

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第22回会合議事録

1. 日時 平成25年3月21日（木） 10：00～11：47
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) フタル酸エステル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、井口専門委員、川本専門委員、田中専門委員、中江専門委員、
那須専門委員、横井専門委員、吉田専門委員、吉永専門委員
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員
 - (事務局)
本郷事務局次長、磯部評価課長、前田評価調整官、林課長補佐、
今井評価専門官、栗原係長、五十嵐技術参与
 - (説明者)
株式会社三菱化学テクノリサーチ 良峰主幹研究員
5. 配布資料
 - 議事次第、座席表、専門委員名簿
 - 資料1 「フタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析」（概要）
 - 参考資料1 フタル酸エステルの評価要請関係資料
 - 参考資料2 フタル酸エステルの類に関する知見の概要（素案）（第14回器具・容器包装専門調査会 2010年10月1日資料）
 - 参考資料3 フタル酸エステルの類の食品健康影響評価の方向性・論点（案）（第14回器具・容器包装専門調査会 2010年10月1日資料）
 - 参考資料4 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（第15回器具・容器包装専門調査会 2011年12月8日資料）
 - 参考資料5 DEHP評価書目次抜粋

参考資料 6 ポリエチレンナフタレートを主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の食品健康影響評価に必要な補足資料

6. 議事内容

○能美座長 それでは、時間になりましたので、ただ今より第 22 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9名に出席いただいております。小林専門委員、広瀬専門委員は御都合により欠席です。食品安全委員会からも委員の先生方に御出席いただいております。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) フタル酸エステ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。

議事に入る前に、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 それでは、お手元に配布しております資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1 といたしまして「フタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析」(概要)。あとは参考資料でございますけれども、参考資料 1 といたしまして、「食品健康影響評価について」となっておりますが、「フタル酸エステルの評価要請関係資料」でございます。参考資料 2 といたしまして、「フタル酸エステル類に関する知見の概要(素案)」、参考資料 3 といたしまして、「フタル酸エステル類の食品健康影響評価の方向性・論点(案)」、参考資料 4 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」、参考資料 5 といたしまして、「DEHP 評価書目次抜粋」、参考資料 6 といたしまして、「食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について」。

以上でございます。不足等あればお知らせください。

○能美座長 資料の不足等はございませんでしょうか。

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 本日の議事につきまして、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 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の先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○能美座長 それでは、議事 (1) フタル酸エステ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いたします。

○林課長補佐 これまでの経緯を含めて資料について簡単に御説明いたします。

フタル酸エステル類については前々回の第 20 回までの専門調査会におきましてフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、DEHP について御審議をいただいたところでございます

が、その DEHP については 2 月 18 日付で評価結果を通知しております。

また、フタル酸エステル類については、お手元の参考資料 1 をご覧いただければと思うのですが、この参考資料 1 の表面に記載がございますように、厚生労働省からは 6 物質の評価要請がなされております。フタル酸エステル類については、本専門調査会での審議にさきがけまして、それまでに収集した知見をもとに、フタル酸エステル類全体についての知見の概要をまとめており、それが参考資料 2 でございまして、こちらはフタル酸エステル類を最初に審議いたしました第 14 回の器具・容器包装専門調査会にお示ししました資料でございます。

それから、参考資料 3 ですが、これは参考資料 2 と同じ第 14 回の器具・容器包装専門調査会の資料ですけれども、そこで今後のフタル酸エステル類の食品健康影響評価の方向性・論点について審議いただきました。参考資料 3 の 1.の審議のポイントの 1 つ目の○のところは 6 物質を個別に評価し、TDI を設定すると記載がございますが、この資料を基に評価の方向性について御審議いただいているところでございます。

また、この参考資料 3 の裏面をご覧いただければと思うのですが、今後の進め方としてということで 2.に今後の進め方という項目があるのですが、DEHP 以外の 5 物質については EFSA、NTP 等の国際機関の評価を参考に知見の整理を行うとともに、引き続き事務局において新たな情報の収集・整理を行うとされていたところでございます。

こういったことを踏まえて、本年度 DEHP 以外の 5 物質につきまして既存の文献等の整理、分析を行うために、食品安全確保総合調査としてフタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析を実施いたしました。

本日はこの調査を実施していただいた株式会社三菱化学テクノロジーから調査の報告をしていただくことにしております。

また、今後、専門調査会では、この調査報告を活用いたしまして、DEHP 以外の 5 物質を審議いただくというようなことになると思われますけれども、その際の参考として、DEHP の評価の際に毒性知見をどのような考え方で整理をしたか、検討した結果をまとめたものが参考資料 4 としてお配りしてございます。これは第 15 回の器具・容器包装専門調査会、DEHP の実質的な審議の初回になるのですが、そのときに「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」としてまとめた資料でございます。

また、評価書を今後この 5 物質についてまとめていく際の項目立ての参考といたしまして、DEHP の評価書から目次を抜粋したものとしてお示ししているのが参考資料 5 でございますので、本日の審議の参考にしていただければと思います。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

フタル酸エステルに関する知見につきましては、本年度食品安全確保総合調査としまし

て今紹介がありましたように、三菱化学テクノロジーに委託して知見の整理などを行っております。本調査においては本専門調査会的那須専門委員がその検討会の構成員として御尽力されたというふうに伺っております。本日は調査を担当されました三菱化学テクノロジーの良峰主幹研究員から調査報告をしていただきたいと思います。

物質が 5 つありますので、まず初めの 2 物質、フタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジブチル (DBP)までで区切って説明していただき、その後そこまでの内容について質疑応答を行うという形で進めたいと思います。

まずはスライド 46 のフタル酸ジブチル (DBP) の国際機関の評価までを紹介していただきたいと思います。そして、質問、討論というふうにしていききたいと思います。

それでは、御説明よろしく願いいたします。

○三菱化学テクノロジー ただ今紹介にあずかりました三菱化学テクノロジーの良峰と申します。本日は総合調査のフタル酸エステル類の食品健康影響評価に関する知見の整理、情報収集及び分析の調査概要についてお話しいたします。

(スライド 1、2、3)

調査の目的などは今、食品安全委員会の事務局からお話があったとおりです。本調査では検討委員会を開きまして、江馬先生、岸先生、那須先生に委員として御参加をいただき、検討をいただきながら調査を進めてまいりました。

(スライド 4)

第 1 回、第 2 回、第 3 回の 3 回の検討会を行いまして、現在とりまとめ最終案を作成している段階で、今月末に報告書を御提出する予定にしております。

(スライド 5)

調査の内容ですけれども、今回の情報収集は 3 つの方法で行っておりまして、1 つは指定された文献、これは事務局のほうから DEHP に使われました参考文献 (引用文献) と、それから事務局から指定された文献あわせて 600 件以上の文献と、国際評価機関から出されている評価書に引用されている文献、それから最新の文献といたしまして商用データベースで検索した文献、これらの文献をすべてあわせまして、BBP 以下 5 物質につきましてそれぞれ物質ごとに取りまとめを行い、最終報告書を作成いたしております。

(スライド 6)

指定された文献などの整理につきましてはここに記載したとおりで、全部で大体 600 件以上を調査対象といたしました。

(スライド 7)

また、調査整理の項目についてですけれども、食品安全委員会で作られている評価書の項目にあわせまして、一般情報、代謝、実験動物に対する毒性、疫学調査及び中毒事例など、それから国際機関等の評価とその根拠という項目に従いましてとりまとめを行いました。

(スライド 8)

国際評価機関等の評価書の引用文献につきましては、これらの国際的な評価機関について最新の評価書も含めまして収集を行って、その引用文献を抽出しております。

(スライド 9)

あと最新の文献につきましては商用データベースからとることにし、全部で BBP、DBP、DINP、DIDP、DNOP につきまして新たな文献をこのぐらいの量を収集することになっておりますので、そのように収集をいたしました。

(スライド 10)

これが引用論文を収集した評価書ですけれども、CPSC から 2010 年に、それから ECHA から 2012 年に DINP と DIDP、それ以外は 2010 年に評価書として出されておりますので、こういうところから主に新しい文献を抽出いたしました。

また、NTP や EFSA ではしっかりした評価がされておりますので、古いですが、必要な文献を収集して、最終的には抽出した文献としてはこのような件数となっております。

(スライド 11)

それから、商用データベースにつきましては日本の文献は主に JST から、それから海外の文献は主に Medline と CA から、2009 年から現在について新しい文献を収集して、一般情報、代謝、動物に対する毒性とヒトへの毒性ということでこのぐらい、それぞれの物質について情報を収集いたしました。細かい数字については現在集計中です。

(スライド 12)

これらの文献を集めまして、文献についての書誌事項及び内容を一覧表にまとめております。全部で 2,000 件ぐらいはありますけれども、それらにつきましてどの物質についての文献であるか、またどういう内容の文献であるか、それからどの評価機関に引用されているか、それからとりまとめに使ったかどうか、そういったことをまとめた一覧表を作成しました。

(スライド 13)

ここから調査の結果ですけれども、まずフタル酸エステル類の国内の出荷量についてお示ししております。これは可塑剤工業会の文献類からデータを収集しております。フタル酸系の合計を青で、それから、DEHP と DNOP の合計、それから DINP をここに示しております。また、(上のグラフの) この下の集まっているところはこの下 (のグラフ) に拡大して示しております。いずれの物質も最近の出荷につきましては減少傾向にあるということが言えます。

(スライド 14)

それから、フタル酸エステル類の法規制ですが、食品用の器具・容器包装に関する規制につきましては日本では食品衛生法や厚生労働省から通知が出されております。

(スライド 15)

また、米国では食品に直接接触する製品等への使用ということで、それぞれの物質につ

いて詳しい規制が行われておりますので、表にまとめました。

(スライド16)

また、EUでも食品に直接接触する製品等への使用ということで、物質ごとに用途などが記載されておりますので、表にまとめました。

(スライド17)

それから、水道水の基準値や目標値につきましては、日本ではBBP、DBP、DEHPについて規制があり、海外でもDEHPについては規制がございますので、このように表にまとめております。

(スライド18)

今回の調査の対象となりました5物質につきまして構造式をまとめております。こちらのほうは既に先ほど紹介ありましたように評価が済んでおりますDEHPについてです。

BBPにつきましてはブチルベンジルと今ここに書いてありますが、ブチルベンジルとベンジルブチルというのがこの資料の中でちょっと混在しておりますが、御了承ください。

(スライド19)

まず、フタル酸ブチルベンジル、BBPについての調査結果をお話いたします。用途はフタル酸エステル類一般について、プラスチックの可塑剤などに使われております。

(スライド20)

BBPの吸収についてですが、経口摂取後に速やかに吸収されて、尿中に速やかに排泄されます。また、分布は吸収後速やかに排泄されて、肝臓や腎臓や小腸、腸の内容物に分布します。また、組織への蓄積は見られていません。

(スライド21)

代謝につきましては急速にフタル酸モノエステルに加水分解され、フタル酸モノブチルとフタル酸モノベンジルとに分解されます。

また、排泄は吸収後速やかに代謝されて尿中に排泄されます。

(スライド22)

毒性についてですけれども、実験動物に対する毒性につきましては急性毒性は低く、亜急性毒性につきましてはラットやイヌについて反復投与毒性試験が行われておまして、主な毒性としては肝臓や腎臓、精巣に対する影響が報告されています。

(スライド23)

次のページに主な試験の情報をお示ししておりますが、これらの試験のうち最も低いLOAELは3か月間の混餌試験におけるラット肝臓の相対重量の増加に基づいて、151～171 mg/kg 体重/日でありました。

ここに御紹介しています表についてですが、今後もずっとお示ししておりますが、これにつきましては本調査の中で主に各国の評価機関の評価において使われた試験についての情報を今日はまとめてお示ししております。現在は調査中でまだ最終的な確認の途中でございますが、これに新しい情報なども加わる可能性もございます。また、本調査の検討会

の委員の先生方にも重要な文献、LOAEL や NOAEL の設定に考慮すべき文献、それから重要度の低い文献ということで、御確認をいただいておりますので、最終的には報告書で御報告させていただくものをご覧いただきたいと思っております。

(スライド 24)

次に、BBP の慢性毒性/発がん性につきましては、マウス及びラットにおける 106 週間慢性毒性試験及びラットにおける 2 年間慢性毒性/発がん性試験が報告されております。ラットの 2 年間の試験では明確ではないものの、膀胱及び膵臓に発がん性が認められています。主な影響としましては肝臓への影響もありまして、DEHP などほかの物質もそうですが、肝臓への影響もございまして、発がん性としては膵臓や膀胱に見られているという文献がございまして。

(スライド 25)

生殖発生毒性につきましては、実験動物を用いた BBP の試験につきまして、2 世代及び多世代の生殖毒性試験などが報告されていて、フタレート代謝物、他の性ホルモンアゴニスト、アンタゴニストの共存下での複合作用などが報告されています。

(スライド 26)

発生毒性につきましては、ラットやマウス、ウサギに BBP を投与した出生前の試験や出生後の雄における生殖器官の機能に対する影響を調べた試験があり、影響があるという報告になっております。また、多世代にわたって生殖試験への影響が調べられておりました。ジェステルと比較してモノエステルが発生の影響が調べられています。その他妊娠期間における投与の期間と発生の影響を調べた試験などが収集されました。

(スライド 27)

神経毒性につきましては、今回の調査範囲では実験動物を対象とした試験は報告されていません。

また、免疫毒性につきましては、アレルギー疾患におけるフタレートの関与を明らかにするため、マウスに誘導された免疫応答の活性に対する BBP の影響が調べられた試験がありますが、免疫応答の影響は見られておりません。

また、遺伝毒性につきましては、BBP の遺伝毒性について証拠の重みから明らかに陰性であって、活性は弱く、DNA に対する化学物質の二次的作用と一致しますが、染色体異常誘発性ではないと明確に結論するためにはデータは十分ではありません。

(スライド 29)

ヒトへの影響につきましては、乳幼児の生殖系、男性の生殖系、それから女性の生殖系についての関与が示されております。乳幼児の生殖系につきましては、胎児が妊娠中に暴露することによる男児の生殖器官への影響が報告されております。ヒトへの影響についての疫学調査の中では、この後各物質ともそうなのですけれども、ヒトの尿中に見出されたフタレートの代謝物の量との比較によりまして関連性が調べられておりました。この代謝物というのは各フタレートの物質いろいろなものを含んでおりますので、そういう中から

複合的に説明がされているものを物質ごとに御紹介しております。

男性の生殖系では、米国の不妊相談を受診したカップルの男性パートナーに関する横断的調査から、フタレートエステルの尿中代謝物と精液パラメータとの関連性が明らかとされております。

表にこれらの結果をまとめております。

(スライド30)

それから、BBPの国際機関等の評価とその根拠につきましては、IARCではグループ3に位置付けられておりまして、ヒトに対する発がん性については分類できない物質というふうにされております。

また、IRISでは参照用量として0.2 mg/kg 体重/日ということで、発がん性として雌ラットでは単核球白血病が示されております。

また、NTPでは発生毒性や生殖毒性の証拠が見られていて、生殖毒性の雌については限定的とされています。

(スライド31)

CPSCでは、一般毒性のADIが1.2 mg/kg 体重/日と報告されており、生殖毒性については、ADIが2.0 mg/kg 体重/日と報告されています。

また、2005年のEFSAでは、TDIが0.5 mg/kg 体重/日と報告されています。

(スライド32)

それから、ECBではMOSによる評価に使用したNOAELが反復投与毒性や生殖毒性、発生毒性について示されております。

(スライド33)

また、オーストラリアのNICNASにつきましては、2008年に一般毒性と繁殖影響のNOAEL、それから発生毒性のNOAELがこのように示されています。

以上がBBPに関する情報の収集の結果です。

(スライド34)

次にDBPですが、こちらもプラスチックの可塑剤に使われておりまして、

(スライド35)

速やかに吸収、排泄され、分布は大部分が吸収後まず胆汁に排泄されて、その後腸管循環に入ります。

(スライド36)

それから、代謝につきましては、加水分解され、速やかに分解されるということで、加水分解は肝臓や腎臓でも起こりうるとされています。

また、排泄につきましては、尿中に排泄された非抱合MBPの比率はハムスターよりラットのほうが高いですが、このような種差が認められるという報告がございます。

(スライド37)

実験動物に対する毒性ですが、急性毒性については、BBPと同じように急性毒性は低

く、亜急性毒性につきましては、ラット又はイヌにおいて反復投与毒性試験が行われ、主な毒性としては、体重それから腎臓や肝臓や精巣に対する影響が報告されています。

また、発がん性につきましては、慢性毒性/発がん性試験は DBP については見られておりません。

(スライド 38)

この表では亜急性毒性についてまとめております。

(スライド 39)

それから、生殖発生毒性試験につきましては、DBP の毒性学的知見において、生殖及び発生に対する影響が最も感受性の高いエンドポイントとされています。

(スライド 40)

生殖毒性試験では、ラットで精巣への影響が見られております。

(スライド 41)

DBP の発生毒性試験では、ラットでいろいろな代謝物が同一のプロトコルによって評価されて、母体と発生毒性の間の比較や、各代謝物の比較ができるようになっておりまして、胎児の出生前の死亡や雄での生殖器官の奇形などが見られています。また、ラットで最小用量において、最も感受性のあるエンドポイントが調べられておりまして、次の表にまとめております。

(スライド 42)

それから、神経毒性と免疫毒性につきましては、今回の調査の範囲では文献は得られませんでした。

また、遺伝毒性につきましては、特に遺伝毒性が明確にあるとする文献は得られませんでした。

(スライド 43)

ヒトへの影響につきましては、生殖機能への影響や新生児及び乳幼児への影響、乳がんとの関連性についての報告が見られております。中国や米国で疫学調査が行われたものを表にまとめております。

(スライド 44)

また、国際機関の評価とその根拠につきましては、参照用量が 0.1 mg/kg 体重/日ということでアメリカの EPA で報告がされており、発がん性につきましては、分類ができない、データなしということで、DBP につきましては、発がん性は現在のところ示されておられません。

また、NTP では、生殖発生毒性の明確な証拠があるということで、生殖毒性の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日とされております。

CPSC では、ADI が 0.2 mg/kg 体重/日とされております。

(スライド 45)

また、EFSA では、TDI 0.01 mg/kg 体重/日とされております。

それから、ECB では、MOS による評価に使用した NOAEL や LOAEL が反復毒性や急性毒性、それから生殖毒性などについて示されております。

(スライド 46)

オーストラリアの NICNAS につきましては反復毒性の NOAEL、それから繁殖毒性の NOAEL、生殖・発生影響や発生期暴露影響などにつきまして NOAEL がこのように示されております。

以上が DBP までの御報告です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

この後まだ 3 物質あるわけですがけれども、一応ここまででプレゼンテーションをとめていただいて、質問、討議のほうに移りたいと思います。

復習のような形になるのですがけれども、今回出てくる物質は皆比較的構造が似ておりまして、スライドの 18 枚目ですか、そこに構造が出ておりますけれども、ちょっともしできましたら 18 枚目のスライドを出していただけますか。黄色く塗ってある DEHP について既にこの調査会で検討したところですがけれども、これからこの紫色に塗ってある 5 つの物質について調査検討しましょうということです。

見ていただけますように、いずれもフタル酸の類似物質でありまして、側鎖のところに DEHP ですとエチルヘキシルが両方についています。今御説明いただいたのは BBP と DBP、一番上の左と右、その 2 つについて今説明をいただいたと。右のほう (DBP) ですと側鎖がブチル 2 つになっているのですが、左側の BBP ですと片方がブチルでもう 1 つがベンジルになっていると、そういうふうな違いがあるということですね。代謝については、リパーゼにより加水分解されて側鎖のところが切られて、モノエステル体というのが出てくるというのが共通する構造パターンではないかと思えます。

(スライド 31、25)

それで、今最初に説明いただいたのが BBP のほうでありまして、いろいろな毒性データが出ていますわけですがけれども、EFSA ですか、スライドの 31 枚目を出していただければと思うのですがけれども。そこに EFSA の TDI というのが出ていまして、0.5 mg/kg 体重/日と。EFSA を標準にするかどうかというのはまた別な問題ですが、そういうふうなデータが出ています。その文献としてはそこに書いてありますように、F1、F2 雄における AGD の低下というような形で、Tyl というのでしょうか、2001 年、2004 年というふうな文献が出ておりまして、これはスライドの 25 枚目、ちょっと戻していただけますか。25 枚目の下のところにもうちょっと詳しく出ていますけれども、ラットの 2 世代の試験というのが根拠になって EFSA では TDI を決めたというふうな経過があります。

(スライド 45、41)

それから、DBP、2 つ目の物質ですがけれども、その EFSA の値というのは 45 枚目ですか、後ろのほうになりますけれども、そこに EFSA のほうで TDI が出ていまして、こっちのほうがずっと低い値が出ています。0.01 mg/kg 体重/日ということで、その

もとなっているのは Lee という文献ですか、それがスライドの 41 枚目ですね、41 枚目の一番下のラットの実験というのが根拠になっているというふうな状態であります。

ということで、簡単に 2 つの物質についてまとめさせていただいたのですが、以上につきまして専門委員の先生方から御質問、コメントありましたら何か御意見いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○山添委員 お調べいただいたデータを拝見すると、このジブチルが結構一番数値的には低いところにきてしまっているみたいなのですが、それに関して何らかの機序的な考察から考え得る原因というようなものを出せるような文献というのが見つかったかどうか、ちょっとお答えいただきたい。

○三菱化学テクノロジー 機序につきましては、類似の機序が出されておりますので、その毒性の量的な違いにつきまして、得られた文献の中でよく精査したいと思います。

○山添委員 というのは、この後ろのほうに参考のリファレンスに出ている文献が、一応収集されて重要と思われる論文を列挙していただいたというふうに理解していいですか。

○三菱化学テクノロジー はい。

○山添委員 そうしますと、たまたま昨日休みの日だったので家でちょっと 1 時間ほど作業をしたら、僕が 5 つほど取り上げた論文が 1 つも挙がってこないのですね。というのは、胎児の血中や羊水中の濃度なども測ったようなジブチルでデータとかがあったりするので、少し発表のデータを見せていただくとちょっと古いかなと思って。2009 年から 2012 年ぐらいに幾つか新しいデータが出ているので、最終的なときにはそういうものも含めてちょっと報告書にまとめていただければと思います。

○三菱化学テクノロジー はい、ありがとうございます。

○磯部評価課長 今の関係で。先生、最近そういうのがいろいろあるので、多分うちのほうの検索の仕方とかが十分ではない点があると思います。そのため、こういうところに気をつけないとそういうのがヒットしないとかなど、そうでないとまた繰り返ししてしまうので、そこも含めて御指導いただけるとありがたいと思います。

○山添委員 多分検索のかけ方だと思うのですね。こういうもののヒットの率というのはね。それで、僕がどうやって検索したかという、具体的にはものすごく簡単な話で、ブチルのフタレートで、ジブチルとかそういうのでやると落ちます。ブチルのフタレートのメタボリズム、liver、この 3 つだけかけるだけで 100 ぐらいヒットします。それでないともっと多いから減らしているだけで、わざわざ liver を入れたりして減らしているのですけれども。それでヒットすると今言ったように羊水中のデータとか血中濃度から測ったデータとかも出てきたりするので、*Toxicology* とか。それから、ヒトでのジブチルとほかのものとの加水分解のレートが相当違うとかというデータも実はあったりするので、ちょっとその検索をもう少し工夫していただければと思います。

○三菱化学テクノロジー わかりました。検索結果から今回調査の中に入れていなくても、今日ここに入れ込んでいない情報もありますので、最後の御報告までにはよく確認

したいと思います。ありがとうございます。

○井口専門委員 山添先生のお話のちょっと追加みたいところがあるのですが、EU では 2011 年に、このフタル酸エステルも含めて内分泌かく乱物質と言われているものの文献調査をして、ヒトの影響ではこんなことを言われているというようなまとめが出ております。だから、そこに引用されているものなんかも参考にされるといいと思います。

一番最近は今年ですね。本当は 2012 年中に終わる予定だったのが今年の 2 月 19 日まで延びましたけれども、WHO UNEP が報告書をつくっています。二百九十何ページありますが。その中にもフタル酸エステル関連も入っていますので、どういう文献があって、調査されたものと漏れがないかどうかというのを確認していただければいいかと思います。この 2 つはどちらも評価をしているわけではないのですが、問題があるのではないかというふうにして取り上げているので、かなり幅広にとっている可能性はあります。

それからもう 1 つ、フタル酸エステル類は PPAR α を介して何か毒性があるとか、齧歯類では毒性が出るけれども、ヒトでは関係ないよというような議論がたくさんあったと思うのですが、今はそういうメカニスティックなところがどこまでわかっているかという議論になっているかということもあわせていただくと、10 年ぐらい前の私の記憶なので最近はどんどん新しいことがわかっているかもしれませんが、そういうこともお願いできたらと思います。

○三菱化学テクノリサーチ はい。

○三森委員 BBP と DBP の 2 つですが、フタル酸エステル類ということになりますと既に評価の終わっている DEHP がありますね。その標的は肝臓、精巣であり、さらに次世代影響もあると思うのです。DEHP の場合には肝発がんが明らかにあるということですけれども、今見せていただいたデータからいくと DBP もその 1 つですね。

○三菱化学テクノリサーチ BBP のほうもですか。

(スライド 24)

○三森委員 BBP の発がん性については、BBP は白血病が増えていると記載されていますが、肝臓での発がん性は陰性ようです。それで、お調べいただきたいのは、本当に陰性なのか。前がん病変が必ず発生してきますので、肝臓の前がん病変がその最高用量で発現しているのかいないのか、さらに発がん性試験として十分な用量が最高用量に設定されているかどうかなど、その辺もお調べいただいたほうがよいと思うのです。DEHP のみが肝発がん性があって、ほかのフタル酸エステル類はないという結論になるのか、見逃しがあったのか。発がん性試験ですから MTD (Maximum Tolerated Dose) まで十分な用量で投与されているかどうかがとても大事な要素になりますので、その辺のところをお調べいただいたほうがよろしいと思います。

○三菱化学テクノリサーチ はい。BBP の文献のほうにつきましては、膀胱癌と膵臓癌ですけれども、こちらのほうは評価と言いますか最終的な結論としても明らかとまでは言えないというふうにされています。ほかの文献につきましてもさらに取り落としがないか

どうかも知れまして確認したいと思います。

○三森委員 **BBP** のほうは、膀胱でその傾向があるのはわかっていたのですが、問題は肝発がんなのです。先ほど御指摘があったように、メカニズム的には **rodent specific** なのか、ヒトにそれが起こり得るのかどうなのかということが重要なところだと思いますので、**DBP**、**BBP** においても肝発がんは起こさないのか、そこは大事なことと思います。よろしくをお願いします。

○三菱化学テクニクサーチ はい。

○中江専門委員 今の話によれば、結局、**DBP** は発がん性試験をやられていないというか、少なくとも今回は上がってきていないわけですね。だから、わからないわけですよ、全然。

○三菱化学テクニクサーチ はい。

○中江専門委員 それから、**BBP** に関しても 1 本しかなくて、それが 1997 年の **NTP** ですけれども。ですよね？

○三菱化学テクニクサーチ はい。

○中江専門委員 だから、今の三森先生の御指摘は重要なのですけれども、そうすると結局この **NTP** の 1 本をしっかりと調べていただくということになるわけですね。これの **highest dose** が、雄で **500mg/kg** 体重/日、雌で **1,200mg/kg** 体重/日だから、用量設定根拠がよくわからないので何とも言えないですけれども、その下にある一連の試験と比べると若干低い感じはしないでもないですね、用量的に。それから、急性毒性の **LD₅₀** から考えてもかなり低いところでやっているような気がするので、ちょっと精査していただく必要があるかもしれません。なにせ 1997 年なので結構古いですから。

それから、ちょっとこれは今ここでお聞きすべきなのかどうかよくわからないのですけれども、**BBP** と **DBP** の差について、**EFSA** によれば **DBP** のほうがずっと毒性が強いというふうに評価していて、一方で、モノエステルになったときに **BBP** のほうはヒューマンの場合ベンジルがほとんどだと書いてありますよね。当たり前のことなのだけれども **DBP** ではベンジルは出てこないのです。とすると、ごくごく単純に考えた場合に、モノブチルエステルの方がやや毒性が高いというふうな考え方はあるわけですか。そういうようなことが書いてある文献はあるのでしょうか。

○三菱化学テクニクサーチ そのあたりも代謝物質との関連性ということでよく調べたいと思います。

○中江専門委員 まだほかのをお聞きしていないのでなんですけれども、モノエステルになったときには、いろいろなものが出てきますよね、当然。その毒性の比較みたいな文献はあるのですか。

○三菱化学テクニクサーチ 今回細かい代謝物ごとの分類による比較検討まではしていない状況ですけれども、今回その重要性を御指摘いただきましたので、そういう観点からも調べたいと思います。

○吉田専門委員 今回の御質問と同じなのですけれども、要するにモノベンジル体のほうはあまりある意味ではそんなに毒性がなくて、モノブチル体のほうが毒性が強くなるというふうな雰囲気、両方を比較するとそうになってしまうので、代謝上からみてもですね。そうすると、モノブチル体の評価がきちんとされていると意外と確かなデータが出てくるのではないかと思うのですけれども、そういうのはいかがなのでしょう。モノ体はあまり調べられていないのですか。

○三菱化学テクノリサーチ いえ、調べられた文献はございます。

○吉田専門委員 かとってその文献が、例えばこの DBP とモノ体と比べてどうだったかというような評価がなされているかどうかということなのですけれども。

○三菱化学テクノリサーチ はい。代謝物に対する影響も調べられていますので、整理したいと思います。

○能美座長 どうぞ。

○前田評価調整官 前半の BBP のほうですが、この 24 枚目のスライドで膀胱、膵臓に発がん性が認められていると。それからあと、27 枚目に遺伝毒性の試験では染色体異常誘発性ではないと明確に結論するためのデータは十分ではないということで、発がん性があるが遺伝毒性が白、陰性ではないという状況で EFSA がなぜ TDI を設定できたのかというのは EFSA の評価書にも記載されてあるとすれば伺いたいと思います。遺伝毒性発がん物質ではないということをご否定の根拠ですね。

後半の DBP につきましては、37 枚目のスライドで発がん性試験は見られなかったということと、あと 42 枚目のスライドで遺伝毒性が明確にあるとする文献は得られなかったと、これはちょっと含みがあるのですけれども、遺伝毒性が陰性の試験があったのかどうかということをご明確にして、その上で TDI が設定できた理由ですね。それについても EFSA の評価書の中に記載があれば報告書に入れていただければと思います。

○三菱化学テクノリサーチ はい。わかりました。陰性だという文献は幾つか紹介されていますので、そのあたりの根拠などの関連性を調べて御報告に入りたいと思います。

○能美座長 それでは、時間の関係もありますから、残りの 3 物質について説明いただいて、改めてこの 2 物質も含めて、その後にもう議論、質問の時間を設けたいと思います。

では引き続きまして、残りの 3 物質について御説明をお願いします。

○三菱化学テクノリサーチ

(スライド 47)

次に、フタル酸ジイソノニル、DINP についての御説明をいたします。

(スライド 48)

吸収につきましては、消化管から容易に吸収され、尿中にいきます。それから、皮膚吸収は極めて緩やかということです。

分布につきましては、主に消化管、肝臓、腎臓に分布して、経皮経路では肝臓、筋肉、

脂肪組織などに分布いたします。

(スライド49)

代謝につきましては、加水分解を受けてモノエステルを生成しまして、エステル基の側鎖の酸化又はフタル酸への加水分解によってさらに代謝されます。尿中の主要代謝物は側鎖酸化生成物ということで、種々の酸化物がございます。

排泄につきましては、速やかであって、大部分が尿及び糞に排泄されます。

(スライド50)

毒性についてですが、実験動物に対する急性毒性は低く、亜急性毒性につきましては、齧歯類やイヌにおける DINP の経口投与による亜急性又は亜慢性毒性の標的臓器は肝臓でありまして、肝重量の増加や、齧歯類では肝臓増殖物質のペルオキシソーム酵素活性に有意な変化があると考えられています。

このペルオキシソーム増殖が先ほどコメントにもいただきましたけれども、齧歯類に特異的でありまして、サルを用いた DINP の 13 週間経口投与データでは、DINP がペルオキシソーム増殖を誘導する証拠は得られていません。

(スライド51)

亜急性毒性の試験をこちらのほうにまとめました。

(スライド52)

DINP の慢性毒性と発がん性につきましては、ラット及びマウスを用いて試験が行われておりまして、肝臓及び腎臓への影響が認められております。

(スライド53)

また、生殖発生毒性につきましては、2 世代生殖発生毒性試験が行われておりまして、高用量レベルの影響はありませんが、LOAEL が設定されております。

(スライド54)

また、発生毒性につきましては、ラットを用いた試験で、1,000 mg/kg 体重/日において骨格変異が観察されています。また、この用量においては同時に軽度の母体毒性の兆候も示されております。

(スライド55)

神経毒性については、情報は得られておりません。

また、免疫毒性につきましては、DINP の誤用に関連した皮膚炎について報告されていますが、いずれの症例についても DINP に直接関係してはいなかったと報告されています。また、ヒトにおけるパッチテストでも陽性反応は報告されていないということです。

それから、遺伝毒性につきましては、種々の試験が行われていますが、遺伝毒性を示す情報は得られておりません。

(スライド56)

ヒトへの影響についてですが、子供の成長に関する影響と母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響が報告されています。デンマークの子供についてフタレート代謝物が身長

や体重や表面積及び身長増加と負の相関を示したという報告がございます。

(スライド57)

DINP の国際機関の評価とその根拠についてですが、EPA では、NOAEL が 15 及び 88 mg/kg 体重/日、これが肝臓の影響でみられており、設定されております。

それから、CPSC につきましては、肝毒性の ADI、腎毒性、それから生殖毒性、出生前の暴露の ADI がこのように設定されておりますが、未確定として参考値として挙げられております。

(スライド58)

EFSA では、TDI が 0.15 mg/kg 体重/日とされておまして、NOAEL が肝・腎への影響の 2 年間慢性毒性試験の結果から、15 mg/kg 体重/日とされております。

オーストラリアの NICNAS では、反復投与毒性、それから繁殖毒性、生殖毒性、発生毒性につきまして NOAEL が設定されております。

また、厚生労働省では、2002 年に TDI 150 µg/kg 体重/日とされておまして、これはラットの 2 年間の混餌投与試験から NOAEL が 15 mg/kg 体重/日と設定されたところから出されております。

(スライド59)

次に、DIDP についてです。

(スライド60)

こちらも吸収は速やかで、消化管から吸収されて、分布のほうは肝臓や腎臓や消化管に分布されますが、蓄積性は認められておりません。

(スライド61)

また、代謝は同様に加水分解を受けてモノエステルを生成し、エステル基の側鎖酸化物が尿中に排泄されます。それから、排泄のほうは、主要排泄経路は糞でありまして、糞中の排泄の一部は胆汁中の排泄によるものであります。

(スライド62)

動物に対する毒性につきましては、急性毒性は低く、亜急性毒性については、DINP と同じように齧歯類やイヌにおける経口投与の亜急性毒性の標的が肝臓でございまして、肝重量の増加や齧歯類での肝臓増殖物質のペルオキシソーム酵素活性の有意な変化が見られております。ラットの研究から得られる最大有害性の影響量の NOAEL は、通常種特異的と考えられていまして、ヒトはラットに比べてはるかに感受性が低いというふうに考えられております。これは同じように EC の 2003 年の古いものですが、そういうふうな報告があります。

(スライド63)

亜急性毒性については、この表にまとめたとおりでございます。

(スライド64)

慢性毒性と発がん性につきましては、2 年間の発がん性試験で腎臓及び肝臓の相対重量

の増加の影響が見られております。

(スライド65)

生殖毒性については、ラットを用いた1世代及び2世代試験の結果から、DIDPがラットにおいて受胎能に影響を与えないことが示されております。また、親のラットから生まれた雄の児動物では、乳頭遺残は認められておらず、肛門生殖突起間距離は正常であったことから、抗アンドロゲン作用は示されておられません。

(スライド66)

発生毒性については、ラットを用いた試験が行われておりまして、母動物では肝臓の重量増加及び臍出血が認められておりまして、200 mg/kg以上の投与群の胎児では骨格変異の増加が認められております。

(スライド67)

神経毒性につきましては、モルモットを用いたビューラー法による皮膚感作試験が行われておりますが、その中の一つで感作性ありの結果が出されております。

免疫毒性は、今回の範囲では文献は得られておりません。

遺伝毒性につきましては、種々の毒性試験が行われておりますが、いずれにおいても陰性という報告がされておりました。

(スライド68)

ヒトへの影響については、急性毒性は皮膚感作性試験が行われて、特にパッチテストでは感作性なしとされています。

また、疫学調査ではポリ塩化ビニルのDIDPによるアレルギー性接触皮膚炎の事例の報告がされています。

DIDPにつきましては疫学調査の文献は多くは見られておりません。

(スライド69)

国際機関の評価ですけれども、NTPではヒトに対し発生毒性の可能性があり、ラットに対しては発生毒性の明らかな証拠があるということで、骨の発達の異常や児動物体重増加抑制についてNOAELが出されております。

それから、CPSCでは未確定であり参考値ではありますが、肝臓影響のADIとそれから腎臓影響のADIが出されております。

(スライド70)

CPSCでは、生殖毒性と発生毒性についてもADIが参考値として出されております。

また、CSTEEでは、リスク評価に用いるNOAELとして25 mg/kg体重/日が設定されており、以下のとおりLOAELが設定されております。

(スライド71)

2005年のEFSAでは、TDIは0.15 mg/kg体重/日とされておりまして、これは肝臓に対する影響としてイヌの13週間の混餌投与試験が使われており、NOAELが15 mg/kg体重/日とされたものから計算されております。

また、健康及び環境リスクに関する化学専門委員会（SCHER）では、TDI が 0.15 mg/kg 体重/日とされております。

（スライド 7 2）

ECHA では、2012 年ですけれども、成人の経口での DNEL（Derived No Effect Level）が 0.15 mg/kg 体重/日とされており、これは肝臓に対する先ほどと同じですけれども、イヌの 13 週間の混餌投与試験がもととなっております。その他、成人の吸入や経皮の経路からの毒性につきましても算定されております。

（スライド 7 3）

また、NICNAS では反復投与毒性、それから繁殖に対するもの、児の生存率に対するものと、それから発生毒性につきまして NOAEL が設定されております。

以上が DIDP に関する結果でございます。

（スライド 7 4）

次に DNOP、フタル酸ジオクチルです。

（スライド 7 5）

吸収のほうは、ラットでは小腸壁のエステラーゼにより MNOP に加水分解されまして、生成したモノエステル体とアルコールは腸管吸収されて、主に尿中に排出されます。

また、分布のほうは、経口投与後のモノエステル体濃度が血液中で 3 時間、精巣中で 6 時間でピークに達して、以後は急速に減少するとされています。

（スライド 7 6）

それから、代謝につきましては、ラットでは尿中の主代謝物が MCPP（フタル酸モノ（3-カルボキシプロピル））というものでありまして、その他、各種の酸化生成物として代謝されます。

排泄では、ラットの場合、24 時間後の尿中 MCPP 濃度が MNOP の 550 倍となっており、ヒトのモニタリング調査では、86%の試料から MCPP が検出されております。

（スライド 7 7）

急性毒性につきましては、低く、亜急性毒性につきましては、反復投与毒性の主な標的が肝臓で、その他、腎臓、甲状腺、免疫系に有害影響を引き起こすことが報告されています。

雄ラット 13 週間混餌試験における NOAEL は、肝臓変化に基づいて 36.8 mg/kg 体重/日とされています。

慢性毒性/発がん性につきましては、ラットにおいてペルオキシゾーム増殖を介さないようなメカニズムによって前がん性肝病変のプロモーターとして作用する可能性が示唆されていますが、発がん性の試験は行われておらず、判定はできないとされています。

（スライド 7 8）

亜急性毒性の結果をこちらにまとめております。

（スライド 7 9）

それから、生殖毒性につきましては、マウスの試験で、親動物及び出生児に対する生殖影響は見られず、雄ラットへの 13 週間経口投与試験で精巣の変化は見られないという結果が報告されております。

また、発生毒性につきましては、マウスへの多世代生殖発生毒性試験で発生への影響は見られず、発生毒性を有する可能性は低いとされております。

(スライド 80)

神経毒性については、今回の調査の範囲では文献は見られず、免疫の毒性につきましては、ラットに 90 日間腹腔内投与した試験で、胸腺とリンパ節の絶対重量の用量依存的な減少が見られています。

遺伝毒性につきましては、細菌を用いた変異原性試験と DNA 損傷試験で陰性でしたが、哺乳動物を用いた *in vivo*、*in vitro* の試験は行われていません。

(スライド 81)

ヒトへの影響につきましては、急性毒性は、173 人に対する刺激パッチテストでは発生頻度が 1.2% で、軽度の皮膚刺激物質であるとされています。また、呼吸器刺激性は、DNOP を含むフタル酸エステル類混合物に暴露した作業員で報告されている以外に見られませんでした。

それから、血中の DNOP レベルと子宮内膜症や乳がんとの関連性が報告されています。日本における妊娠女性から生まれた新生児では、尿中の DNOP 代謝物濃度は低く、検出率は 14% であったという報告があります。出生時の体重や頭囲や妊娠期間と検出された各フタル酸エステル代謝物の合計の濃度等には有意な相関は認められなかったという最近の報告がありました。

(スライド 82)

疫学調査については、インドやメキシコ、ブルガリアなどで行われた情報も表のほうにまとめております。

(スライド 83)

国際機関の評価につきましては、CPSC では未確定ではありますが、短期暴露の ADI と中期暴露の ADI が求められております。

また、NICNAS では、反復投与、繁殖能、発生毒性についての NOAEL が出されております。

(スライド 84)

摂取量の推定についてですが、以下の 2 つの方法で摂取量の推定が行われています。これはフタル酸エステルの、これは全体の話なのですけれども、DBP や DEHP につきましてはハウスダストや空気中などからの摂取量の推定が行われています。

(スライド 85)

また、摂取量の推定につきましては、その他、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの推計が行われており、国内では以下の摂取量推計が行われておりまして、BBP や

DBP、DINP、DEHPにつきましてこのような数値が出されております。

今回の調査では以上の御報告で終わりです。以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

それでは、今、後半の 3 物質について説明をいただいたところです。DINP、フタル酸ジイソノルを最初に説明していただきまして、これにつきましては、EFSA の評価が 58 枚目のスライドに出ています。これが 0.15 mg/kg 体重/日という値です。この文献というのが Exxon1986 となっていますが、これはこのスライドの中には出てない文献ですか。

○三菱化学テクノリサーチ はい、紹介していません。

○能美座長 そうですね。それから、その次の物質としては、DIDP、フタル酸ジイソデシルというもうちょっと側鎖が長いものですが、これについての EFSA の値というのが 71 枚目にあって、これは (DINP と) 同じ値で、0.15 mg/kg 体重/日ということです。これは 1968 年、かなり古い文献ですが、Hazelton の文献と、これもここには出てないですね。

○三菱化学テクノリサーチ はい。

○能美座長 最後にフタル酸ジオクチルというので、側鎖が長い物質ですが、これについては EFSA の評価は出てないということですね。ほかのところだと 83 枚目ですか、CPSC などでは、ADI 0.368mg/kg 体重/日というふうな値が出ていますということだと思います。

これで一応今回調査いただいた 5 物質についての紹介があったわけですが、前の最初の 2 物質も含めて先生方から御質問、御意見をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 フタル酸ジイソデシルを紹介いただいたところに異性体の構造というのが書いてありましたよね。それは、構造としてはそこに書いてあるのですが、実際には単一ではなくて、構造の違ったもののミクスチャーが工業的には使われているというふうな考えたらいいのですか。

○三菱化学テクノリサーチ はい、そうです。

○山添委員 その場合に、その異性体の構造というものの情報と、それからその異性体の組成というものはわかっているのでしょうか。

○三菱化学テクノリサーチ 製品によって含有の比率もまちまちということもありまして、製品によります。

○山添委員 いや、そうすると一番恐れるのは、評価をしているときのそうすると何について評価をしているのかというときに、そのデータが例えば国内で使われているものと外国で使っているものの組成比が違ってしまえば、そのデータを使えるのかどうかということになりますよね。そういうことは、現時点ではそれを追っかけるのはもうほとんど困難

だというふうに考えなくてはいけないということですかね。

○三菱化学テクノロジーサーチ 主な物質の組成の割合などは、文献では明記されているものももちろんございますが、それのほかの含有物の影響がどの論文も細かく論じられているかというところがなかなかできないでしょうから、難しいところだというふうには思います。

○山添委員 同じことが DNOP かな、オクチルにも言えて、オクチルも工業製品は純品ではないというふうな記載が、特に米国では混じっているというお話でしたよね。そうすると、その辺のところもし情報が付加できるものであれば、その報告の中に組成の情報があれば、それを加えていただければ非常にありがたいなというふうに思います。

○三菱化学テクノロジーサーチ はい。

○山添委員 それと、最後の 85 ページのスライドのところには、DNOP のデータがないのですよね、表のところ。それは日本ではほとんど使われていないのか、それとも測定対象にしなかったから出てないのか、その辺のところもちょっと記載をお願いします。

○三菱化学テクノロジーサーチ この情報では対象になっていないということです。

○能美座長 ほかにいかがでしょうか。中江先生。

(スライド 52)

○中江専門委員 DINP のところ (スライド 52) で、発がん性に関して 3 つ載っているという話があって、これが実は先ほどの前半に関して三森先生が提起された問題をよく象徴していると思うのですよ。というのはラット 2 つを比べた場合に、この下のほうですね、Moore のほうは肝臓腫瘍がありますよと書いてあって、その上の Lingto のほうはその記載がない。これは比べると用量が違う。最高用量が倍ぐらい違いますよね。恐らくこういうことが前半の議論の問題だと思うのですよ。個々の個別の物質については今後評価することなので、ちょっと難しいのかもしれないのですけれども、こういう、その土台というか、たたき台になる資料を出していただく場合は、別に発がん性だけできなしに、横並びの評価というか串刺しの評価をしていただけるか、あるいは少なくともそういう表があると、先ほど私が申し上げた代謝物も含めて、後で個々の物質の評価をするときにわかりやすくなってくる。できればそういう串刺しの評価のものがあれば非常にありがたいと思います。

それと、これは最終の報告書では変わるのかもしれないのですけれども、随所にちょっとよくわからない表記があるのですよ。例えば、DNOP の発がん性 (スライド 77) でペルオキシゾーム増殖を介さない云々と、これはその次のスライドの一番下の論文のことなのではないでしょうか。違うのかしら。まあ、細かいことはいいのですけれども。例えば、それがどの論文かにもよるのか、最終報告書ではその辺も書いていただけなのでしょうけれども、これだと意味がわかりませんよね。ペルオキシゾーム増殖を介さないメカニズムというのは DEHP についてある程度あり得るので、そのげっ歯類における発がん性がヒューマンシミュレーションに必ずしも外挿できないわけでもないみたいな議論がありましたから、

ほかのフタル酸エステルでもそうなのかという話と引っかかってくるころだと思うのですよ。だから、このことがどの程度までわかっているのかというのは、非常に重要な点だと思うので、その辺のこともよろしくお願ひしたいと思います。

○三菱化学テクニクニサーチ はい。わかりました。この文章は評価機関の評価書に記載されていたものですので、各論文レベルの情報に落とし込んだ御報告にしたいと思います。

(スライド24)

○中江専門委員 そうですね。例えば同じことは、戻ってしまうのだけれども、BBPのところのさっきの発がん性のことで(スライド24)、膀胱がん、膵臓がんに関するあいまいな証拠とか、明確ではないものの膀胱及び膵臓に発がん性が認められているとか、それは一体どういふことを言っているのかがよくわからない。三森先生もちょっとおっしやっていましたけれども。

こういうことを見たときに我々が思うのは、多分 incidence でものを言っているのしょうから、incidence がふえているけれども統計学的に有意でないとか、そういう意味でおっしやっているのじゃないかということになるわけですね。何も統計学的有意性がなければだめというわけではないのだけれども、でも統計学的有意性がないのにそれに対して言及するというのなら、言及する意味があると思って言及しているのしょうから、そのところの評価がどうであったかというのを明らかにしていただかないと、言われたほうは困るといふところがあるわけですね。特にこういうややこしいやつはね。その辺はよろしくお願ひしたいと思います。

○三菱化学テクニクニサーチ わかりました。根拠がわかるように論文レベルの根拠で示したいと思います。

○能美座長 ほかに。

○田中専門委員 前半2つと言いますか、BBPとDBPについてはこちらで調べましたDEHPと同じように抗アンドロゲン作用といふかAGDが短縮したりとかそういうことが結構特徴的に出ていて、後半3物質は逆にそういうのが全くないといふことで、フタル酸エステル類といふことでも生殖発生に及ぼす影響といふのは大分違ふのかなといふのがよくわかりました。

(スライド39)

それで、最初の前半の2つの部分といふのは、DBPのところなのだけれども、39ページですか、文章の意味合いがちょっとわからなかったので教えていただきたいのだけれども。最後の文章で、「また、ラットで最小用量において、最も感受性のあるエンドポイントが調べられた。」と書いてあるのだけれども、まず、「ラットで最小用量」といふのは、このDBPの文献調査をした中で最小用量といふことですかね。その「最小用量」といふのが。

○三菱化学テクニクニサーチ すみません、調べてご報告します。

○田中専門委員 それと、その続く文章で、「最も感受性のあるエンドポイントが調べら

れた。」と書いてあるのですけれども、その「最も感受性のあるエンドポイントというのは具体的には何を指しているのですか。あるいは最も感受性のあるエンドポイントというふうに判断されているのは、その文献の中で最も感受性のあるというあれになるのか、それとも今回の調査されている中でということなののでしょうか。ちょっとそこがわからなかった。

○三菱化学テクノリサーチ この部分はあまり具体的でない書き方なので、論文の中で結果としての表記に統一したいと思います。

○田中専門委員 では、ちょっとあれでしたらわかるようにしていただきたいと思います。

○三菱化学テクノリサーチ はっきり調べます。報告書の中ではもとの証拠を明記するようにいたします。

○田中専門委員 よろしく願いいたします。

○林課長補佐 事務局から補足させていただきます。今のスライドの 39 枚目についてなのですが、この記載は NTP の報告書からそのまま引用している形になっておりまして、ここで言う最も感受性のあるエンドポイントを調べた知見というのが、スライドの 41 枚目の下から 2 番目の知見で調べられたものとなりますので、補足をさせていただきます。

(スライド 41)

○中江専門委員 39 ページの表現を見れば、評価書のとおりかどうかはともかくとして、そのほかのことはそれはそうだろうと思いますよ。ただ、多分そういう御質問が出るのは、そうであるのに、41 ページの当該論文ですね、Mylchreest ですか、これに NOAEL が 500 mg/kg 体重/日と書いてあって、最小の用量ではないからなのです。最小用量でエンドポイントを調べたと言っていて、最小用量は NOAEL 以下なのだから何もなかったわけで、何も調べられるはずがないですよ。だから、「主な影響」のところにも、当然書いていないわけです。「調べた」と論文に書いてあるのかもしれないけれども、調べても何もわからないなら、そんなもの何の意味もないわけでしょう。だから、NTP がどういう意味で書いたのかどうかわからないけれども、そこを言い出すとさっきからの議論にもあったのだけれども、どこそこの評価書には書いていました、たとえば「EFSA には書いてあった」、「FDA には書いてあった」と言われても、それだけではこまるのです。書いてあるのは書いてあるので、それはそれぞれの組織がその論理に従って書いているわけだけれども、こういう報告書で調べていただくのであれば、例えばの話、「NTP はこの論文を根拠にこういうことを書いているけれども、それには意味がありません」とか、あるいは「これこれの記述は一見意味がなさそうに思うけれども、これこれこういう解釈で書いているのです」とか、そういうことを書いていただかないと。既存の評価書をそのまま写されては意味がないですので、最終報告書ではその辺もよろしく願います。

○山添委員 多分それはなかなか難しいかなと思うけれども、何か確かに中江先生おっしゃるようにあいまいな形で書いてしまうと、どうとっていいか我々も使いにくいので。先

ほどの NTP の報告書なのですけれども、NTP の報告は二、三年の間に大体オリジナルな論文が出るというふうに想定をして、そこをサーチしてください。多分今の話は、*Reproductive Toxicology* の 2002 年にあります。だから、その辺のところを見ていただくと、多分オリジナルから中江先生のお答えが得られるのだと思うので、その辺を確認してください。

○三菱化学テクニサーチ はい。ありがとうございます。

○井口専門委員 先ほどからずっと議論されている下から 2 番目のそういうところに、例えば、NOAEL の根拠が発生毒性 50mg/kg 体重/日と書いてあるのだけれども、その一つ手前のところの主な影響のところそういうことが取り上げられていないですね。濃度的にどうだという。それを根拠に NOAEL とか LOAEL が記載されていないと、それは、また元の文献に戻らないといけないという構造になりますので、そこに記載される NOAEL なり LOAEL なりという根拠は、主な影響のところちゃんと書き込んでいただいたほうがいいかと思います。

○三菱化学テクニサーチ はい。そのように最終的には確認いたします。

○能美座長 いかがですか。

○横井専門委員 いっぱいリクエストが出ているのですけれども、最終的に PPAR がかなり問題になってくると思うのですけれども、PPAR がどのレベルで確認されているかということと、それからそれぞれの化合物で横断的に定量的な比較をされたようなデータがありますとわかりやすいかなと思うのですね。

それから、今回出てこなかったのですけれども、それらが例えば今、ノックアウト動物なんかを使っていろいろなメカニズムでヒトと違うという証明の論文はいっぱい出ていますね。そうしたもので PPAR をどれぐらい除外して考えればいいのかというようなサジェッションがある資料があると、やはり最終的にこういうものが大切となるのではないかなと思います。

○三菱化学テクニサーチ はい。ありがとうございます。

○能美座長 どうぞ。

○前田評価調整官 最後の DNOP で EFSA の TDI の記述がなかったのですが、これは EFSA では評価自体を行わなかったのか、評価しようとしたけれども TDI が設定できなかったのか、それはどちらなのでしょう。

○三菱化学テクニサーチ DNOP ですね。これは EFSA から評価書自体が出ていませんで、その経緯につきましてはまた別途調べたいと思います。

○今井評価専門官 ちょっと補足させていただきますと、EFSA の評価は、食品接触物質としての評価ですので、DNOP を食品接触物質として承認してほしいというのがなければ評価もしないということです。評価自体がされていないものと考えています。

以上です。

○能美座長 これを食品接触物質として考えてないという。

○今井評価専門官 EFSA では食品接触物質ではない、容器包装には使ってはいけない物質となっております。

○能美座長 使ってはいけない物質と考えている。はい、わかりました。

那須先生、検討会から御参加になられて、何かコメントと言いますか PPAR の件も含めてですね。

○那須専門委員 PPAR の件はこれからお渡ししようと思ったのですが、2012 年に Ito et al.が *PPAR Research* に当該物質の幾つかの PPAR の活性について報告していますので、私も途中でそれを申し上げようかと思っていたのですが、ちょっと忘れてしましまして、申しわけありません。

今回ちょっと時間がなくて、今日、先生方からいただいたコメントは私も最終的にチェックするときに参考にさせていただきたいと思います。

細かなことなのですが、例えば、物理化学的な性質で、ほとんどないとか、ほとんど溶けないとかそういう表現がありますけれども。例えば（スライドの）19 番ですと「蒸気圧：ほとんどない」、「水への溶解性：非常に溶けにくい」という、これは具体的な数値があるからいいのですが、こういうのは実際に数値を入れておいてもらったほうがいいと思います。そうすると見る人はそれで判断できますので。そういう形にさせていただきたい。すべてに共通して言えることです。

それから、細かいコメントは後で私から直接お話ししますが、最後の DNOP、これは論文が非常に少なく、なかなか評価するのは難しいかなという印象をちょっと得ております。最終的にどうされるか、また皆さんで御検討いただきたいと思いますけれども。

以上がちょっと簡単なコメントです。

○能美座長 山添先生。

○山添委員 今、那須先生がおっしゃったので思い出したのですが、（スライドの）47 ページのところに DINP のところがあって、オクタノールと水の分配率で LogPow が 8.8 と書いてあるのですね。

○三菱化学テクノリサーチ はい。

○山添委員 これがほかのものだと LogPow が 4 点幾つなのですよ。これだけ高いのですよね。多分、記載がどこかにあってこういう記載をされているのだと思うのですが、並べてみるとこれだけ特異的に映ってしまって、これだけ本当に違うのという話になってしまうので。どこか共通のデータベースみたいなところで同じところから、どこどこに記載のデータからというふうに入れていただいたほうが我々としてはいいのかなという気がします。

○三菱化学テクノリサーチ はい。わかりました。

○能美座長 吉永先生、ヒトのデータというのはそんなにあるわけではないのですが、ご覧になられまして何か感想なりコメントなり、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 確かにヒトのデータは、特にこの後半 3 物質に関してはあまりないのではないかと思いますので、ちょっと私自身もあまり見た記憶がないので、こんな感じなのかなというふうに思っております。

○能美座長 ほかにはいかがですか。

川本先生、何か。よろしいですか。

○川本委員 いいえ。

○能美座長 それでは、どうもありがとうございました。いろいろ辛口のコメントも多かったかなと思うのですが。

○三菱化学テクノリサーチ いえ、最終報告では今日のコメントを入れ込んだものができるよう、あともう少しの期間ですけれども、頑張りたいと思いますので、どうぞよろしくをお願いします。

○能美座長 ありがとうございます。

今、調査機関のほうから 5 物質について概要を報告していただいたところですが、委員の先生方から御質問をいただきまして、これから評価していくに当たっては、やはりメカニズムですとか、特にペルオキシソーム増殖に関係して齧歯類でのデータというのがヒトに外挿できるのかとか、あとは代謝ですか、前の DEHP のときは加水分解酵素の活性がヒトと動物で違うのではないとか、それでも十分評価できるとかそういう議論もあったかと思えます。それからやはりいろいろ類縁物質ですので、相互に横に並べたときにどうなるのだというふうな比較というのも重要だと思います。あと、先ほど山添先生のほうからお話がありました異性体ですね。一見、一つの物質のように見えるけれども、実際には異性体が存在するので、その試験に使ったものはどれなのか、それで実際にヒトが暴露されているのはどういう物質なのか、そういうふうな説明と言いますか調査というのがやはり必要ではないかなと思います。

それからあと、やはりいろいろな国際機関での評価を取り入れるということは非常に重要なわけですが、それがどういうふうな根拠に基づいてそういうふうなそれぞれの機関が判断をしたのか。それをできるだけ明らかにしていただけると、こちらのほうで評価する場合にその国際機関の評価の妥当性というものを改めて評価しやすくなるというふうに思いますので

いろいろ今委員の先生方から出された意見を取り入れられて、ぜひ改訂した報告書をつくっていただきたいというふうに思います。よろしくをお願いします。

ということで、今回の 6 物質につきまして、今調査の結果というのが報告されたわけですが、DEHP は既に評価が終わっているわけですが、残りの 5 物質をどういうふうに評価していくかということを決めていかなければいけないことだというふうに思います。

お手元に机上配布というような形でフタル酸エステル 5 物質の比較というような横長の紙が 1 枚出ているかと思いますが、これは一つの参考資料ということで、必ずしもこ

れが最終版の答えというわけではないのですが。右側の 2 つのカラムですね、一番左側が 5 物質の名前で、いろいろな毒性のデータが出ているわけですが、EFSA の評価結果ということで TDI、一つの目安と考えていただければと思いますけれども、こういうふうな値が出ています。この中では先ほどの説明の中でもありましたが、DBP が比較的低い値ではないかというふうな結果が出ています。

それからあと、出荷トン数ということでいきますと、むしろその 3 番目の DINP というのが非常に数が多いわけですが、これについては異性体があるので、一体どの物質についてどういうふうな形になっているかということも議論の対象かと思えます。

この中で比較的データの多く出ているのは BBP と DBP ということで、上の 2 つの物質について比較的知見がそろっているというふうなところが概要かと思えます。

実際に一つ一つ、この 5 つの物質についてこの調査会でこれから議論をして、その評価というのを進めていかなければいけないわけですが、どの物質から始めるか、どこからいっても最終的には評価しなければいけないわけですが、一つ事務局ともお話をしまして、この DBP がデータも比較的そろっておるし、TDI もここで EFSA の評価の中では低いので、まずこの物質について評価を始めて、それからその BBP、一番上に出ている比較的データがそろっている物質を取り上げて、あと以下順に DINP、DIDP、DNOP というふうな順序で進めてはどうかというふうにご検討のところでは。

これにつきまして何か先生方から御意見、どういうふうな順番で進めるかということについて御意見あればお聞かせいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

そのような形で進めさせていただいてよろしいでしょうか。

(異議なしの声あり)

では、そのような形で進めたいと思います。

では、最初にフタル酸ジブチル DBP から、この次になりますけれども、評価を行っていくということについて進めていきたいというふうにご検討をお願いします。

それから、評価書の項目立てということですが、DEHP の例というものが出ますので、事務局のほうから紹介していただければと思います。

○林課長補佐 それでは、お手元に本日お配りしております参考資料 4 と参考資料 5 を御用意していただければと思います。

まず、参考資料 4 でございますけれども、こちらは会議の冒頭でも少し御説明させていただきましたように、DEHP の本専門調査会における本格的な審議を始めた際の第 15 回の器具・容器包装専門調査会でお示した資料でございます。DEHP の評価において、専門調査会での審議の前に小グループで情報の整理等をしていただいたのですけれども、その毒性試験を整理いただいたときの結果をまとめたものでございまして、DEHP の評価においてこういった観点で各知見を見ていったらいいかということをご検討いただけます。項目だけ御説明させていただきます。

例えば 2. (1) におきましては、DEHP の毒性試験に関する文献の検討・整理というこ

とで、ここに記載されていることについて検討がされたということでございます。

また 2 ページ目にいっていただきまして、今後の評価の方向性についてということで、ヒトの知見の取扱いについてですとか、動物試験の NOAEL/LOAEL の検討の際の留意事項について記載されておりますので、こういったことをもとに DEHP では評価をしてきたということをもとめたものでございます。

また、参考資料 5 でございますけれども、本年の 2 月に DEHP の評価結果を通知していますが、その DEHP の評価書の目次を抜粋したものでございます。項立てについては、こちらのほうを参考にして御検討いただければと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

これから評価をするに当たってこのような評価書の項目立て、今の参考資料 5 にありますけれども、このような形で進めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(異議なしの声あり)

物質によって情報量が異なりますので、適宜知見に応じて検討していくということが必要かと思えます。

本日先生方からいただきました意見を踏まえまして、事務局は調査の報告書が提出されましたら、その内容を精査して専門調査会での審議に向けて準備をよろしくお願いいたします。

○林課長補佐 承知いたしました。

○能美座長 続きまして、議事 (2) その他とありますが、事務局から何かありますでしょうか。

○林課長補佐 それでは、参考資料 6 をご覧ください。前回第 21 回の専門調査会において、ポリエチレンナフタレートの主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装の食品健康影響評価を行うに当たりまして、評価するデータの範囲や溶出物質の詳細について補足資料が必要というように専門調査会で同意いただいたところでございます。

その審議の際に、補足資料の具体的な内容の詳細につきましては能美座長に御一任することとされておりました。前回の第 21 回の審議の内容を踏まえまして、能美座長と御相談いたしまして内容を取りまとめまして、本日の参考資料 6 にお示しましたように、2 月 28 日付で評価要請者の厚生労働省に補足資料の提出依頼をいたしましたので、御報告いたします。

ポリエチレンナフタレートにつきましては厚生労働省から資料が提出され、評価に必要な資料の準備が整いましたら改めて専門調査会での御審議をお願いしたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○能美座長 ありがとうございます。

ポリエチレンナフタレート、PEN ですね、これにつきましては先に御議論いただきましたけれども、これは合成混合物のようなものなのですね。ですから、今回のフタル酸エ

ステル類とはまたちょっと異なりまして、2つの物質を合成してつくった混合物ということですので、またその評価の仕方というのは非常に難しい点があります。この点についてさらに厚生労働省のほうに補足資料を求めて、こちらの調査会のほうで評価の一助にしていくというふうな姿勢で考えております。

このほか全般を通じて何かありますでしょうか。

では、次の調査会について、事務局のほうから紹介をお願いします。

○林課長補佐 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たいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○能美座長 本日は活発な御議論、どうもありがとうございました。非常に次の調査会にとって有益だと思っております。

以上をもちまして、本日の第22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。