの下から 3 目ですか、検討番号 13 番の 28.9 mg/kg 体重/日となるのではないかと思えます。

この点について、何か御意見等ございますでしょうか。

この点については発がんのメカニズムということで、また後で議論していかなければいけないかと思えますが、発がんに関する NOAEL として、低い値として 28.9 という値を採用していきたいと考えます。

○山添専門委員 検討番号 32 番の肝臓重量の件ですが、これは酵素誘導で一過性のものだから、取らないほうが良いとは思えます。

○能美座長 分かりました。では、ここについては NOAEL 等は設定できないということですね。

それでは、これで亜急性・慢性発がん性試験の NOAEL についての検討を終わらせていただきまして、次に、DEHP による肝発がんにおける感受性の種差について議論していきたいと思えます。

これはなかなか難しい問題だと思えますが、前回の調査会では、机の上に資料 4 が置かれているかと思えますが、体内動態における種差にかかわる部分について議論いただいたところ です。

前回の調査会での意見をまとめさせていただきますと、リパーゼ活性、生成される個々の代謝物の割合、酵素誘導といった点で代謝には種差がある。しかしながら、グルクロン酸抱合等を考慮に入れて代謝能をトータルに見ると、げっ歯類とヒトの代謝能に大きな種

差があるとは考えにくい。ヒトが通常暴露される可能性のある量では、ヒトの代謝系でも処理できる範囲内にあると考えられる。よって、現時点で得られるデータからは、体内動態の種差に関してはヒトでげっ歯類よりも生体へのリスクを高く見積もる必要はないというのが結論であったかと思えます。

本日は、肝発がんにおけるトキシコダイナミクスの種差について議論していきたいと思えます。

この点について事務局から説明をお願いいたします。

○山本係長 資料4の3ページをお願いします。

2. 肝発がんにおける感受性の種差について説明させていただきます。

3ページから7ページが感受性の種差についてのものです。8ページからは背景情報載せてありますので、こちらも参考にさせていただければと思います。

それでは3ページ、(1)知見の整理、①PPAR α を介したDEHPによる肝発がんについてです。

一つ目の「・」ですが、PPAR α mRNAの発現量はヒトとマウスを比べますとヒトのほうが少なく、10分の1程度であったと報告されております。

そして、MEHPを暴露させたヒトの肝細胞ではペルオキシソーム増殖と β 酸化が観察されなかったという報告がされております。

一方、その下の「・」ですが、COS-1細胞を使ったLuciferase assayでの解析では、ヒトPPAR α 発現系とともにDEHPもしくはMEHPを処置すると、DEHPでは誘導能を示さなかったがMEHPでは濃度依存的な誘導能を示したということです。ただ、先ほど2つ目の「・」で説明したとおり、実際のヒト肝細胞を使った場合にはペルオキシソーム増殖、 β 酸化までは観察されなかったということです。

では、マウスではどうかという話が4つ目の「・」ですが、野生型マウス、Ppara欠損マウスに対するDEHP 12,000 ppmの6か月間混餌投与によって、野生型ではペルオキシソーム酵素の誘導、肝肥大、ペルオキシソームの増加といったことが起こりましたが、Ppara欠損マウスではそういった肝臓への影響は観察されませんでした。このことから、DEHPによる腫瘍形成はPPAR α を介して起こると考えられたというのがWardらの1998年の報告です。

その下、参考となっておりますが、DEHPによるペルオキシソーム増殖作用や発がん作用はげっ歯類のみで報告されている。例えばサルを用いたin vivo試験としてカニクイザル、それからマーモセットを用いたそれぞれ14日間、13週間の強制経口投与試験がありますが、いずれもペルオキシソーム増殖、肝腫瘍は起こらないと報告されておりますが、最近の研究では、カニクイザルの雌で肝ペルオキシソーム増殖が観察されているものもあるが、げっ歯類と比較すると非常に弱い反応であったということです。

続きまして、②PPAR α 欠損マウスを用いたDEHP投与試験についてです。

先ほど①で説明しましたWardら1998の研究では、Ppara欠損マウスに対するDEHP

の混餌投与では、ペルオキシソーム増殖と肝腫瘍が観察されませんでした。しかしながら、この試験の投与期間は 6 か月間であり、慢性試験は実施されておられません。そこで、野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスに対する DEHP の 22 か月間の混餌投与が行われました。

その結果、0.05%の DEHP による肝細胞がんなどを含む肝腫瘍の発生頻度は、*Ppara* 欠損マウスのほうで 25.8%と、野生型マウスの 10%よりも高く、マウスにおいては DEHP によって PPAR α を介した経路に依存しない腫瘍形成が起こることが報告されました。

なお、この報告がきっかけの一つとなりまして、IARC は DEHP による発がん性の再評価を行い、それまでグループ 3 としていたものをグループ 2B に引き上げるという再評価をしております。

次の「・」ですが、これは先ほどの Ito らと同じ、那須先生のグループによる報告ですが、さらに 0.05%の DEHP を 22 か月間混餌投与された野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスの肝細胞腺腫では、遺伝子発現プロファイルが全く異なっていることから、野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスでは肝腫瘍の発生機序が異なることが示唆されました。野生型のみで DEHP 投与による PPAR α と Cyp4a10 の発現上昇が見られたということです。

続きまして、③PPAR α -humanized マウスを用いた DEHP 投与試験について、一つ目の「・」は、こちらも那須先生から提供いただいたもので「in press」というものですが、Ito らによりますと、DEHP による PPAR α の転写活性化を最も鋭敏な Cyp4a14 の発現で見ると、5 mmol/kg 投与の場合、野生型マウスでは 62 倍の誘導、しかし、PPAR α -humanized マウスでは 1.45 倍ということで、誘導の比は、PPAR α -humanized マウスと比べて野生型マウスのほうが 42.7 倍高いという結果が得られております。

一方、CAR—構成的アンドロスタン受容体の誘導は、Cyp2b10 の誘導で見ると野生型が 5.3 倍、PPAR α -humanized マウスで 16.6 倍ということで、こちらについては野生型マウスと比べて PPAR α -humanized マウスのほうが CAR 標的遺伝子発現が 3.3 倍大きいという結果が得られております。

その下の Hayashi ら 2011 ですが、これは PPAR α -humanized マウスでも野生型同様に、DEHP によって生殖発生への影響が見られたというのですが、こちらについては後ほど生殖・発生毒性のメカニズムのときに詳しく説明させていただければと思います。

5 ページをお願いします。

④PPAR α 非依存的な DEHP の新たな作用経路に関する知見ですが、まず、CAR についてです。

DEHP を 21 日間強制経口投与された野生型マウスと *Ppara* 欠損マウスの肝臓における遺伝子発現の網羅的解析により、いくつかの CAR 標的遺伝子が PPAR α 非依存的な転写制御を受けていることが明らかになりました。また、マウスの肝細胞では DEHP による CAR 標的遺伝子 Cyp2b10 の発現誘導が、CAR を阻害することによって抑制されることが示されました。さらに、ヒトの初代培養肝細胞を用いた試験でも、DEHP によって

用量依存的に CAR の標的遺伝子である Cyp2b6 の発現が誘導されたという報告です。

次の「・」も CAR に関するものですが、DEHP を 14 日間強制経口投与された雄のマウスを用いた転写産物及び代謝プロファイルの解析の結果、肝臓で DEHP 投与によって転写調節を受ける遺伝子の大半は PPAR α 標的遺伝子であったが、PPAR α 以外にも、CAR、Pregnane X 受容体 (PXR) を介したシグナル伝達経路が活性化されていたことが報告されております。

その下の「・」ですが、この試験は DEHP を強制経口投与された野生型マウス、*Ppara* 欠損マウス、そして CAR 欠損マウスの肝臓を用いた遺伝子発現の網羅的解析の結果についてです。その結果、DEHP によって転写調節を受けていた遺伝子の大半、大体 94% にも及ぶ遺伝子が PPAR α 依存的であることが分かりました。一方で、CAR 依存的だが PPAR α 非依存的な誘導を受ける遺伝子、それから CAR と PPAR α の両方に非依存的な誘導を受ける遺伝子もありました。

このことから、DEHP はげっ歯類の肝臓で多様な核内受容体を活性化することが示されました。

その下の「・」ですが、DEHP 500 mg/kg 体重/日を経口投与された 4 週齢の SD ラットの肝臓では、肝細胞の増殖、ホスホリパーゼ D タンパク質の発現増加、PPAR α 、CAR、PXR の活性化及び Cyp2b1 タンパク質の発現増加が見られました。この DEHP によるホスホリパーゼ D の増加と、次のページ、PPAR α によって誘導される肝毒性との間に関連があることが示唆されるとともに、さらに PPAR α という受容体が CAR や PXR といった他の核内受容体とも複雑に相互作用しているのではないかと考察されております。

次の「・」ですが、ヒトでは CAR のスプライシングバリエーションとして CAR2 と CAR3 が生じるわけですが、マウス、ラット及びマーモセットでは CAR2 が生成されません。DEHP は COS-1 細胞で CAR2 を選択的に活性化し、ヒト初代培養肝細胞で Cyp2b6 と Cyp3a4 の転写を増加させることが報告されております。さらに、DINP でも同様の選択的活性が見られております。

なお、MEHP は 10 μ M という高濃度でも CAR2 をわずかにしか活性化しなかったことから、この著者らは、CAR2 に対しては MEHP よりも DEHP のほうが効いているのではないかと考察しております。

次の「・」です。なお、現時点では DEHP による CAR の活性化と発がん作用を直接に結びつけるような知見は、ヒトにおいても動物においても得ることができませんでした。

一番下の「・」は、横井先生から提供いただいた知見です。

ペルオキシソーム増殖剤は成長調節——growth modulatory activity にかかわっていて、そのことが肝発がんにつながっている可能性があり、ペルオキシソーム増殖剤が *c-fos*、*c-jun* といった IEG (Immediate Early Genes) の肝での発現を上昇させることが知られていた。ラットの初代培養肝細胞を用いた実験からも、MEHP がこれらの IEG を誘導することが分かったのですが、この調節は PPAR α に依存しない経路によって誘導されるも

のであることが分かりました。

⑤DEHPによる発がん性に関する再評価です。

IARCは2000年の評価において、ヒトに対するDEHPの発がん性をグループ3と分類しておりました。その根拠ですが、まず一つ目として、DEHPはペルオキシソーム増殖等の非DNA反応性のメカニズムにより、ラット及びマウスに肝腫瘍を生じさせること、2点目として、ラット及びマウスを用いたDEHPの発がん性試験の条件下で、ペルオキシソーム増殖及び肝細胞増殖は証明されている。3点目、ヒト培養肝細胞のDEHP暴露でも、DEHPに暴露されたヒト以外の霊長類の肝臓においても、ペルオキシソーム増殖は報告されていないことに留意したということです。

結論として、動物で見られるDEHPによるPPAR α の誘導、ペルオキシソーム増殖に起因する肝臓がんは、ヒトには関連しない。DEHPがラット及びマウスにおいて肝細胞腫瘍の発生頻度を上昇させるメカニズムはヒトには当てはまらないということで、IARCは2000年の評価では、発がん性をグループ3と分類しておりました。

しかし、2009年、Guytonらのレビューにおいて、PPAR α を活性化する化合物には多面的作用があり、遺伝毒性、エピジェネティックな変化、酸化ストレスを含むペルオキシソーム増殖といった影響に加えて、PPAR α 以外の他の受容体とペルオキシソームなどに影響を与える多様な反応が存在することが報告されているため、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2000年のIARCの結論には再検討が求められるとしております。

7ページの最後の「・」ですが、そして最近になって、IARCはDEHPの発がん性の再評価を行い、グループ2Bに分類いたしました。モノグラフは未公開ですが、2009年のIARCのレポートによると、肝臓がんのほか、精巣がん、膵臓がんに関して、DEHPには複数の発がんメカニズムがあると示唆する知見がいくつかあり、その中には、それらのメカニズムがヒトと関連する可能性を示唆するものもであるとされております。

以上が知見の整理です。

これを踏まえまして、(2)考慮すべき事項ですが、①肝臓がんのMode of actionとして、げっ歯類に対するDEHPの肝臓がん作用の主要なMode of actionは、PPAR α の活性化であり、これについてはヒトではげっ歯類より感受性が低いと考えられる。しかし、PPAR α 以外にも多様な経路を介したMode of actionの存在が示唆されることから、げっ歯類に生じた肝腫瘍のヒトとの関連性をどう考えるかというのがまず1点。

②ヒトへの外挿ですが、これまでに出てきた体内動態についての考慮すべき事項も含めて、げっ歯類における肝臓がん作用の用量反応データから得られるNOAEL/LOAELをヒトに外挿することは可能かどうか審議をいただければと思います。

○能美座長 非常に複雑な発現誘導のメカニズムがあるのかなと思いますが、この点について那須先生、総括的にコメントをいただければと思います。

○那須専門委員 その前に、4ページの③の4行目、「ヒトPPAR α 過活現マウス」では

なくて「過発現」です。非常に多く発現しているという意味です。

実は、この Ito らの論文は私の研究室でありまして、私が名古屋大学に移る直前から実験を始めたものです。偶然 PPAR α ノックアウトマウスに肝腫瘍を認めましたので、ちょっとびっくりしまして、野生型とノックアウトマウスの両方を使って発がん実験をやっていたところ、ノックアウトマウスのほうに多く肝腫瘍が認められたということで、やはり、PPAR α に依存した経路だけに着目した IARC のリスク評価はちょっと無理があるのではないかと考えて、論文をつくりました。それが発表されたのが 2007 年です。

さらに、マイクロアレイで腫瘍部分の遺伝子解析をしたところ、ノックアウトマウスの腫瘍部分と野生型の腫瘍部分では動いている遺伝子が違ったということで、主要なものは mRNA の発現量も見ております。

そういうことで、やはりいろいろな経路があるのだと今は考えるようになりました。

それが 4 ページの②から③にかけて書いてあることです。

Ward さんも *Ppara* 欠損マウスに DEHP を暴露しているのですが、Ward さんは 6 か月しかやっていないのですね。私達ちょっと検討してみましたが、6 か月では出てきません。6 か月では無理で、もう少し長くなければ出てこないということが一つ。

それから、この評価書には具体的には書いていませんが、一般的に、ペルオキシソーム増殖剤に関連した実験については Wy-14,643 という薬剤を用いた実験で論じられることが多いのですが、重要なことは、Wy-14,643 は CAR を誘導しないということです。しかし、DEHP を暴露すると CAR を誘導するというところで、必ずしもすべてのペルオキシソーム増殖剤が同じ作用はしていない。だから、何かで代替するのはちょっと危険があると今は考えております。

詳細は、今、事務局から報告のあったとおりです。

○能美座長 非常に重要なメカニズムかと思いますが、山添先生、何か追加で御発言ありますでしょうか。

○山添専門委員 今、那須先生がおっしゃったとおりだと思いますが、もう一つ複雑なのは、確かに CAR2 の作用もあるかもしれませんが、フェノバルビタールでも分かるように、CAR による発がんもげっ歯類にしか出ないのですね。今のところ、フェノバルビタールをこれだけ多くの方が使っていますが、ヒトで肝がんが出たという疫学的事実は出てこないということで、二重の種差を考えなければいけない。この DEHP の評価のときに、それが一番難しい。

○那須専門委員 この文献整理をしていたときに事務局から、いろいろなペルオキシソーム増殖剤でのヒトでの疫学情報を調べてほしいという依頼がありまして、調べて一つびっくりしたのは、ピオグリタゾンによる膀胱がんというのが、今、フランスを中心に報告されていて、事務局はもう資料を把握していますが、多分日本の厚生労働省でも検討を始めていると思います。それを見て私はさらに、ペルオキシソーム増殖剤を同一のものとして扱わないほうがいい、「ペルオキシソーム増殖剤だからこうだ」という議論をしない

で、やはりここでは「DEHP はどうだ」という議論をしていったほうがいだろうと感じております。

○能美座長 ペルオキシソーム増殖剤であるからといって、必ずしも皆一色なわけではないということですね。個別に議論していくべきだということ。

○那須専門委員 はい。

○能美座長 このヒト化したマウスですか、これですとむしろ CAR の遺伝子発現はヒト型のほうが高いということですが、この点についてはいかがでしょうか。

○那須専門委員 私は山添先生にお聞きしたいのですが、ノックアウトマウスとかヒト型のほうが誘導されるのですか。これは私もまだ分からないのですが。

○山添専門委員 いや、私もよく分かりません。

ただ、あるノックアウトマウスのバックグラウンドの系に入れたときには高く出るが、別の系では出ないということも過去にはあって、例えば PXR の場合です。だから、ノックアウトした遺伝子のバックグラウンドにも影響されることがあるので、これがすべて humanized の遺伝子を入れたことによる結果かどうかは、複数の系が、ストレインなりが確立されれば一番いいのですが、そこは一つ未確定なところがある。

もう一つの可能性としては、今、核内受容体同士のインタラクションということがかなり出てきています。PPAR に関しても、それをサポートするような補助的な転写因子が CAR ともインタラクションすることが分かっています。だから結構、従来は核内受容体だけのレベルで、ある、なしを議論したのですが、それに介在する両方と相互作用するようなタンパク分子の作用もある程度頭に入れて判断しなければいけないのが、今、ちょっと難しいところかと思えます。

○能美座長 IARC では、すべて PPAR α だけに依存して発がんするわけではないという知見から、一つランクを引き上げたということですが、そうすると、PPAR α 以外の経路というのはヒトにも共通するメカニズムなのではないかと考えられていると思ってよろしいのでしょうか。

その点、専門委員の先生から。

○那須専門委員 多分、このモノグラフ会議の前に、2009 年に IARC/NORA のエキスパート委員会がありまして、私、そこへ行って報告してきたのですが、そのときも、やはりいろいろな経路があるから必ずしもヒトに起きないとは言いきれないと。だから多分、動物に非常に強い発がん性があることは間違いない。ヒトにはまだそういう報告はない。私、文献を調べましたが、そういう報告はありません。しかし、PPAR α に依存したという考え方が多分よろしくないというのがそのときの委員会でした。

だから、やはり動物に発がん性があるのだから 2B にしておいた方がいい、もともと 2B であったものを 3 にしたので、2B にした方がいい、そういう考え方だと思います。

○能美座長 では、まだ PPAR α 以外のメカニズムとしてヒトに共通するのはこれではないかというポジティブな提案までは、まだ至っていない。

○那須専門委員 そうではないです。2B ですからそういうことではなくて、動物への発がんということです。

○能美座長 そうしますと、動物に対する発がん性があることは明確なわけですが、この委員会としては、ヒトに対してどういう影響があるか議論していかなければいけないわけです。そこについてはなかなか難しい議論かなと思いますが、那須先生、何か御意見といましようか、答えを一言でというのは非常に難しいと思いますが、いかがでしょうか。

○那須専門委員 難しいですね。私も事務局からいろいろ質問されているのですが、自分でも答えが出てきていない。

IARC はハザード評価ですね、だから 2B でいいと思うのですが、では今度、そこからリスクを評価していくというのは、まだ答えが出ていません。

○能美座長 他の専門委員の方は。

○広瀬専門委員 メカニズムのことは分からないというか、多分、分からないということは明らかになったと思いますので、ヒトでの発がんの可能性が残っていることは否定できないのではないかと。定性的には、私としてはそう考えます。

CAR もそれほど、種差の問題を抱えていると言っていますが、CAR だけでもないということが多分明らかになってきているので、そうすると、そういう意味では可能性は残っている。

ただ、その可能性の残り方も、多分げっ歯類が PPAR 依存的に発がんする可能性というのは、例えば発がんのメカニズムが 5 個も 10 個もあったとすると、ラットで通常、発がんするのは、数で言うと誤解を招くかもしれませんが、七割八割は PPAR だったかもしれないが、一、二割はまだ他のメカニズムが残っていた。ただ、定量評価ということになると、それはまた別の難しい話ではあると思います。定性的には、少なくとも可能性は残っているのではないかと思います。

○能美座長 食品安全委員会の先生からも御発言いただければ。廣瀬先生は発がんが御専門ですが、何か。

○廣瀬委員 今まで聞いていて、結局ヒトに外挿できるかどうかは、例えばラットで前胃があってヒトでは前胃がないので外挿できない、そういうものは非常に明らかですが、この場合には、やはり PPAR α のレセプターがヒトでもあるわけですね。ただ、感受性がどうのこうのということになってきますので、そうなってくると、やはりヒトへの外挿性がないとは言えないと思うのです。

これは、例えばマウスの甲状腺の腫瘍、それから他の腫瘍でも、やはり甲状腺を例えて言うと、ヒトではサイロイドバイディングプロテインの問題があって非常に出にくいですが、それは外挿できないわけではなくて、やはり感受性の問題になってくるわけですので、ここでもやはり感受性の問題ということについてくると思うのです。

あと、お聞きしたいことがあるのですが、以前、PPAR α の誘導による肝発がんの場合には酸化ストレスが関与しているという話がありましたが、これはマウスの場合、野生

型、それから humanized マウス、それから *Ppara* 欠損マウス、いろいろありますが、こういうマウスに DEHP を投与した場合、酸化ストレスがどうなるかは分かっているのですか。

○那須専門委員 測定しております。確かに酸化ストレスは上がっております。

それから、Ito らの 2007 年の論文のウィークポイントは、自分からウィークポイントと言うのもおかしいのですが、0.01%、0.05%と非常に低暴露量なのですね。この論文を出したときにレビュアーから一つクレームがついたのは、どうしてもうちちょっと高いところでやらなかったのだということで、実は、やり直したのです。今はまだ論文が出ていないのですが、濃度を 0.4%、発がんの LOEL 付近ぐらいまでに持っていきますと、野生型マウスでも肝腫瘍が出てきます。

だから今、考えていますのは PPAR α による酸化ストレスも出てきますし、それが関係していないとも言えないと思います。だから PPAR α を介した経路もあるだろうが他の経路もある、非常に複雑であるというふうに今は考えておりますが、これはまだ論文にしていけないものですから、コメントのみにさせていただきたいと思います。

酸化ストレスは、出ます。

○廣瀬委員 酸化ストレスの強度と発がんの強度は大体パラレルなのですか。

○那須専門委員 そうですね。一応 PPAR α のノックアウトマウスで酸化ストレスが増えて軽い炎症が起きていて、それが慢性化して腫瘍になるのではないかと、そういう結論が 2007 年の Ito らの論文です。

用量を上げた実験が終了し、今、解析しておりますので、酸化ストレスと発がんとの相関がどうかは、もう少し実験を積み重ねないとお答えできません。近々お答えできるようにしたいと思いますが。

○廣瀬委員 そうすると、ペルオキシソームの増殖があって、それで炎症が起きないと発がんに至らないとか、その辺はまだよく分からないのですか。

○那須専門委員 そうですね。用量を上げた今回の実験の結果が出てこないで、なかなかそこはお答えできません。レビュアーから指摘されたとおりだと私も感じております。

○能美座長 非常に複雑なメカニズムで、げっ歯類としては PPAR α にかなりの部分を依存して発がんが起きるが、しかし、非依存的なメカニズムもやはりあるだろう。ヒトの場合ですと、ヒトに対して発がん性が出てくるかどうかはまだ分かりませんが、特に PPAR α 非依存的なメカニズムというのは、もしかすると共通する可能性もあるでしょうということかと思えます。

こうした NOAEL を決めていくという議論をこれからしていかなければいけないわけですが、定性的に、げっ歯類で見られた発がんのメカニズム、それがもしかするとヒトにも当てはまる場合があるのではないかと、そういう議論と、実験動物で見られた発がんの用量をヒトに当てはめていくことができるのか、できるとしたら一体どうやればいいのかというところは、特にこの委員会では非常に重要なポイントではないかと思えますが、この

点についていかがでしょうか、那須先生。さらにまた難しい質問かと思いますが。

○那須専門委員 一番は、うちで終了した実験を早く論文に書くことだと思うのです。その中でいろいろ詰めたとは思っているのですが、事務局からもいろいろ宿題をいただいているのですが、なかなかそれにお答えできなくて。

ただ、先ほど廣瀬委員がおっしゃいましたように、ヒトの PPAR α も、弱いですが活性化されますので、全然活性化されないという考え方は誤っているのではないかと思います。

それと、発現量が低いということもあってリスクは非常に低いだろうが、全く無視はできないと私は考えております。

今お答えできるのは、この程度です。

○能美座長 他の先生、何か。ヒトに外挿していくといえますか、NOAEL を決めていくに当たって動物を使った実験のデータをどう扱っていくかという点について、廣瀬先生、何かお考えがあれば。

○廣瀬専門委員 PPAR α 以外で発がんする可能性はある、少なくとも定性的な面では否定できないということなので、そうすると、もしこのメカニズムが分からないような他の物質であれば、通常が発がん物質として NOAEL を決めて、それに UF を掛けていくというやり方をしていくのですが、ただ、先ほどから言っているように、例えばワイルドタイプのラットでやった実験の NOAEL をそのまま使うというと、多分、感受性の観点で少し過大評価する可能性があるといったところなので、ではどうするかというと、例えば Ito らの実験であれば PPAR α の影響はカットして評価しているので、このノックアウト動物を正常マウスと見るかどうかは別として、例えばこの NOAEL を発がんの NOAEL と設定してヒトへの外挿をやってみるといった案もありますが、それは少し勇気が要る。

そうすると、安全側に見ると、やはりワイルドタイプのものを使うのかなという話になりますが、ちょっと先走って申しわけありませんが、生殖毒性のほうは NOAEL が 3 と先ほど出てきたので、それに単純に UF を掛けると 30 μ g になる。一方、動物の場合は多分、発がんに関しては 30 あたりが NOAEL になっていますので、例えばそれに UF 100 プラス発がん性で 1,000 を掛けたとしても、同じ生殖毒性になる。

ただ、こちらは少し過大評価していることを考慮すると、多分、発がん性を対象とすればもう少し上になるが、どこまで上になるかは今は分からない。しかし、最大最悪見積もってもその程度にしかならないのであれば、NOAEL までは一応とっておくが、定量評価にはやはり生殖毒性が今のところ多分低いと思うので、そういった扱いがいいのではないか。

発がん性を定量評価に用いるのは多分難しいのかなと。ただ、仮の計算をした上でも、生殖毒性の感受性は高いのではないかと感じます。

○能美座長 今の廣瀬先生の提案は非常に重要な点かと思いますが、専門委員の先生、食品安全委員の先生、何かお考えございますでしょうか。

○那須専門委員 私は、廣瀬専門委員の今の御意見に賛成します。

一応 NOAEL/LOAEL を求めておくが、もし生殖毒性のほうで、もっとしっかりした知見で TDI が出せるのであれば、そちらのほうがいいような気がします。やはり発がんのほうは、こういうことを真剣に考えるとどうして $10 \times 10 \times 10$ だという、その根拠も調べなくてはいけないようになってきて、とりあえず今、出せる案としてはそのくらいかなという気がします。

それで似たような数値が出てくるのであれば、生殖毒性のほうから TDI を求めていくことがいいのではないかと思います。

○能美座長 発がんに関しては重篤性といいますか、個体差と動物の種差でそれぞれ 10 で、さらに重篤性で 10 ということですが、今のお話を伺っていると、通常の、例えば DNA に損傷を起こして発がんを起こしていくようなものとはメカニズムが違うでしょうし、ヒトとげっ歯類でメカニズム上の共通性があるだろうということは示唆されるわけですが、それがどの程度、どのように共通しているかはまだ不明な点もあるところで、確かに重篤性の最後の 10 を、そこまで入れるかは私自身もちょっとどうなのかなという気がしますね。

○広瀬専門委員 それはもちろん議論のあるところですが、この場合は、たとえ採用してもまだマージンがとれるのかなと。

○林課長補佐 本日御欠席の中江先生から、ヒトへの外挿に関して事前にコメントをいただいておりますので、事務局から御紹介させていただきます。

先生方のお手元に中江先生のコメントを御用意しておりますので、御参考にしていただければと思います。

中江先生のコメントですが、結論といたしましては、一番上に書いてございますように、げっ歯類の発がんデータから導出される NOAEL/LOAEL をヒトに外挿してヒトの健康影響評価に用いることは、現時点で望ましくないということでございます。

その理由として、下に挙げてございますが、げっ歯類における発がんのメインのメカニズムは PPAR 経路であると考えられるが、PPAR 経路に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きく、この経路を介したげっ歯類における発がんをヒトに外挿することは困難である。

2 つ目としまして、げっ歯類における発がんのメカニズムについては、PPAR 経路以外にも CAR の関与する経路等提唱されているものがいくつかあるが、あくまでメインは PPAR 経路である。また、PPAR 経路以外のメカニズムがげっ歯類の発がんにおいてどれだけ、どのように関与しているかはなお不明であり、それらのどれがどれだけヒトに外挿できるのかも不明である。

また、ヒトでは発がんが見られない。

以上より、現時点でげっ歯類における発がんがヒトに外挿できないと断定することはできないが、げっ歯類の発がんデータから導出される NOAEL/LOAEL をヒトに外挿してヒトの健康影響評価に用いることは望ましくない。

また、げっ歯類では発がんよりも低い用量で生殖・発生毒性が見られているので、仮にげっ歯類の発がんデータから導出される NOAEL/LOAEL をヒトの健康影響評価に用いることを試みたとしても、生殖・発生毒性から導出される NOAEL/LOAEL のほうが低くなるので、実質的に無意味である。

念のために申し添えれば、生殖・発生毒性はヒトで観察されている。

以上より、無理にげっ歯類の発がんデータから導出される NOAEL/LOAEL をヒトに外挿する必要はないと考える。

以上、中江先生のコメントでございます。

○能美座長 この意見について、専門委員の先生方から何か御意見ございますか。

○那須専門委員 「念のため」以下の「DEHP の生殖・発生毒性がヒトで観察されている」という、この文献はどれでしょうか。これは非常に重要な情報だと思いますが。

○今井評価専門官 事務局から評価書についての御説明をいたします。

疫学の所見をいくつかピックアップしておりました、ページ数としましては 60 ページからになります。まず、男性の生殖発生に対する影響としまして尿中の代謝物量と精子の質と申しますか、そういうものについて、代謝物の量が多いと精子の運動性ですとか遺伝子が障害を受けるというか、そういう負の相関があるという話がございます。

それから、61 ページの 19 行目からになります。母親の暴露と出生児の生殖発生の影響につきまして、妊娠時のお母さんの尿中の代謝物量と男児の AGD 短縮について相関が見られた。毒性かどうかまでは何とも言えないと言われておりますが、そういうものが現在、見られております。

○那須専門委員 この疫学論文で評価に使えるものは、ないのですね。

○今井評価専門官 尿中の代謝物量から暴露量に割り返すといいますが、そのようなものが今のところまだはっきり推定されていなくて、その件につきましては、例えば 60 ページの 22 行目にワンパラグラフありますが、生体試料中の代謝物濃度に基づき DEHP の正確な暴露量を推定することは難しく、詳細な用量反応関係の検討には至っていない。

これは吉永先生から御意見をいただいているところでございます。

○能美座長 以上、中江先生からの御意見も含めて、どのように考えるかということですが、今日の調査会での議論をお聞きしていると、確かに、げっ歯類で見られた DEHP による発がんのメカニズムがヒトにも共通している可能性はあるわけですが、一方で、動物発がんのデータをどのように定量的にヒトへ外挿するかについては、なかなか難しいなという気もするわけです。確かに、一般的な不確実係数をとっていくのがいいかというのは、なかなか難しいところかなと思います。

もう少しこの点について議論を深めていきたいと思いますが、那須先生、いかがでしょうか。繰り返しになって恐縮ですが、今の中江先生からの御意見も含めて、必ずしもメカニズム的に共通するものはないということではないが、げっ歯類のデータをどう使うかという点について。

○那須専門委員 私の考え方ですが、いろいろな委員会で行っている考え方でもありますが、疫学情報というのは非常に重要だから、重要なものは、今回、評価書に入れていただいたので、これでいいと思います。

しかし、必ずしも疫学データというのは暴露量がはっきりしていませんので、評価していくのは難しいのですね。疫学的なものからヒトの健康リスク評価をするのが一番いいのですが、でも、ちょっとまだ私、読んでいないのでよく分かりませんが、もしない場合は、やはりそれと類似した動物実験で得られたデータから評価することになると思います。

○能美座長 ほかに何か御意見は。

広瀬先生、何か追加でありますか。

○広瀬専門委員 いえ、特にありません。不確実な場合は普通デフォルトを使うので、UF に関しては、例えば種差のときに 10 が 3 でいいか 1 でいいかという話もあるのですが、今、言ったように、山添委員によると MEHP が主要で体内に入ることですが、必ずしも MEHP だけの PPAR α だけでない系もあるとすれば、もう不確実になっていますので、必ずしも 3 を 1 にする理由はありませんし、感受性に関しては多少、PPAR の寄与は多分、ある程度はあるので、要するに、種差は 10 ほどは必要ないが、どこまで減らしていいかという理由がないというところです。あと個人差は、少なくとも 10 であって、あと有害性の重篤性に 10 必要かどうかは、またこれも感受性の問題とかかわってきますので。

だから個人的には、分からないときは全部掛けて 1,000 を使う。情報のない物質だったらそうするのですが、この状態で 100 なり 1,000 をどこまで下げたらいいかは、ちょっと分からないという意見であります。ただ、かなり過大評価で見積もってもその程度であろうという感じです。

○能美座長 そもそも、そこまでしてこれを NOAEL の中に入れる必要があるかということですね。

○広瀬専門委員 TDI の用量に必要で、取る必要はないです。少なくとも NOAEL は実験上、出てくる話なので、それはそれで。

TDI の根拠としてこれを使うことは、少なくとも今は難しいのではないかと。

○能美座長 そうすると、中江先生の御意見と比較的似たような。げっ歯類の発がんデータから出てきた NOAEL をヒトに外挿する根拠としては難しいという考えですか。

○広瀬専門委員 そうですね、難しいですね。でも、今までの情報が分からなかったという物質の場合には、これを使って計算するでしょう。

○能美座長 ただ、一方で、メカニズムとしては非常に不透明なところが残っているのですが、少なくともげっ歯類では、確かに PPAR α に依存してかなり発がんが出てきているという点のはっきりしていますよね。確かにヒトで起きるのかとか、ヒトのメカニズムについて、PPAR α に依存しない発がんメカニズムは何かということと不透明なところがありますが、げっ歯類で見られる発がんについて、確かに野生型であれば PPAR α に依存してい

るのはかなり明らかなところではないかと思いますが。

○広瀬専門委員 げっ歯類については、そうです。ただ、ゼロではない。100%のうち何%かは、少なくともヒトで起きる可能性を否定できない部分があるので、それで、本来ならばそれを用いて定量すべきなのですが、今はその材料がないので。

○能美座長 そうですね。確かに生殖・発生毒性のほうが、これまで議論していますように、TDI を決めていく場合にかなり信頼できる値だということは共通する認識ではないかと思いますが、この件についてはどうでしょうか、今日は山添先生も御退室になられたのでペンディングとさせていただきます、もう一度議論させていただく形にさせていただければと思います。

一方で、事務局の方で、仮定かもしれませんが、通常的安全係数を入れた場合にどのような値が出てくるかについても検討していただければと思います。

○林課長補佐 承知いたしました。

○能美座長 それでは、発がんのメカニズムについては……

○廣瀬委員 その前に、ちょっと根本的なところで確認しておきたいことがあるのですが、そもそもこの DEHP の評価の際に、どうして発がんとは非発がんを分けて評価するのか、その辺はどうなのですか。例えば国際的には、JECFA 等でもこの件について評価されていると思いますが、恐らく JECFA 等ではそのように評価しないで、非発がん、発がん含めて評価していると思うのですよね。

ここでそのように評価するとなった根本的な理由は何ですか。これは事務局のほうが分かると思うのですが。

○林課長補佐 事務局としては別に分けても分けなくても、特にこちらの調査会での審議の結果、分けるということであれば分けて評価することになると思いますし、先ほどのヒトへの外挿に関しての御議論を伺っていますと、そのところも再度検討するという話もありましたので、今、廣瀬雅雄先生がおっしゃった部分も含めて御議論いただく必要があるのかなと思っております。

○能美座長 廣瀬先生、分けるといいますか、他のものにつきましても急性毒性ですとか遺伝毒性ですとかいくつに分けて、ここについてはメインが生殖発生のところと発がんということで、議論するとしたら、それぞれについて個別に議論して、そこから TDI が導出できるかという形で議論して、最終的にはどの値をとっていくかということになると思うのですが、その点いかがでしょうか。

○廣瀬委員 それは分かるのですが、評価のシステムが、今の農薬や動物薬、食品添加物、そういう分野とこちらの化学物質・汚染物質等、ちょっと違った評価をしていますよね。今まで聞いていると、この場合は化学物質・汚染物質のほうの評価法に準じているのだなと思っていましたので、どうして最初からそういうほうに行っているのかなと非常に疑問に思ったものですから。

○能美座長 例えば、もしこれが他の添加物等であれば、議論の仕方としてはどういう形

を進めていくことになりそうですでしょうか。

○廣瀬委員 例えば発がんがあれば、発がんに行く段階のもとの変化がいろいろあるわけです。例えば肝細胞肥大があったり、あるいは肝臓に対する毒性、そういう変化があったり、それを一つの流れとしてとらえるわけですね。ですから、NOAEL というのは非発がん、発がんを問わず一番低い用量で出た変化を NOAEL と取っていますので、自動的に一番低い NOAEL の 100 分の 1 が ADI になるということです。

○能美座長 今回の、生殖・発生毒性で出てきた NOAEL の値は一つ確認されていますので。

○廣瀬委員 生殖・発生毒性もそうですし、肝毒性もそうですし、それを比較して一番低いところで NOAEL がとれば、それに安全係数を掛けて、割って TDI を取るということですね。

○能美座長 今回は特に発がんの部分が、ある意味ではメカニズムとして新しい試験が出てきたということもあって、議論をしているところかと思えます。ですから、ここだけを大きく取り上げてというわけではなくて、最終的には今までの生殖・発生毒性ですとか他の毒性の値から導出された値を勘案して、どのように決めていくかというふうに話をしていきます。

○廣瀬委員 結論的にはそうなると思うのですが。

○能美座長 発がんのところは非常に新しい知見も出て、IARC でもクラスが変わったといったこともあって、詳しく議論してきたところです。

これについては重要なところかと思えますので、さらにもう一度振り返って、次の回で議論していきたいと思えます。ですので、実際にげっ歯類の発がんから TDI を導出した場合にどのような値が出てくるかについても事務局で検討していただければと思うところです。

これ以外のところとしては、既に生殖・発生毒性のメカニズムについても先ほど議論があったところですが、もし事務局のほうで追加の紹介事項があれば簡単に説明していただければと思いますが、いかがでしょうか。

○今井評価専門官 事務局から、生殖発生毒性のメカニズムについて簡単に説明させていただきます。

評価書案の 53 ページをごらんください。

生殖・発生毒性のメカニズムについて参考が 2 点ございます。

まず 17 行目から、発生毒性の作用機序。

げっ歯類におきましては、妊娠期の DEHP 投与において胚吸収の増加、胎児及び新生児の生存率低下、それから、少し用量が高めになると体重低下が起こると報告されています。こちらにつきましては、この評価書のマウスについては 28 ページ、ラットについては 39 ページ、Lamb らや Tyl らの報告、それから Hayashi ら 2011 年の報告を記載してございます。

このような発生毒性の作用機序につきましては、Hayashi らが報告を行っておりまして、雌雄の野生型マウス、それから *Ppara* 欠損マウス、PPAR α humanized マウス、これは欠損マウスに肝臓のみでヒト型の PPAR α を発現させたもの、これにつきまして、交配 4 週間前から雌雄に混餌投与いたしますと、野生型マウスと Humanized PPAR α マウスでは生存新生児の減少及び胚吸収率増加が見られてございます。一方、欠損マウスではこのような影響は観察されておられません。

このことから、DEHP による発生毒性には母体の肝臓における PPAR α の発現が重要な役割を果たすと報告されております。

これにつきましては、野生型マウスでは DEHP の投与により母体の血漿中トリグリセリド濃度が低下しておりまして、それから肝臓における MTP、肝臓から血中にトリグリセリドを輸送するミクロソーム TG 輸送タンパク、この mRNA 発現の低下が観察されておりまして、野生型マウスにおける発生毒性には PPAR α を介した脂質代謝への影響が関与すると報告されているところでございます。

また、humanized マウスに関しましては、先ほど発がん毒性のところでもちょっと飛ばしてしまいましたが、資料 4 の 4 ページの下 3 行ぐらいに当たりまして、humanized PPAR α マウスの肝臓では、野生型の 100 倍量に当たる PPAR α の mRNA が発現していますが、Cyp4a10 の発現誘導は野生型より弱くて、また、母動物の血漿中トリグリセリド、肝臓の MTP の mRNA の発現が低下していることが分かっております。

したがいまして、胎児及び新生児の毒性作用に PPAR α が関与していると思えますが、一方、humanized PPAR α マウスでは、トリグリセリド及び MTP に野生型と同様の変化は観察されていないという知見もございます。

次に 33 行目から、生殖毒性の作用機序。

これにつきましては先ほども御議論があったところですが、ここでは ATSDR ですか EU の評価の知見をまとめておりまして、いわゆる一般的な知見とは思いますが、DEHP はアンドロゲン受容体のアンタゴニストではなく、性分化の臨界期に当たる出生前後に暴露されるとテストステロンレベルを下げ、抗アンドロゲン作用として作用し、雄に長期的な変調を来す可能性が示唆されるとしています。

また、精巣障害のメカニズムにつきましては、亜鉛依存的な酵素活性に関するもの、その他にホルモン状態、代謝相互作用、FSH 依存的な経路等も挙げられております。報告例としましては、Ryu らによりまして DEHP を 3 週齢、21 日齢のマウスに 28 日間強制経口投与しますと精巣にアポトーシス関連遺伝子ですかそういうものの誘導がみられまして、このように、さまざまな要因、経路が関与していると国際的にも考えられているところでございます。

また、6 行目のパラグラフですが、内分泌かく乱については、環境中と同程度のレベルの DEHP によりヒトの内分泌かく乱されたという証拠はこれまで得られていないということ、また、DEHP のエストロゲン活性は、一般的に内因性エストラジオールに比べ

て無視し得るレベルであることが示唆されている。ATSDR の方ではこのような見解が示されているところです。

メカニズムについて簡単に御紹介させていただきました。

○能美座長 時間も大分押してきてしまったのですが、那須先生、今の件について何かコメントいただけますでしょうか。

○那須専門委員 私、この委員会に参加させていただいて非常に勉強になったのはこの生殖毒性のところ、Hayashi らの結果というのは PPARα ノックアウトマウスでは全く出てきません。そういうことで、私は PPARα 依存的だと考えてきたのですが、一方で、humanized マウスに投与しますと同じような結果が出てくるのですが、しかし、脂質代謝の影響は見えないということで、一つの原因として PPARα 依存性。しかし、その他にもまだちょっと複雑なメカニズムがあるだろうと現在は考えております。

○能美座長 田中先生、何か追加でコメントございますか。

○田中専門委員 私も今回、生殖・発生毒性の部分で評価するというで読んでいったときに、今、那須先生から話がありましたが、この文献で結局トリグリセリド等が下がる、そういう機序で発生毒性の指標である子供の発育が抑えられるとか体重が抑えられるとか、結果的に生殖・発生毒性という指標が動いてそれでの評価になるのですが、大もとのメカニズムが生殖・発生毒性の指標を動かすのではなくて、そういった一般毒性的な部分で動いてそうなったということになると、果たして生殖・発生毒性の影響なのだろうかと思ったことがあって、そこは、今まで生殖・発生毒性として評価されていたものでも、実はメカニズムを追っていくと違う観点から見なければいけないのかなと思いました。

すみません、コメントになっていないのですが、作用機序として、こういう発生毒性の作用機序はこうなのだとおっしゃられたのですが、そう言うと、本当に発生毒性なのかなと思いました。

○那須専門委員 では、ちょっと簡単に。

ここのところが非常に勉強になったのです。そう言われてまして、今、脂肪酸を測っております。その結果がもう出てきてまして、非常にクリアになって、もしかしたら田中先生のおっしゃるように、むしろ二次影響と考えたほうがいいのではないかと考え始めておりますが、ただ、今はまだこれは論文にもなっていませんし、今の段階ではやはり一応生殖・発生毒性のほうで評価していただいて、また論文が出たらその時点でまた考えさせていただきたいと思います。

○小泉委員長 私、今までいろいろ御意見お聞きしていたのですが、基本的には中江先生のお考えに同意見です。

IARC が非常に適切な判断をしていると思いますのは、動物では発がん性がはっきりしてきている。しかしながら、ヒトでは分からない。分からないという結論を出したのだと思います。

もう一点は、ヒトの疫学データを見ますと、疫学ではほとんどが高暴露です。ものすご

く暴露している人たちを対象にしても発がん性が見られていないということは非常に重要な知見だと思います。

最後に TDI とかそういうものを決める場合は、これを見ていると、発がん性の NOAEL は生殖毒性よりかなり高いところにある。10 倍ぐらい。そういう意味でも、やはり結論を出すのは生殖発生毒性のところまで ADI なり TDI を決めるのが妥当な判断ではないかと思っています。

○能美座長 今、委員長からも御意見がありましたように、生殖発生毒性に関しましてはかなり定量的なデータも出ていて、それから TDI を導出していくというのは理にかなったことである。あと、発がんに関しては新しい知見も出てきているわけですが、それをヒトに定量的にどう外挿するかについては、なかなか難しいところもあるということかと思っています。

本日は時間も来てしまいましたので、次回、発がんのメカニズム、それからげっ歯類での発がんのデータをヒトへ外挿していくことが適切であるかどうか、そこから議論させていただければと思っております。

今回の議論で評価書の中にまとめられるものについては、事務局のほうでまとめていただいて、修正していただければと思います。

それでは、議事のその他について、何かございますでしょうか。

○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、日程調整の上、改めて御連絡させていただきますので、よろしく願いいたします。

○能美座長 座長の不手際で時間が超過してしまいまして、どうもすみませんでした。

今回の調査会はこれにて閉会させていただきます。

どうもありがとうございました。