

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第23回会合議事録

1. 日時 平成25年7月11日（木） 14：00～16：00
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
 - (1) フタル酸ジブチル（DBP）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、小林専門委員、田中専門委員、中江専門委員、
那須専門委員、広瀬専門委員、横井専門委員、吉田専門委員、吉永専門委員
 - (専門参考人)
六鹿専門参考人
 - (食品安全委員会委員)
佐藤委員、山添委員
 - (事務局)
本郷事務局次長、磯部評価第一課長、山本評価第二課長、池田情報分析官、
林課長補佐、今井評価専門官、栗原係長、五十嵐技術参与
5. 配布資料
 - 議事次第、座席表、専門委員名簿
 - 資料1 平成25年度食品安全委員会運営計画
 - 資料2 フタル酸エステル6物質の概要表
 - 資料3 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ジブチル（DBP）
 - 参考1 フタル酸エステル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2 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)
6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻になりましたので、ただ今より第23回の器具・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名のうち10名に参加いただいております。また、本日は、専門参考人として国立医薬品食品衛生研究所から六鹿元雄先生に御出席いただいております。川本専門委員は、御都合により御欠席です。食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。お忙しい中、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)フタル酸ジブチル(DBP)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します。

○林課長補佐 資料の確認の前に、事務局に組織の改編と人事異動がございましたので御報告をさせていただきます。

5月16日付で評価第一課と評価第二課が成立いたしまして、器具・容器包装の評価に関しましては評価第一課が担当となります。また、評価課長でございました磯部が評価第一課長に就任しております。また、山本が評価第二課長として着任しております。

○山本評価第二課長 よろしく申し上げます。

○林課長補佐 また、人事異動の関係でございますが、評価情報分析官の高山に代わりまして、4月1日付で池田が着任しております。

○池田情報分析官 池田でございます。よろしくお願いいたします。

○林課長補佐 以上、組織再編と人事異動に関する報告でございました。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

また、本年も夏季の服装の軽装を励行させていただいておりますので、既に御案内をさせていただいているところでございますが、御協力をよろしくお願いいたします。

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「平成25年度食品安全委員会運営計画」、資料2といたしまして横長のものでございますが、「フタル酸エステル6物質の概要表」、資料3といたしまして「器具・容器包装評価書(案)

フタル酸ジブチル(DBP)」。あとは参考資料でございますけれども、参考1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2といたしまして「小グループによるDEHPの毒性知見の整理と検討結果について」でございます。そのほか、お手元の参考資料といたしまして、机上には各テーブルに1冊ずつの割合でございますけれども、フタル酸エステル、フタル酸ジブチルに関する文献集をお配りしております。

以上でございます。資料の不足等があれば事務局までお知らせください。

○能美座長 よろしいでしょうか。資料の不足等ございませんでしょうか。

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。

以上です。

○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。

では、相違ないものと結論させていただきます。

それでは、本日の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聞いておりますので、説明をよろしくをお願いします。

○磯部評価第一課長 それでは、私のほうから、本年度の食品安全委員会運営計画について御説明をさせていただきます。

資料は、資料1をお出しいただければと思います。

1枚めくっていただいて、まとめるに当たっての審議の経緯の記載がございます。

本運営計画につきましては、企画等専門調査会におきまして審議を行っていただきまして、その上で、食品安全委員会に3月11日に報告をいただき、国民からの御意見・情報の募集を行った上で、3月11日に決定したものでございます。

次のページから目次がございますが、1枚めくっていただいて、それからページが振ってございます。その1ページというところを御覧いただければと思います。

最初に、委員会の運営の重点事項ということで入れさせていただいておりますが、重点事項といたしまして、そこに4つほど挙げさせていただいております。食品健康影響評価の着実な実施、リスクコミュニケーションの戦略的な実施、また調査・研究事業の重点化、緊急時対応の強化、この4つを挙げさせていただいております。

それから、第2としまして、委員会の運営全般ということで記載させていただいておりますが、特に2ページに行きまして(6)事務局体制の整備ということで、今、林の方から申しあげました評価体制の充実ということで、事務局におきまして評価課を拡充いたしまして、評価第一課と評価第二課を置くこととしたということでございます。

それから、(7)委員会設立10周年記念事業の実施ということで、これにつきましては、今月の3日に10周年の国際共同シンポジウムを開催する、また10年ということで10年史の編纂を行ったところでございます。

次に、その下の第3、食品健康影響評価の実施ということでございますが、まずは、リスク管理機関から健康影響評価を要請された案件の着実な実施ということでございます。

3ページに行ってくださいまして、計画的・効率的な調査審議を行っていくということでございます。

また、(2)としまして、企業からの申請ものにつきまして、私どもで追加資料の提出に要する期間を除いて1年間以内ということで評価結果を通知できるように計画的な調査審議を行うと入れさせていただいております。

そのほか、いわゆるポジティブリスト対象品目の評価、それから農薬等の国際共同評価への参画ということに記載させていただいてございます。

また、次としまして、評価ガイドライン等の策定ということで、案件ごとにその評価の整合性を確保して、調査審議の透明性を図るという視点から、極力、評価ガイドラインを整備していくということで記載をさせていただいてございます。

また、次の 3 ということで、「自ら評価」ということで、リスク管理機関から評価要請がなくとも、自ら発案をいたしまして評価をしていくというものでございますけれども、これについても毎年度テーマを決めまして実施をしているところでございますが、一番最近のものとしましては、昨年度決定しました 4 ページの⑦になりますが、「クドア」という寄生虫の食品健康影響評価を進めていくということでございます。

それから、5 ページに行ってくださいまして、第 4 といたしまして、食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視ということで、実際に評価結果を出していただいたものにつきましてリスク管理機関側で具体的にどういう措置をとっているかということについてのフォローアップを行っていくということでございます。

また、食品安全モニター、全国 470 名ほどおりますけれども、彼らの意見をいろいろ聞いて対応を考えるということでございます。

次の第 5 としまして、食品の安全性の確保に関する調査・研究事業の推進ということで、調査事業、研究事業を推進していくということで記載をさせていただいてございます。

また、次の 6 ページに行ってくださいまして、第 6 としまして、リスクコミュニケーションの促進ということで、第 1 には、消費者等に対する積極的な情報の提供。

それから、7 ページに行ってくださいまして、マスメディアや消費者団体等の関係者との連携の充実・強化、それから各種の、小規模のもの、大規模なものいろいろございますけれども、意見交換会や相談等の実施、それから関係府省や地方公共団体との連携、食品の安全性に関する知識や考え方の普及啓発、教育の推進ということについても取り組んでいるところでございます。

また、続いて第 7 としまして、緊急の事態への対処ということで、指針をつくりまして対応していくということでございます。

9 ページへ行っていただきまして、第 8 として、食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用ということで、「食品安全総合情報システム」等を使った情報の収集、整理、活用ということまでさせていただいてございます。

第 9 として、国際協調の推進ということで、各種の国際会議への委員や事務局職員の派遣ということでございます。

なお、この中で、10 ページになりますが、EUROTOX が「6 月」になってございますが、これは「9 月」の間違いでございますので、御修正いただければと思います。

それから、海外の研究者等の招へいということで、本年度につきましては、先ほど申し上げた 10 周年の国際共同シンポジウムに EFSA と FSANZ の海外の専門家を招へいた

しまして講演していただいたということをさせていただいてございます。

また、EFSA、FSANZ 等につきましては、定期会合を開催するというところでございます。

また、海外への情報発信の強化のために、英語版ホームページの充実、成果等の英訳を行っていくというところでございます。

11 ページ以降、その詳細の別紙をつけさせていただいてございますので、御参考にしていただければと思います。

私からの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。

ただ今の説明についてコメントあるいは質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、この計画に基づきまして今年度も審議を進めていくとしていきたいというふうに考えます。

それでは、議事 (1) フタル酸ジブチル (DBP) の食品健康影響評価についてです。

まず、事務局からこれまでの経過についての説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、資料 2 をお手元に御準備いただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

まず、経緯でございますけれども、フタル酸エステル類につきましては、厚生労働省から、資料 2 の 1 ページ目でございます 6 物質についての評価の要請がなされているという状況でございます。

このうちフタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP)、この表でいきますと上から 3 つ目の物質でございますけれども、この DEHP につきましては、本専門調査会においても既に御審議をいただいております、食品安全委員会としても、本年 2 月に評価結果を通知しているという状況でございます。

また、残りの 5 物質につきましては、昨年度に食品安全委員会におきまして、食品安全確保総合調査を実施しております、既存の文献等の整理・分析を行っているというところでございます。調査結果につきましては、前回 3 月 21 日の第 22 回器具・容器包装専門調査会におきまして調査会社から報告をしていただいているという状況でございます。

前回の専門調査会では、調査結果を踏まえて残りの 5 物質について今後の評価の順番を御審議いただいているところでございますけれども、その結果、毒性学的データが比較的そろっており、あと毒性の観点から一番強いのではないかとというようなところで、まずフタル酸ジブチル (DBP) を評価し、その次にフタル酸ベンジルブチル (BBP)、フタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP)、フタル酸ジオクチル (DNOP) の順に評価を進めていくということとされておりました。

また、前回の専門調査会での審議の際に先生方から、フタル酸エステル 6 物質の毒性の特徴などを概観できるような表を作成いただけないかということで調査会社に対して御提案をいただいていたところでございますが、座長とも御相談した結果、事務局において

概要表を作成いたしまして、本日の資料 2 としてお示しをさせていただいているという状況でございます。

経緯については以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

本日は、DBP について御審議いただくことになっておりますが、事務局からただ今説明がありましたように、前回の 3 月の専門調査会の調査事業の報告の際に、先生方から 6 物質の毒性の特徴をまとめた表を作成していただきたいという指摘がありましたので、事務局に資料を作成していただいたということです。

まず、資料 2 について事務局から更に詳しく説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、説明差し上げます。

前回の調査会では、フタル酸エステルは、構造は類似しているものの、どのように毒性に差があるのか、DEHP では、げっ歯類に肝臓発がん性があるが、他のフタル酸エステルではどうかなどの比較ができる資料を宿題としていただきました。そこで、調査報告及び他の国際機関との評価書などから概要をまとめましたので、御紹介させていただきます。

まず、資料 2 の 1 ページ目ですが、こちらにつきましては、フタル酸エステルの 6 物質の名称ですとか物理化学的性質をエステル基の短いものから長いものの順に並べたものです。

次のページをお願いいたします。

見開きの形で資料を作成しておりますが、これはやはり一般的な情報なのですが、フタル酸エステルの主な使用用途、日本の使用用途ですとか、それから輸入品とかの関係もありますので、EU とか米国の評価書ではどんなふうにかかれていたかをまとめたものでございます。

上から紹介いたしますと、まず、一番エステル基の短い DBP なのですけれど、日本ではポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂などによく使われているということで、下から 3 行目ですが、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていたという状況でございます。

転じて、EU ですとか米国の状況を見ますと、EU、米国でも同様な状況なのですが、EU では、他の高分子量フタル酸エステルや他の可塑剤と組み合わせて、可塑剤、ゲル化助剤として使用するというを指摘しています。

また、米国では、主としてラテックス接着剤成分に用いられており、NTP のモノグラフによりますと、ポリ塩化ビニルの可塑剤としては使用されていないという 2000 年当時の情報が記載されてございました。

次の行の BBP ですが、こちらもやはりポリ塩化ビニル、酢酸ビニル樹脂などに使われておりまして、可塑剤としての用途として、床や壁用のタイルなどが挙がっています。

EU や米国でも同様の用途でございます。特に EU では、BBP の 70%以上がポリマーの可塑剤として使用されており、主にポリ塩化ビニル製床材（ビニタイル）に用いられて

いるというふうになっております。化粧品への使用は禁止されています。

次の DEHP につきまして、これは既に評価いただいたように、様々な用途のポリ塩化ビニルに使われている可塑剤でございます。

右のカラムの中ほどなのですが、EU では建物、建材、コーティングファブリック、それから医療用具、その他の多様な製品に見受けられるということで、医療用具に使われている用途がございます。

また米国では、DEHP はポリ塩化ビニル製医療機器に用いられる唯一のフタル酸エステルとなっています。

下のページに移りまして、DNOP、これは日本では化学商品としてのデータはございませんでした。

EU では、商業利用されていない可能性があるということになっておりまして、米国では、混合物の成分として使われているという可能性があるという状況でございます。

最後に、DINP と DIDP を両方一緒に紹介しますと、いずれもポリ塩化ビニル用の汎用性の可塑剤で、EU、米国でも同様に使われておりますが、EU では「DINP や DIDP は、DEHP のような汎用フタル酸エステルとして、長期的性能や耐久性を要する用途に互換性があり、DEHP のほとんどの代替品としての使用が見受けられる。」という記述がございました。

これが、使用・用途の状況でございます。

次のページをお願いいたします。

このページも見開きになってございますけれども、DEHP では、吸収率ですとか排泄物が酸化物であるかどうか、代謝の関係で種差があるかどうかということが問題になりましたので、ここで左端に親化合物と代謝物、次の列にヒトの 24 時間尿中モル分画排泄率というのですけれど、これは 1 モルのジエステルを飲んで何モルの代謝物が出てくるかという、そういう排泄比率を単回投与経口試験によって求めていますので、その結果を記載させていただきました。

右端にはラットの体内動態試験における尿中排泄率ですとか尿中代謝物比率を書かせていただきました。

まず、上の DBP から見ますと、ヒトではモノエステル体、モノブチル体が 84% 排泄されまして、合計で 90% 以上が回収されています。ラットでも 52% のフタル酸モノブチル (MBP) が出てまいりまして、ただ、この実験は 52% なのですが、一般的に、右側のカラムのように、ラット、ハムスターへの経口投与において、63~90% 以上が尿中排泄されているという状況です。

次に、BBP になります。BBP をヒトに投与しますと、フタル酸モノベンジル (MBzP) が 73% 排泄されてまいります。ところが、ラットになりますと、雌に投与した場合なのですが、尿中では MBzP が 7~12%、MBP が 29~34% ということで、モノブチル体のほうが多い状況になってございます。この場合の吸収率は、右のカラムのよう

に、一番低い用量で 58%が尿中排泄されているという状況でございます。

次に、DEHP になりますと、今度は尿中代謝物中の化合物の割合が変わってまいりまして、ヒトでは、まずモノエステル体である MEHP が 5.9%なのですが、大多数が酸化体である水酸化体の 5-OH 体ですとか 5oxo 体、5cx 体がでてまいります。一方、右側に移りまして、ラットでも同様に酸化代謝物がメインになっておりまして、吸収率は、一番右のカラムで、ヒトを含む霊長類、ラットともに約 50%という状況です。

DNOP につきましては、ページの中程ですけれど、一応商業利用はないようなのですが、ヒトの尿中からは代謝物とみられるものが検出されております。

次に、DINP になります。

こちらにつきましては、ヒトですと、合計で 39.6%回収ということで、これが吸収のせいなのか、排泄が遅いのか、これだけのデータだと分かりませんが、若干回収率が落ちてまいります。一方、ラットになりますと、これは尿中排泄物の中の代謝物の比率なので、こちらやはり酸化代謝物がメインになって出てまいります。吸収率につきましては、右側のカラムで、上から 3 行目ぐらいですが、大体 39~49%の投与放射活性が尿中に見られているという状況でございます。

次に、DIDP についてはヒトのデータがないのですが、代謝物はヒト尿中から観察されておりまして、主なものは、やはり酸化代謝物が出ております。中央のカラムですが、ラットに投与しますと、やはりメインのものはフタル酸モノイソデシル (MIDP) の酸化代謝物が出ております。

最後は参考です。

これらを比べてみますと、初めの DBP と BBP は、モノエステル体が酸化されずに出てきてまして、DEHP から酸化代謝物が出てきてまして、DINP とか DIDP になると、若干出てくる量が少なくなるような感じかと思えます。

次のページをお願いいたします。

次に、生殖/発生への影響でございます。DEHP では、生殖・発生毒性が問題になりましたので、NTP-CERHR モノグラフの結論から評価結果を抜き出してまいりました。

DBP と BBP と DEHP の部分までは生殖毒性につきまして、少なくとも「有害影響の明確な根拠」から「ある程度の根拠」、「限定的な根拠」がある状況でございます。また、特に DEHP は生殖毒性がほかの NOAEL に比べて 1 桁ぐらい低いような感じの数字が出ております。DNOP につきましては、あまり毒性らしいものがみられていない状況で、DINP と DIDP になりますと、「有害影響の明確な根拠」があるのは、むしろ発生毒性の方になっておりまして、生殖毒性につきましては、DNOP も含めまして「有害影響がない」という根拠の方が強くなっているという状況です。

有害影響の毒性評価の方はこのような感じで、下のページに移りまして、さらに NTP では、米国人の暴露量を推定しまして、それに対してこれらにどのような懸念がありそう

だというふうに判断しています。

次のページをお願いいたします。

そこで、生殖・発生毒性の中身はどのようなものか、6物質ごとに生殖/発生毒性のキースタディを並べました。

これは、影響が出た用量の低いほうから順に並べたもので、大体妊娠中から授乳期の曝露や1世代から多世代試験が主となっております。

まず、DBP につきましては、一番上の試験ですと、ラットの胎内曝露（GD15～21）に曝露していますと、最低用量 2 mg/kg 体重/日から雄胎児の生殖細胞発達が低下いたしまして、乳腺の変化が起きます。これは EFSA の TDI となっております。

次に、BBP につきましては、一番上の NOAEL は発生毒性に近いものなのですが、2 番目の試験は 2 世代試験で AGD の短縮が起こっておりまして、これも精巣毒性とか生殖毒性に類するものでございます。

DEHP について生殖・発生毒性があることは検討済みですが、この DEHP の上から 3 行目が食品安全委員会の TDI を設定した根拠になった Christiansen ら（2010）の試験で、AGD 短縮と生殖器官の重量減少がみられております。

続きまして、次のページの残りの 3 物質に移りますと、DNOP につきましては、3 試験あるのですが、高用量で影響がないとか、腹腔内投与で影響があるとか、そういう試験しかございませんでした。

DINP では、一番用量が低くて影響が出てくるものは、児動物の低体重で、発生毒性というふうに考えられるものなのですが、実は、この 2 番目の 2011 年の比較的新しい試験なのですが、LOAEL 250 で雄胎児のテストステロンレベルが下がったという、DEHP と同様な影響があるのではないかというような示唆がございました。

一方、DIDP では、ラット 2 世代試験がキースタディとしてされております。生殖毒性と言われているものですが、中程の [NTP 2003] の下の生殖（胎児の発生）、生殖（小児の発生）というあたりで、大体 NOAEL が 30～50 µg/kg 体重/日、LOAEL が 100～150 µg/kg 体重/日ぐらいで生存指標減少とか F2 の低体重が起こっておりまして、あまり生殖への影響というのは見えていません。

次のページをお願いいたします。

このように、生殖・発生毒性があるものと、強いものと弱いものがあるわけですが、そこで反復投与毒性はどのようなになっているか、各評価機関、国際機関等の既存評価書の記載に基づき並べました。

一番上は EFSA の TDI と根拠試験を並べております。EFSA では、DBP と BBP と DEHP は生殖毒性で TDI を採っております。DNOP は評価せず、DINP と DIDP はいずれもラットとイヌの肝臓影響又は腎臓影響で TDI を採っています。

ほかの評価機関でどうみているかといいますと、CPSC がレビューしているものと、DBP につきましては特に着目しているものはなく、BBP につきましてはラットの 2 年間

試験で腎臓影響が出ているというもの。また、オーストラリアの NICNAS ですと、やはりラットの 3 か月間試験で腎臓影響、脾臓影響、それから肝臓の影響が出ていると考えています。

申し遅れましたが、DBP については、NICNAS では、やはり肝臓及び腎臓の影響をみております。DEHP につきましても、肝臓及び腎臓影響があるのは検討いたしました。それから DNOP では、ラット 13 週間試験が 3 つ同じように載っているのですが、これはみな同じ試験で、肝臓に影響があるというものです。DINP につきましても、CPSC ではやはり肝臓影響をみており、そのほかに腎臓影響があるというものです。NICNAS、あるいはそのほかの評価機関でも、同じように腎臓影響、肝臓影響をみており、DIDP についても、大体同じような試験を採っている状況です。一般に、TDI になるような試験の影響について肝臓か腎臓で採っているという状況でございました。

次のページをお願いいたします。

次に、発がん性の関係を横に並べたものです。これも見開きで見ていただきたいのですが、左側に変異原性試験の *in vitro*、*in vivo*、それから発がん性試験、右に慢性毒性試験を並べました。

DBP では、変異原性試験からみると遺伝毒性はないというふうに大体判断されています。ただ、発がん性試験や慢性毒性試験についてはデータがない状況です。ちなみに、EPA ではクラス分類 D、データが見当たらないので分類できないとなっています。

次に BBP ですが、BBP も遺伝毒性はないというふうに評価機関で考えられています。BBP につきましても、IARC で評価されているなど幾つかの発がん性試験があり、単核細胞白血病ですとか脾臓細胞腺腫、それから 30~32 か月間の試験で膀胱癌が出ているのですが、結局、EPA/IRIS はクラス分類 C で、スロープファクターも出していない状況です。IARC でも「ヒトに対する発がん性について分類ができない」となっております。一方、2 年間試験で慢性毒性を見ると、腎臓重量の増加ですとか腎症というところが着目されています。

DEHP については、評価済みですので、割愛いたします。

次に、DNOP も、そもそもあまりデータがないのですが、15 か月間投与の試験があるようで、「肝臓結節がみられた」という一文がありました。

次に、DINP につきましても、変異原性試験では遺伝毒性物質はないというふうに判断されております。発がん性試験については幾つか試験が行われておりまして、上からマウスの試験、ラットの試験、ラットの試験、ラットの試験という形です。この中で、マウスでは、肝細胞新生物とか肝臓腺腫及びがんが出ており、F344 ラットでは単核細胞白血病が増加しております。その次のラットの試験では、単核細胞白血病のほかに肝細胞新生物とか尿細管細胞癌がみられているという状況です。そのほかに、商業生産されなかった DINP において肝細胞癌が出ておりまして、肝細胞癌につきましても、ペルオキシゾーム増殖作用があるという観点で判断されているようです。むしろ、右側にあるように、ラッ

トの 2 年間試験、主なものが Exxon の 1986 と Lington の 1997 というのがありますが、これに基づいて肝臓影響、腎臓影響が最も問題となっているエンドポイントというふうになっています。

最後に DIDP ですが、最近、ラット 2 年間試験、Cho et al. 2008、2010 というのが出まして、新生物はみられていないのですが、肝臓の海綿状変性がみられております。

次のページをお願いいたします。

以上、本概要表での LOAEL でみられた所見を中心として、左側のカラムなのですが、肝臓、腎臓、精巣、甲状腺、膵臓に、それから発がん性、生殖への影響、経母体暴露した雄の生殖系等の発生への影響、上記以外の発生毒性について、どのような影響がみられたか、例えば、DBP では、肝臓の重量が増加したとか、肝細胞の脂肪沈着の低下があるということを書いていきました。

その結果、肝臓、腎臓への影響については、いずれの化合物も持っているのですが、DINP、DIDPの方が大きくクローズアップされている状況です。

それから、発がん性については、DEHP の審議の際には重点的に検討いただきましたが、ほかのものについてはデータがなかったり、あまりよくわからないという状況でございます。

生殖への影響につきましては、DBP、BBP、DEHPの方が、記載が多いことからわかるように、やはりこちらの方が知見があるということです。精巣毒性があるというふうに言われているのですが、経母体暴露した雄への生殖系等の発生への影響の中で、精巣毒性などもみられている状況でございます。それから、上記以外の発生毒性としまして、高用量で胎児奇形などが起こるということがわかっています。

このように同じような毒性種類ではあるのですが、若干毒性の出方が違うというのがこの表です。

最後に、PPAR α の活性化に種差があるのではないかとということで 15 ページ目に試験をまとめました。

15 ページ目の上側では、*in vitro* 試験による PPAR α の活性化を化合物ごとに並べました。これはどちらかというと、ヒトとマウスで PPAR α の活性化が大きく違うということになります。

それから、下側では *in vivo* 試験で、ラットに投与して、パルミトイル CoA 活性を指標としましたペルオキシゾーム増殖性をプロットしたものです。これで見ますと、DBP とか BBP とか、直鎖状のものはあまり活性化、ペルオキシゾーム増殖が高くなく、DEHP や DINP、DIDP のような分岐があるものはペルオキシゾーム増殖が大きいという結果となっております。

最後に 16 ページになるのですが、これは最近の調査報告に記載のあった試験なのですが、雄 SD ラットにいろいろなフタル酸エステルを 500 mg/kg 体重/日、4 週間強制経口投与した試験で、精巣への影響を比較したものです。

まず、右のグラフなのですが、精巣相対重量は、DBP と DEHP で有意に減少していました。次に、精巣上体の精子数、これは DBP、DEHP、DNOP、DINP で減少しております。それから、精子運動率につきましては、6 種類のうち DINP 以外は全て精子運動率が減少している状況です。

そのほか、DBP と BBP と DINP では体重が有意に低値を示しまして、DNOP 以外では肝臓の相対重量が増加しております。

このように、精巣への影響も化合物によって強さがやや違うのかということがこの論文からみてとれるかと思えます。

以上が、フタル酸エステルはどのように毒性の強さとか、毒性の種類が違うかということを表のような形でまとめたものです。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。非常に膨大な資料を手際よくまとめられていると思えます。

資料 2 にありますように、この 6 種類の物質というのは、いずれも構造が類似してまして、側鎖の長さ、構造が少しずつ違うということです。

最初のページの右下にあります DEHP の構造がありますけれども、これは先般評価をいただいた物質です。今日これから議論していただきますのは、DBP という、上の段のやや中央ですか、それが、今日これから議論していただく物質ということになります。

この資料 2 の全てについてここで議論することはできないわけですが、これからの審議の参考にしていただくということで、その側鎖の長さ、構造の違いによって毒性にいろいろな違いが出てくる。特に生殖に対する影響というものが顕著なものではないかなというふうに思えます。あと肝臓や腎臓に対する影響というものもあると思えます。

それから、今日これから御議論いただくかと思うのですが、代謝としては、エステル結合が切れるということは共通していますけれども、その切れる速度ですとか種差、そういうものがどの程度あるのか、そういうことが一つの議論の中心ではないかなと思えます。それからあと PPAR α に対する活性化の種差などが一つの大きな議論ではないかと思えます。

先般御議論いただきました DEHP が、いろいろな意味で生産量も多いですし、あと毒性データもそろっているというところですので、そこで議論した内容というのがこれから、今日も含めて DBP の議論の中にも生きていくのではないかなというふうに思うところです。

これにつきましては、一種の参考資料としてこれから残りの物質を審議していく際に手元に置いて横に比較していただきながら、その当日の議論する物質についての特徴というのをつかんでいただければというふうに思うところです。

何か今ここで御質問あるいはコメントがあれば一つ二つつけますが、よろしいですか。

それでは、これは手元に参考として置いていただきまして、本日の審議、フタル酸ジブチルの評価書（案）の審議のほうに移っていきたいというふうに思えます。

評価書（案）も分量が多いので、項目ごとに区切って審議を進めていきたいと思ひます。

まず、事務局から、評価対象物質の概要と体内動態について説明をお願いいたします。

○栗原係長 では、資料 3 を御覧ください。

本日は、先生方に御確認いただいております評価対象物質の概要、体内動態、ヒトに対する暴露量の推定、及び国際機関等の評価の部分について評価書（案）の形でまとめていただいております。

分担について御紹介いたしますと、評価対象物質の概要については六鹿専門参考人に、体内動態につきましては横井専門委員及び小林専門委員に、ヒトの暴露量については吉永専門委員に、国際機関等の評価については広瀬専門委員に分担して確認いただいております。

それでは、資料 3 の 7 ページを御覧ください。

18 行目の 1. 名称・分子式・分子量・構造式ですけれども、これらについては、19 行目にありますとおり、国際化学物質安全性カード（ICSC）日本語版 2002 より抜粋してありまして、構造式は米国国立医学図書館有害物質データバンクより改変してあります。

23 行目に行きまして、2. 物理化学的特性ですけれども、こちらについては、次のページを御覧いただきまして、1 行目にありますとおり、先ほどの ICSC 日本語版 2002、EU のリスクアセスメントレポート 2004、通商産業省 1975 からまとめてあります。

特に毒性に関して重要な事項といたしまして、8 ページの上から 3 行目の水への溶解度 0.001 g/100 mL (25°C)、それからオクタノール/水分配係数として 4.72、生分解性として、濃縮性が無い又は低いということになってあります。

4 行目にまいりまして、3. 国内製造量・輸出入量ですけれども、13 行目の表Ⅱ-1 を御覧ください。こちらに DBP の国内生産量・輸入量・国内出荷量の 2008 年～2012 年の資料がまとめてあります。これを御覧いただきまして、一番右の 2012 年を御覧いただければと思うのですけれども、国内生産量 1,231 トン、輸入量 242 トン、国内出荷量が 1,453 トンとなっております。

また、7 行目に戻りまして、改正前の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）ですけれども、これに基づいて 2009 年度に第二種監視化学物質として届出された DBP の製造・輸入数量の合計数量は 1,733 トンでありまして、また、改正化審法に基づいて一般物質として届出された製造・輸入数量の合計数は 2010 年度は 1,000 トン未満、2011 年度は 1,000 トンとなっております。

17 行目に行きまして、4. 用途ですけれども、DBP はポリ塩化ビニル、ポリスチレン、アクリル系樹脂との間に良好な相溶性があります。これらプラスチックの可塑剤として用いられてありまして、そのほかラッカー、接着剤、レザー、印刷インキ、セロハン、染料、殺虫剤の製造、織物用潤滑剤としても用いられてあります。また、1999 年度には約 7 割が塗料、顔料、接着剤に使われていたという報告があります。

25 行目にまいりまして、5. 各国規制等ですけれども、(1) 食品用の器具・容器包装

に関する規制といたしまして、①国内規制についてですけれども、DBP については食品衛生法において、器具又は容器包装の規格又は基準は設定されておられませんので、これに基づく規制等は今のところありません。

次に、31 行目から 9 ページに続く米国に関してですけれども、連邦規則集第 21 巻における間接食品添加物として、接着剤及びコーティングの成分、水性・脂肪性食品用の紙及び板紙の成分、セロファンへの使用、架橋ポリエステルへの使用、ゴム製品への使用が、一部条件付きではありますが、認められております。

また、消費者製品安全性改善法 2008、CPSIA2008 ですけれども、これに基づくフタル酸エステル類規制によって、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子ども用ケア用品に、DEHP、DBP、BBP、DINP、DIDP 又は DNOP がいずれも 0.1%を超えて含まれてはならないとされております。

13 行目にまいりまして、欧州連合 (EU) ですけれども、委員会規則において、食品接触用途のプラスチック材料又は製品について、以下の条件で DBP の使用を認めております。

その他、国内水質基準としては 0.2 mg/L の暫定値が設定されております。

次に 36 行目の体内動態に移ります。

まず、(1) 吸収ですけれども、ラット及びハムスターに ^{14}C -DBP を 0.06~2.3 g/kg 体重を単回経口投与した試験では、消化管から容易に吸収されまして、投与量の 63~90%以上が 48 時間以内に尿中に排出されております。

次に、10 ページにまいります。

2 行目からですが、ヒトにおいても DBP は消化管から吸収されまして、芳香環水素を重水素で置換した D_4 -DBP を健常男性 1 名に単回投与したところ、投与後 48 時間までに、投与量の 92.5%が尿中排泄されております。

4 行目の後ろのほうですが、1 群 8 名の健常人に、同じように ^{13}C -DBP を単回投与したもので、投与後 24 時間に尿中代謝物である MBP が、投与量の 64 及び 73%で排出されております。

経皮吸収については、 ^{14}C -DBP をラットの剃毛した皮膚に塗布した試験で、試験期間内 7 日間で尿中に 60%が、糞中には 12%が排泄されております。

15 行目にまいりまして、(2) 分布、①全身への分布、蓄積性ですが、雄の Wistar ラットに、0.27 又は 2.31 g/kg 体重の ^{14}C -DBP を単回経口投与した試験ですが、組織・臓器 (血液、脾臓、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、肺、精巣) への分布は両投与群で類似しておりまして、投与 4 時間後の放射活性は、低用量群の腎臓で最も高く、脳で最も低かったという報告があります。高用量では、投与後 24 時間までに、放射活性の 0.4%が血中に検出されまして、48 時間後では両投与群とも血中及び組織中に痕跡量しか検出されず、残存はほとんど認められなかったとしております。

24 行目以降のラットの試験ですけれども、同じように ^{14}C -DBP をラットに単回経口投

与した試験ですけれども、こちららも脳、心臓、肺、脾臓、睾丸、前立腺及び胸腺に放射活性の残存はみられなかったということで、検出された放射活性は、肝臓から血液中で 0.06、0.02、0.3、0.7、1.53、0.01、0.02 という値になっておりまして、著者らはこの結果から、組織特異的な残存はないと結論づけております。

31 行目にまいりまして、雄の Wistar ラットに 4、8 及び 12 時間にわたって DBP を混餌投与した試験ですけれども、4 週間投与のうち、4 匹には ^{14}C -DBP を継続して投与しまして、残りの 4 匹と 8、12 週間投与群に関しては、試験終了前の 24 時間まで非標識 DBP を投与いたしまして、最終の 24 時間だけ ^{14}C -DBP を投与しています。これに関して、投与終了後、器官・組織、こちらにあります組織について摘出したものに関して放射活性を確認いたしますと、4 週間投与群では、脾臓、腎臓、脂肪及び精巣における放射活性は、それぞれ同等のレベルであったということでもあります。

11 ページにまいりまして、5 行目になりますけれども、結論としては、著者らは、これらは最終 24 時間の DBP 摂取によるもので、いずれの組織にも実質的な蓄積は認められないと結論づけております。

8 行目から 16 行目のものですが、こちらは、1 名の健常男性における検討ですが、単回経口投与したところ、投与後 24 時間以内に、投与量の 92.24% が排泄されて、いずれの時点でも MBP 及びフタル酸モノ (3-ヒドロキシブチル) が検出されています。また、投与後 130 分からフタル酸モノ (3-カルボキシプロピル) (MCPP) がわずかに検出されております。

17 行目に移りまして、Tomita らが行った試験で、食品に関する検出の試験を行っております。

22 行目から 24 行目ですが、こちらは精液中にも DBP が確認されているということで、インドの不妊傾向の男性と不妊症でない男性に関してのデータがあります。

25・26 行目は、デンマーク及びフィンランドのコホートで、全母乳検体に MBP が検出されたということでもあります。

27 行目から 31 行目に関しては、日本人の母乳で 11 検体の全てから MBP が検出されているということでもあります。

33 行目に行きまして、③胎盤通過になります。

妊娠 SD ラットに ^{14}C -DBP を妊娠 14 日目に単回経口投与した胎盤通過試験が行われておりまして、こちらに関しては、胚組織の放射活性は、投与放射活性の 0.12~0.15% 未満であり、また、胎盤中及び胚中の放射活性は母体血漿中の 1/3 以下であったということでもあります。放射活性の蓄積は母体組織、胚組織ともに認められなかったということでもあります。

次のページ 12 ページにまいりまして 3 行目ですけれども、こちららも妊娠 SD ラットに GD12 から 19 にかけて DBP を反復強制経口投与した試験ですけれども、最終投与から 0.25~48 時間の血漿、胎盤、羊水中の分布が調べられております。

結論ですけれども、12 行目に行っていただきまして、母体及び胎児の体内に MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の蓄積性はみられず、羊水中の MBP-グルクロン酸抱合体以外のすべての代謝物は、24 時間後には検出できない濃度まで低下していきまして、羊水中には、MBP-グルクロン酸抱合体が母体血漿中濃度と同程度かそれ以上の濃度で存在したということになっております。

17 行目から 26 行目は、妊娠 CD ラットで、GD12 から 19 にかけて DBP を混餌投与した試験です。

18 行目ですけれども、投与終了後 4 又は 24 時間の MBP 及び MBP-グルクロン酸抱合体の分布が調べられておりまして、いずれの血漿中濃度も母体、胎児ともに高用量投与群の方が高く、用量の 5 倍の差異に対して、MBP 濃度の差異が 8~100 倍高いということ、MBP の血漿における動態が非線形であるとする Clewell らの仮説に合致すると述べております。

28 行目にまいりまして、(3) 代謝ですけれども、ラットへの DBP の経口投与試験では、尿中に MBP とともに、MBP のグルクロン酸抱合体、MBP の種々の ω 及び ω -1-酸化生成物、それから少量の遊離フタル酸が検出されていることから、EU は、次のページにあるような代謝スキームを推定しております。

13 ページの 5 行目ですが、①モノエステル体の加水分解及び酸化といたしまして、ラットに ^{14}C -DBP を単回経口投与した試験では、48 時間後に、尿中には MBP が 88%、3 OH-MBP が 8%、それからフタル酸モノ (4-ヒドロキシブチル) が 2%、フタル酸が 2% の割合で検出されております。

10 行目から 15 行目ですけれども、これは牛の試験で、牛の第一胃内に DBP を投与したところ、胆汁、血漿、尿及び糞中に主として MBP のほか、その水酸化体、フタル酸モノエチル、MBP-グルクロン酸抱合体がみられております。

16 行目からは、ヒトにおける試験ですけれども、男性健常者 1 名に単回経口投与した試験では、投与後 24 時間で投与量のほとんどが尿中排泄されまして、次のページに行っていただきまして、内訳が、MBP が 84%、3 OH-MBP が 7%弱、その他の酸化代謝物がそれぞれ 1%未満ということになっております。

また、3 行目以降ですけれども、 ^{13}C -DBP を単回経口投与した試験ですが、このヒトに経口投与した試験でも、投与量の 64~73%の MBP が排出されております。

8 行目から 29 行目は参考として *in vitro* の試験をまとめております。

9 行目にラット肝ミクロソーム画分で非常に速い加水分解が確認されているということ、肝ミクロソーム画分のフタル酸ジエステル加水分解酵素の活性には種差がありまして、活性はヒヒ>ラット>フェレットの順であったということです。また、12 行目にありますとおり、ヒト肝臓ミクロソーム画分でも同じように加水分解が確認されておりまして、15 行目、16 行目では、ラット腎ホモジネートでも同じように確認されております。

17 行目から 19 行目は、ラット、ヒヒ、フェレット及びハムスターの小腸粘膜細胞ホモ

ジネート、ヒトの小腸ホモジネートでも確認されているということです。

22 行目になりますけれども、ラットの反転小腸を用いた *in vitro* 試験では、腸粘膜を通過した DBP のうち、未変化の DBP はわずかに 4.5% で、95.5% は漿膜灌流液に達する前の粘膜上皮中で MBP へ加水分解されているということです。

31 行目の②グルクロン酸抱合ですけれども、フタル酸モノエステル類のフタル酸残基は、グルクロン酸抱合を受けます。

35 行目で、オーストラリアの NICNAS の評価書ですけれども、これによると、GD19 の SD ラットへ MBP を静脈内投与したところ、MBP は 5 分以内にグルクロン酸抱合体に代謝されて、MBP と MBP-グルクロン酸抱合体は、24 時間以内に母体と胎児の血漿から消失したと報告されています。

39 行目から次のページにかけてですけれども、MBP とそのグルクロン酸抱合体の排泄活性は種差がありまして、非抱合体に対する MBP のグルクロン酸抱合体の比は、ラットを 1 とした場合、モルモットで 1.5、ハムスターで 2.3 となっております。

7 行目のヒトになりますけれども、ヒトでは、米国国民健康栄養調査における尿サンプルにおいて β-グルクロニダーゼ処理の有無によって、総 MBP と非抱合体の MBP を区別して分析しております。そのところ、283 検体から総 MBP が検出されております。

13 行目の③ブタノールの代謝ですけれども、ブタノールはアルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素により、容易に酪酸に酸化されまして、酪酸は酸化的経路による代謝によって、中間的代謝経路におけるアチセル-CoA に変換され、毒性学的な重要性を伴わないとしております。

20 行目の (4) 排泄ですけれども、①尿中排泄では、ラット、ハムスターにおいて、最大 90% 以上が 24~48 時間以内に尿中に排泄されるということです。

26 行目からですが、ヒトにおいては、¹³C-DBP を単回経口投与すると、投与後 24 時間の尿中に投与量の平均 64~73% 排泄されるとなっております。

次の 28 行目からもヒトに関してですけれども、健常男性 1 名に単回経口投与すると、投与後 24 時間までに 92.2% が尿中排泄されております。

35 行目にまいりまして、②胆汁中排泄ですけれども、胆管カニューレが挿入された雄ラットに、¹⁴C-DBP を単回経口投与すると、投与後 6 時間にわたって採取された胆汁中に、投与量の 4.5% が回収されております。また、ラットの同じような試験でも、40 行目になりますけれども、胆汁への排泄量は投与量に対し、次のページに行ってくださいまして、1 日目は 2 匹のラットでそれぞれ 27.6 及び 52.8%、2 日目で 4.5 及び 3.8、3 日目の合計で 32.2 及び 56.7% であったということです。

5 行目ですが、こちらは (5) 生理学的薬物動態学モデルというものが Keys らによって開発されております。

これらの結果を 14 行目の (6) 体内動態のまとめとしてまとめております。

なお、御参考までに、DEHP の評価の際に、毒性試験をどのような考え方で整理した

か、検討したかという結果をまとめたものを参考資料 2 としてお示ししておりますので、御審議の際に適宜御覧いただければと思っております。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。非常に細かく、かつ要領よく説明していただきました。

もう一度元へ戻りまして、7 ページからですか。最初に、評価対象物質の概要というところがありますけれども、この点につきまして、本日、参考人として来ていらっしゃる六鹿先生のほうから何かコメント等ございましたらいただければと思うのですが、ほかの点も含めてでも結構です。

○六鹿専門参考人 特に記載している内容で問題ないと思います。

○能美座長 よろしいですか、わかりました。

そうしますと、最初に概要がありまして、その後各国の規制、それから安全性に係る知見の概要、9 ページというところで体内動態に入ってくるわけです。ここについて横井先生、体内動態の御専門かと思うのですが、いかがですか。先ほどの 13 ページですか、代謝のスキームがございまして、モノエステル体になるというところが主要な経路かなと思うのですが、これを含めて。

○横井専門委員 前回の DEHP よりも非常に論文が多くてわかりやすいと思うのですが、組織蓄積性が非常に低いということと、それから加水分解反応が非常に速やかに進行するということが多くの論文でわかります。

この最初の代謝物の MBP ですね、これはほとんどが、8~9 割がグルクロン酸抱合でいってしまうと、右のほうですね。その後、下の方にいろいろな ω と ω -1-酸化の代謝が数%から 10%を超えない範囲でいくというようなところが見えてきます。これも大きな種差は多分ないであろうということが論文から推察されますので、グルクロン酸抱合体としてかなりの部分が尿中へ速やかに排泄されるということにおいては、種差があまりないということによりかと思われまます。

そうすると、我々の興味としては——興味と言っは何なのですかけれども、どの酵素かということは詳しく検討した論文はありません。どの加水分解酵素がやっているか、またはグルクロン酸抱合に関しては、どのグルクロン酸抱合酵素によっているかということの詳しい検討はなされていません。そこまで必要ないといえれば必要ないかもしれないのですけれども。

そうしますと、あと残るのは個人差だと思うのですが、あまりヒトでの論文が少ないので類推になってしまうのですが、加水分解酵素活性もグルクロン酸抱合活性も、個体差はヒトでは比較的ありますので、種差よりも個体差といいますか個人差ですね、というのも結構あるのではないかというのが推察されますけれども、これについての詳しいデータはないのが現状かと思われまます。

○能美座長 ありがとうございます。

個人差というのは、いわゆる遺伝的な多型みたいなものを反映してというふうなことで
すか。

○横井専門委員 グルクロン酸抱合酵素は非常に多型がたくさんありまして、そういうこ
とも知られておりますし、それから、加水分解酵素もメジャーなものはエステラーゼだと
思うのですけれども、エステラーゼに関してもいろいろな遺伝子多型も知られております
ので、個体差というのは、かなりヒトではあると考えられております。

○能美座長 そうすると、前に DEHP のときには種差、動物とヒトとの違いというよう
なことが一つの課題になったわけですが、今回の場合には、むしろ、それよりもヒ
トの中での差の方がというふうなことですか。

○横井専門委員 前は、DEHP の時は種差もそれほど明確にわかるような論文はなかつ
たのですけれども、今回は論文がたくさんありまして、比較的速やかな代謝と、それから
尿中への速やかな排泄というのが実験動物でもヒトでもあるのではないかとということがわ
かってきたと判断できると思います。

○能美座長 何か、今の横井先生からの御説明について、那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 ちょっとこれはまだ論文になっていない話で、今投稿中の論文のことで、
こういうところで発言するのはあまり適切ではないかもしれませんが、実は最近私た
ちがやった研究で、DEHP ですね、DBP はまだやっていないのですが、今の横井先生のお
っしゃられたように、個体差というのは非常に *in vitro* の活性を測定しても大きくて、
今まで種差をずっと気にしていたのですけれども、DEHP に対して個体差が非常に大きい
ということがわかりました。多分、こちらは個体差のほうはこれから注目していかなけれ
ばいけないのだと思います。

○能美座長 ありがとうございます。それは主にエステラーゼ、それとも抱合酵素ですか。

○那須専門委員 抱合酵素もありますし、リパーゼもそうです。

○能美座長 両方ですか。

○那須専門委員 はい、両方あります。特に抱合酵素は、今、横井先生がおっしゃられま
したように、多型とかいろいろありますので、やはりもうちょっと報告が出てきてほしい
なというふうに思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかに。小林先生、何かありますか。

○小林専門委員 横井先生の御意見と同じなのですが、1 つ追加することとして、
加水分解にリパーゼがもし関与してくるのであれば、妊娠期にリパーゼの活性が上がると
いうようなものもあるようなので、それが果たしてここに関与するリパーゼかどうかとい
うことは別として、母体への暴露というのは、この化合物では大事になってくると思う
ので、その点も考慮する必要があるかなという点は気になりました。

○能美座長 ありがとうございます。

特に今回は議論の対象ではありませんけど、毒性としてはそういう生殖に対する影響と

いうのは非常に大きいと思います。ですから、今の横井先生、那須先生からの個体差の問題ですとか、妊娠期にそういう活性がどういうふうになっているかというのは、そういうのは変動といいますか、リスクを考えていく上で非常に重要なファクターではないかなと思います。

あとは何かございますか。よろしいですか。

では、もう少し先のほうへ進めさせていただきたいと思います。

評価書（案）の続きの部分、今度は暴露量について事務局の方からまた御説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、ヒトの暴露量の推定について御説明差し上げます。

評価書の 16 ページから御覧ください。

若干似たような知見が多いので、かいつまんで説明させていただきます。

暴露量の推定に、環境媒体のジエステル体分析値からの推計と、モノエステル体などの代謝物の尿中排泄からの摂取量推計の 2 つのアプローチがありますので、それぞれ推定しています。

17 ページ目をお願いいたします。

まず、1. 環境媒体からの暴露といたしまして、(1) 空気なのですけれども、まず、4 行目の①大気。大気中のデータは 2000 年度のデータしかなくて、その時の全国 20 地点の調査では、7 行目、平均値が $0.022 \mu\text{g}/\text{m}^3$ でございました。

次に 10 行目、②室内空気・戸外の空気でございます。

東京都による 2000 年度の調査がなされておりまして、住宅ですとかオフィスビルなどが夏期と冬期で調査されております。

それによりまして、15 行目なのですが、DBP は室内空気中に、全ての測定で検出され、DBP 濃度の中央値は、住宅については夏期で $0.883 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、冬期で $0.213 \mu\text{g}/\text{m}^3$ でした。この差につきましては、18 行目で、DBP 濃度は住宅においては冬期に比べ夏期が有意に高かったという記載がございます。

次に、20 行目ですが、外気中については、夏期は全測定点、冬期は 5 地点で検出され、DBP 濃度の中央値は、夏期では $0.0798 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、冬期では $0.030 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満でした。冬期に比べ夏期の濃度が有意に高くなりました。

また、外気と比べると、夏期、冬期ともに室内空気の方が有意に DBP 濃度が高かったという結果です。

また、Otake ら (2004)、それから環境省 (2002) によっても同じように調査されています。

次に 33 行目になりますが、より最近の調査なのですが、2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌で室内気質中のシックハウス症候群との関連についての調査が行われています。こちらにつきましては、40 件の室内空気試料から検出されまして、検出濃度の中央値は、 $0.200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ でした。

39 行目になりますが、より最近の調査は、神野が 2010 年に報告しています。2009 年の関東近郊の一般家庭 24 軒についての調査で、室内空気を粒子状物質とガス状物質とに分別して測定しています。

次のページをお願いいたします。

その結果、DBP の検出濃度は、ガス状物質で中央値が $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は $0.61 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、粒子状物質で中央値が $0.31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値が $0.99 \mu\text{g}/\text{m}^3$ でした。

次に、7 行目の (2) 飲料水につきましては、全国の水道事業者や水道用水供給事業者が 2006 年度～2011 年度に実施した要検討項目の水質検査結果が集計されています。先ほど説明しましたように、DBP は水道設置基準の要検討項目の一つです。

この検出結果を表の IV-1 に示します。まず最高値ですが、原水における最高値は $0.01 \text{mg}/\text{mL}$ でした、これは 2010 年度のデータです。それから浄水における最高値は $0.03 \text{mg}/\text{L}$ でした、これは 2008 年度のデータです。この $0.03 \text{mg}/\text{L}$ を除きまして、要検討項目の目標値の 10% を超過する地点はなかった状況でございます。

この 5 年間の検出率は、原水で 7% 以下、浄水で 5% 以下でした。

次に、最近注目されておりますが、(3) ハウスダストの測定がされております。

20 行目なのですが、これも先ほどの室内空気の調査と同時に行われた調査なのですが、2006 年 10 月から 2007 年 1 月にかけて札幌の調査でハウスダストの調査が行われております。

ハウスダストは床の全面と棚の上部から採取されておりました、試料の 97.6% から検出されました。検出濃度の中央値は棚試料、床試料それぞれで $0.0223 \mu\text{g}/\text{mg}$ 及び $0.0198 \mu\text{g}/\text{mg}$ でした。

また、神野ら (2010) も同様に、2009 年度にハウスダストを調査しておりました、これは床と棚を区別せずに調査を行っております。この結果は 29 行目になりますが、ハウスダストから検出された DBP 濃度は、平均 $0.023 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、中央値は $0.014 \mu\text{g}/\text{mg}$ 、範囲は $0.0041 \sim 0.12 \mu\text{g}/\text{mg}$ でした。

以上が空気ですとかハウスダスト、飲料水のデータでした。

次のページからは (4) 食物のデータを御紹介します。

①食品中からの DBP の検出実態です。

食品中からの DBP の検出実態に関しましては、主に加工食品、包装食品、乳幼児用食品について調査が行われております。

まず 6 行目ですが、外海 (2001) は、2000 年 11 月から 2001 年に購入した市販食品 171 検体について分析を行っております。この DBP の結果を表 IV-2 に示します。

この表の示すように、検出検体はそれほど多くはございません。ただ、DBP が比較的高い濃度で検出されましたのは、植物油で不検出から $2,400 \mu\text{g}/\text{kg}$ 及びワインで $\text{trace} \sim 659 \mu\text{g}/\text{kg}$ でした。汚染源は特定されておられません。

また、11 行目ですが、この調査とほぼ同時期に、環境省 (2001) による調査が行われ

ております。これも同じように表IV-2 に続けて示させていただきます。この結果、ほとんどやはり不検出でして、インスタント食品中の 16 検体中 5 検体から検出されるのみでした。なお、最大検出濃度は 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ です。

そのほかに、18 行目から乳児用の食品に関してまとめています。これらの調査では、粉ミルクですとか離乳食なども調査されています。外海（2001）の調査では、粉ミルク（調製粉乳）から、製品中濃度として 13~248 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲で DBP が検出されまして、これに基づいて、乳児の DBP 摂取量を推定しております。これは、21 行目に示しておりますが、外海らは DBP 摂取量を 0.33~7.12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲と推定しております。そのほか、環境省（2001）の調査では、調整済みの粉ミルクから DBP が 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で検出されておりました。

25 行目ですが、市販の離乳食につきましても若干検出されています。環境省（2001）の調査では、検出されていません。

次に、食事の調査に移ります。20 ページ目を御覧ください。

②食事調査としましては、2001 年に陰膳方式による病院給食及び家庭内の食事におけるフタル酸エステル類の実態調査が実施されています。まず、外海（2002）及び Tsumura ら（2003）の調査は、病院給食の調査です。

21 ページ目をお願いいたします。この調査では、2001 年における 3 病院の 1 週間分の病院給食各 21 食（21 検体）が分析されました。分析機関が 3 分析機関にわたっていますので、検出下限値が異なるのですが、それぞれ 21 検体中 15 検体、21 検体中 3 検体、21 検体中 2 検体から DBP が検出されております。著者らは、この結果に基づき 3 病院全体での一日平均摂取量を 8.9~15.0 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推定しております。これは統計上、計算上の関係で数字に幅が出ております。

7 行目なのですが、また、同時期に、環境省により全国 9 地域各 3 世帯を対象に 2001 年 8 月~9 月における、家庭内の連続 3 日間の陰膳調査が行われております。1 日分の食事を 1 検体としまして、計 81 検体を分析したところ、21 検体から DBP が検出されまして、検出濃度は 68 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、検出検体の平均検出濃度は 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でした。この結果につきましましては、表IV-3 に示させていただきました。

また、15 行目なのですが、例えば持ち帰りのファーストフードですとかレストランとかの食事なのですが、外食等についても調査されておまして、この詳細な結果は表IV-4 に示しましたが、あまり検出率は多くない傾向です。

22 ページ目に移りまして、（5）その他です。

空気、飲料水、食品以外に、その他どのような暴露経路が想定されるか、まず、①医療暴露なのですが、DEHP では、PVC 製の医療機器に使用されていると、可塑剤として用いられた DEHP が溶出するということが知られておまして、過去に問題になりましたが、BBP ではそのような実態は不明です。

次に 9 行目、②玩具からの暴露でして、乳幼児に特有な暴露経路の一つに、フタル酸

エステル類を含有するおもちゃ等の **Mouthing**（乳幼児のおしゃぶり行為）などによる経口暴露が指摘されております。

これにつきましては、我が国では 2010 年に検討しております、DINP を用いたモデル実験により推定されているものなのですが、この検討を踏まえまして、19 行目なのですが、乳幼児用のおもちゃの可塑化された材料からなる部分は、DBP、DEHP 及び BBP を 0.1% を超えて含有してはならないとした規制をしいています。この規制以降、乳幼児がおもちゃを **Mouthing** することによる BBP の暴露は低減していると予想されますけれども、おもちゃ以外の製品によるものは継続しております、実態はやはり不明です。

次に、28 行目、③化粧品、パーソナルケア用品を由来とする暴露が考えられます。

我が国におきましては、化粧品やパーソナルケア用品の DBP 含有量の規模な調査データは見当たらなかったため、この経路による暴露実態は明らかでないのですが、諸外国の状況を御紹介しますと、23 ページ目になりますが、韓国では 2004 年に調査がされていまして、主に香水やマニキュア液から検出されております。著者らは、この検出実態から使用女性の暴露量を計算しております、女性使用者が皮膚暴露又は経気道暴露すると仮定した場合、暴露量の中央値は 0.103 又は 22.917 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となると推定しております。

7 行目からですが、なお、米国では、尿中代謝物から推定すると、出産年齢の女性の一部は、他の年齢層の女性や男性より高い DBP に暴露されていたことが知られておりまして、NTP は、この理由は明らかではないが、DBP を含むパーソナルケア製品、香水ですとかマニキュアとかですが、その使用に関係している可能性が示唆されているとしております。

以上が環境媒体からの暴露でして、この結果に基づいて、20 行目からの (6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定が行われており、結果を 24 ページの表 IV-5 にまとめています。

CERI・NITE の化学物質の初期リスク評価（2005）における推定ですが、食品経路、飲料水経路、室内空気経路を用いまして、経口経路では 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、吸入経路は 0.96 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、合計しまして 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というふうに推定しています。また、神野（2010）もこの報告に倣いまして、神野が行った室内空気ですとか、それからハウスダストを用いた調査結果を適用しまして得られた結果が、ハウスダストからの吸入量は 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、室内空気からは 0.48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というところで、合計約 4.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっています。

ただ、1 ページ戻っていただきまして、23 ページ目の 29 行目なのですが、本推定摂取量は、媒体中濃度データの最大又は 95% タイル値を摂取すると仮定しているもので、確率的にはまずあり得ない最大見積もりと考えられるものです。

また、24 ページに戻っていただきまして、経気道暴露と経口暴露で合計している点に留意しなくてはならないという点がございます。

次に、10 行目からなのですが、バイオモニタリングデータを利用した推定を載せております。

まず 15 行目、(1) DBP の尿中代謝物濃度から一日摂取量の換算なのですが、ヒトの尿中濃度から換算するための換算式が [1] が提案されています。

この式を用いまして、25 ページ目、20 行目の (2) DBP の尿中代謝物濃度実態を用いて日本人の一日推定摂取量が報告されています。

この結果の内容については、ここに文章で書いてあるのですが、表IV-6 として 27 ページ目にまとめてございますので、そちらを御覧ください。

まず、表IV-6 の題名が「DEHP」になっておりますけれども、「DBP」の誤りです。失礼いたしました。

Itoh らが 2005 年に報告した結果では、35 名の成人のスポット尿中代謝物の MBP を測っておりまして、中央値は 43 $\mu\text{g/gCr}$ 、これから推定しますと、推定摂取量は、中央値のところでは 1.30 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、それから、次の下の行に移りまして、牧野らが 2007 年、健常な 36 名の成人から得られたデータでは、尿中の MBP 濃度は、中央値が 58.7 $\mu\text{g/gCr}$ 、推定摂取量が 1.50 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日。続いて、下の行に移りまして、牧野らが 2008 年に、左から言うと上から 3 行目なのですが、健常な成人 12 名から得た結果は、中央値が 35.9 $\mu\text{g/gCr}$ 、推定摂取量は 1.39 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、さらに最後の行なのですが、周産期の女性から得られたデータですと、中央値が 44.9 $\mu\text{g/gCr}$ 、中央値が 1.22 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という結果が得られております。

それで、26 ページに戻っていただきたいのですが、2 行目以下なのですが、これらの結果については、上記の摂取量の推定について、この式 [1] が用いられて、換算率を求めるのに重要な係数であります MBP の F_{UE} として、4 行目の「0.69」という値が採用されています。

ところが、6 行目で、最近になりまして、Koch らにより 2012 年に新たに DBP の F_{UE} に「0.84」というものが提示されておりまして、それを用いますと、例えば、Itoh らが算出した値である 0.22~4.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という範囲も、0.18~3.70 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という程度でほとんど変わりがないことがわかりました。

そのほか、10 行目にもありますように、上記以外にも日本人の尿中 MBP 濃度の報告がありまして、11 行目から、Suzuki らの 2005 年~2008 年に採取した 149 名の妊婦のスポット尿の調査では、尿中濃度の幾何平均値は 51.6 $\mu\text{g/gCr}$ 。

それから 14 行目、これは不妊相談に訪れました 137 名の女性のデータなのですが、子宮内膜症ステージ 0 と I と診断された 80 名、ステージ II~IV と診断された 57 名につきまして、尿中の MBP 濃度は、それぞれ中央値で 43.3 及び 63.1 $\mu\text{g/gCr}$ で、先ほど御紹介しました表IV-6 のデータとそれほど変わらないデータが報告されております。

まとめますと、23 行目、以上のようにこれまで測定された尿中 MBP 濃度は、報告によってあまり大きな平均値、中央値の違いはなく、これらから推定される DBP 摂取量も、

表IV-6 でいいますと、大体 1.22~1.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲に入っておりますが、Itoh 牧野らの報告で推定された摂取量と大きな差はないと考えられました。

以上の結果をまとめましたものが、28 ページ目のまとめでございます。

暴露状況については以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

暴露状況について非常に詳しい説明があったわけですが、最初が、17 ページから始まって、空気から、その次の 18 ページが飲料水、ハウスダスト、19 ページが食物ですね。その他として、22 ページからは医療暴露、玩具からの暴露、化粧品、パーソナルケア製品、暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定、バイオモニタリングデータというふうな形で続いておるわけです。

吉永先生、何かコメントとございますか、全体的に概括されて何か感想なりコメントをお願いできればと思いますが。

○吉永専門委員 非常にコンパクトにまとめていただいているので、わかりやすいのではないかと思います。御説明にあったように、フタル酸エステルの暴露の評価に関しては、ジエステル体のほうから評価する方法と、それからヒトの尿中に出てくる代謝産物から評価する方法がありまして、ただ、フタル酸エステルがもともと非常に日常生活の中で大変使われているために、ジエステル体のほうをきちんと測定することがなかなか難しく、例えば、食べ物の中の表とかを拝見すると、ND とか結構多いのですけれども、結局これは量が少ないというよりは、恐らく測定のところでのコンタミネーションで検出下限が上がってしまっていることなのでしょうし、検出されているものに関しても、果たして本当にこれは汚染の影響を受けていないものかどうかというのはなかなか一概には判断がしづらいと思いますので、フタル酸エステル全般的な傾向としてジエステル体のほうから暴露評価をするのはかなり慎重に考えなければいけないケースがあるのではないかと思います。

その一方で、尿中のモノエステル体から推計する方法に関しては、先ほどの代謝のところでもあったように、尿中にかなりの割合の量が出てくることは明白ですから、しかも、モノエステル体のほうは、測定のところでの汚染みたいなことはほとんど考えなくていいので、どちらかというところ、こちらのほうが扱い易いデータになるかなという印象がございます。

ですので、先ほどもちょっと御注意があったみたいに、例えば、ジエステル体のほうから推計している表IV-5 ですか、これは 2 つの意味で注意が必要で、1 つは、今申したように、ジエステル体の測定値自体がやや慎重に評価したほうがいい場合があることと、それともう一つ、これはあくまでも CER1 とかがやったりリスク評価での仮定の数値なので、非常に高い、最高検出みたいなものをベースにしているもので、これは本当に確率的にはほぼあり得ないような、つまり最大、最大、最大という感じになっていきますので、その 2 つの意味で、このデータは少し注意して、そのことは念頭に置いて見たほうがいいのか

ないかと思えます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。確かに表IV-5 を見ますと、体重当たりの暴露量というところで 4.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というふうな推定がありますけれども、横長の表IV-6 ですか、そちらのほうですと、推定摂取量としては中央値 1.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日などというように形で、確かに、ただ数値だけ眺めますと 3~4 倍違うのかなというふうに思うのですが、今、吉永先生おっしゃられたような観点からすると、そういうことも一つのファクターとして高い値が出ているのかなというふうに思っております。

あと食品などですと、結構測定値にばらつきといいますか、その製品ごとにこういうものなのかもしれませんけれども、インスタント食品などで不検出のものもあれば検出されるものもあるとか、あと表IV-2 とかを見てみますと、いろいろな値のばらつきというもの、高いものから低いものまで出ているようにも思うのですが、やはり、これもジエステル体を測っているということなのではないでしょうか。表IV-2、市販食品の DBP 検出実態ということで、これは DBP そのものを測っているということですか。

○今井評価専門官 はい、これはフタル酸ジブチルを測定しています。

○能美座長 やはりそういう検出に伴うコンタミネーションですとかそういうふうなものも入ってくるかもしれないということですか。

○今井評価専門官 そういう話は文献などではよく記載されております。バックグラウンドが高くて、それが本当にその「もの」から出てくるものかわからないというような話は伺っております。

○能美座長 あと、先ほど代謝のところ、妊娠期の女性のエステラーゼですとか抱合酵素の活性ということだったのですが、これは比較のおもちゃですとか子どもが摂取するような例もあるかと思うのです。いろいろな抱合酵素ですとかエステラーゼには個体差があるということですが、そういう幼児と大人といいますか、そういう個体差も、この物質そのものということでもなく、一般論として何かあるものなのではないでしょうか。そういう代謝酵素、解毒酵素、一般論になるかもしれませんが。

○横井専門委員 UGT (ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸トランスフェラーゼ) はすごく研究されていまして、数週間から数か月、1 か月、2 か月ぐらいまでにはほぼ成人レベルまで上がる分子種と、それから成人まで上がるのに 10 年近くかかる分子種と、いろいろな分子種があります。ただ、生まれて数週間は乳児性の一過性の bilirubinemia といいますか、一過性の黄疸がありますが、UGT が生まれてすぐはほとんど活性がないので、生まれてすぐから活性が上がってくるのですけれども、それが少し追いつかないというのが乳児性の一過性の黄疸というのがわかっていますし、かなり研究されています。それ以降おしゃぶりをするような段階でしたら、もう既にほとんど UGT はかなり上がっていますので、あまり問題はないと思えます。

○能美座長 ありがとうございます。

何かほかにこうした点について。

事務局に伺いますが、そうすると、暴露される主な経路としては、食品と吸入経路というのですか、大体似たようなものだというふうな理解でよろしいのでしょうか。表IV-5をそれだけ見てみると経口経路が高いようにも見えるのですが、今、吉永先生のお話などからも考えて、これはかなり最大の最大をとっているようなところもあってということですので、一般的な理解としては、経口と吸入と大体似たような経路で入ってくるのかなというふうに思うのですが、いかがですか。

○今井評価専門官 事務局といたしましては、実は、食品の新しいデータですとか、空気中のデータも実はそれほど新しいデータがありませんので、両面から確認していくということがちょっと難しい状況でして、何とも申し上げられないのですが。むしろ、それは吉永先生の方が、どういうデータが必要かということは御存じかなと思うのですが。

○能美座長 吉永先生、いかがですか。

○吉永専門委員 今のお話は、ジエステル体の暴露の主なソースは何かというようなお話ですか。

○能美座長 そうですね。

○吉永専門委員 それは多分、正直申し上げて、現時点では、今あるデータでちょっと難しいのではないかと、判断するのが。

○能美座長 何が原因かということですか。

○吉永専門委員 はい。ジエステル体側からのデータ自身が、この表IV-5 に挙げられている 2 方法ぐらいしか多分なくて、その中でさっき申したようなそういう仮定が設けられていたりするので、本当に我々が暴露している食品の代表的な値がどれくらいで、飲料水がどれくらいでというのが判断しづらい状況ではないかなと、私が知っている限りは思っております。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかには何かコメント、御質問、よろしいですか。

それでは、続いて、次の評価書の部分、今度は国際機関の評価ですか。そちらについて事務局のほうから説明をお願いしたいと思います。

○栗原係長 それでは、29 ページを御覧ください。

1 行目の国際機関等の評価ですけれども、まず、米国の EPA/IRIS によりまして、経口の参照用量が算出されております。これは、ラットの亜慢性から慢性経口試験における死亡の増加を臨界影響としまして、NOAEL 125 mg/kg 体重/日をとっておりまして、不確実係数としましては、8 行目の 10 (種差) × 10 (ヒトにおける高感受性亜集団の保護) × 10 (慢性試験よりも試験期間が短いこと及び研究の欠陥 (例えば雄のみを使用)) から、これらの 10 を 3 つ掛けた不確実係数を使用しまして、参照用量として 1×10^{-1} 、0.1 mg/kg 体重/日を算出しています。

11 行目にまいりまして、②発がん性ですけれども、EPA は、入手可能なデータで適切

な発がん性に関するデータが見当たらなかったことから、発がん分類 D、分類できないと分類しています。

16 行目にまいりまして、NTP-CERHR の専門家パネルの検討に関してですけれども、発達中の雄性生殖器系が構造及び機能的異常発生に最も感受性が高く、ラットで妊娠中の母動物の 100 mg/kg 体重/日の DBP 暴露でも影響がみられるとしていまして、ラットの雄性生殖器系発生への影響の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としております。

22 行目から 26 行目の生殖毒性についてですけれども、24 行目の最後で、雄に関して、ラットの多世代試験における F₀ 同腹児数の減少に基づいて、LOAEL を 52~80 mg/kg 体重/日と判断しています。

29 行目に行きまして、NTP は、今お話いたしました専門家パネルの報告書等を踏まえまして 2003 年に評価をまとめております。

31 行目で、NTP は、ヒトでの直接的な証拠はないが、DBP はげっ歯類による試験では発生及び生殖に有害影響を及ぼすことが明確に示されることから、おそらくヒトの発生又は生殖に同様又は別の悪影響を及ぼす可能性が潜在し、DBP の暴露が十分高い場合、ヒトの生殖又は発生に悪影響が及ぶであろうと判断しています。また、次のページに行きまして、健康への懸念について、妊娠女性の暴露が専門家パネルの推定値（2~10 µg/kg 体重/日）レベルである場合には、懸念はごくわずかですが、3 行目の出産年齢女性の一部について、最近の DBP 暴露推定値（~100 µg/kg 体重/日）に基づく、特に雄性生殖器系の発達への有害影響に関してはある程度の懸念があるとしております。成人における生殖毒性については懸念を無視できるとしてあります。

9 行目の EU に関してですけれども、(1) ECB に関してですが、2004 年の評価において、労働者、消費者、環境を介した暴露についてヒトの健康影響を評価しております。

14 行目に行きまして、消費者については、DBP 含有化粧品、接着剤の使用、食品へのセロファン包装及び乳幼児用おもちゃやケア用品の使用による経口暴露などのシナリオが検討されております。

19 行目ですけれども、これらの暴露シナリオの推定暴露量に対して、動物試験の NOAEL を用いましてヒトの安全マージン (MOS) が算出されております。使用した経口経路の starting point としましては、混餌投与によるラットの 2 世代生殖毒性試験でみられた胚毒性に基づく LOAEL 52 mg/kg 体重/日を選択しております。

25 行目、評価の結果、ECB は消費者及び環境からの暴露については、「現時点では、更なる情報/試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置を超えた措置を実施する必要もない」と結論しています。

34 行目にまいりまして、(2) EFSA に関してですが、2005 年に EFSA は DBP の再評価を行っておりまして、従来の暫定 TDI 0.05 mg/kg 体重/日はげっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値でしたが、EFSA は、現在では、このエンドポイントはヒトのリスク評価には関連性がないとの共通認識を背景に、DBP のリスク評価において

根拠となる最も感受性の高いエンドポイントは生殖及び発生毒性であると判断しております。

31 ページにまいりまして、最も低用量で影響がみられた試験はラットにおける発生毒性試験で、妊娠 15 日目から哺育 21 日目まで母動物に DBP を混餌投与したところ、生後 21 日の児動物に精巣精母細胞発達の減少及び雌雄の乳腺に変化が生じたということで、これらの所見から、これは最低用量まで所見が見られておりまして、NOAEL は設定できなかったのですが、これらの影響は非可逆性であり、他のより長期の生殖毒性試験における NOAEL 又は LOAEL が 30 倍程度高いことを考慮すると、当該 LOAEL、混餌中 20mg/kg が 1.5～3 mg/kg 体重/日になりますけれども、これの真ん中辺の値、2 mg/kg 体重/日に不確実係数 200 を適用して TDI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定しております。

12 行目に行きまして、(3) ECHA ですけれども、こちらは前述いたしました ECB から REACH の業務を引き継いでいる新しい機関ですけれども、15 行目ですが、ECHA は 2010 年に、子どものおもちゃやケア用品への DBP 制限に関して、2004 年のリスク評価以降に得られた DBP の新たな知見を加味した再評価を行っております。

18 行目で、2004 年の再評価時に用いられた LOAEL (52 mg/kg 体重/日) のほかに、2 歳児については、抗アンドロゲン作用に基づく LOAEL 2 mg/kg 体重/日を用いて MOS を確認しております。

25 行目の最後に飛びまして、結論ですけれども、健康に対して大きな問題となるような新たな使用用途はないと結論しておりまして、従って、現行規制を早急に再検討する必要はないと判断しております。

29 行目にまいりまして、②4 種のフタル酸エステルの制限に対する意見です。

これは、REACH 規則において、可塑化された材料中に DEHP、BBP、DBP 又はジイソブチルフタレートのうち、1 つ又はそれ以上を、合計 0.1% を超えて含有する室内製品及び皮膚や粘膜に接触するような製品の上市の禁止が提案されておりまして、リスク評価委員会 (RAC) で、この制限が適切かどうか評価しております。

評価方法といたしましては、35 行目ですけれども、これら 4 種のもっとも感受性の高いエンドポイントと考えられる抗アンドロゲン作用を介した生殖毒性について、動物データの NOAEL、LOAEL から推定した導出無影響レベル (DNEL) とヒトの推定暴露量を比較いたしまして、次のページに行っていただきまして、リスク判定比 (RCR) というのを確認しております。

リスク判定比というのは、32 ページの下の脚注にありますように、暴露を DNEL で割ったものです。

また 2 行目に戻りまして、4 種の総計 RCR を求めるためにハザードインデックス法というのを選択しておりまして、ハザードインデックス法というのは、下の 8 の脚注にありますとおり、含まれる各化学物質の混合物中の濃度又は推定暴露量を分子に、分母に DNEL をとりまして、それらの和としたものです。これらの値は、1 を超えると、リスク

は制御されていないと判断するのですけれども、結論といたしましては、20 行目に飛びまして、現在、これらの 4 種のフタル酸エステル複合暴露によるリスクがあることを示すものではないことから、この提案は正当化されないと考えております。

27 行目の 3. オーストラリアですけれども、化学物質通知評価スキーム (NICNAS) というものです。

33 ページに行きまして、1 行目、NICNAS は、米国の NTP-CERHR や欧州の ECB の評価書 (EU RAR) をベースにして、さらに文献検索で得られた知見を基に有害性評価結果を公表しております。

4 行目で、動物実験に対する経口暴露での急性毒性は低い。

6 行目で、DBP は体細胞及び生殖細胞の両方において遺伝毒性を示さない物質である。

7 行目で、反復投与毒性について、ラットでの 3 か月間経口試験における肝及び腎重量の変化及び血液学的・臨床学的パラメータの変化に基づき、LOAEL は 752 mg/kg 体重/日、NOAEL は 152 mg/kg 体重/日であったとしています。

11 行目は、発がん性に関してですけれども、動物実験でもヒトでも適切な研究は得られていない。

12 行目で、ラットにおける生殖試験では精巣への影響がみられています。

12 行目から 15 行目のラットの 2 世代試験では、繁殖影響の LOAEL は、F1 の精巣萎縮に基づき雄では 256 mg/kg 体重/日、雌で 385 mg/kg 体重/日、NOAEL では、雄 52、雌で 80 という値をとっております。

15 行目から 18 行目は、ラットの 1 世代試験で、生殖・発生影響の LOAEL は精母細胞の有意な発達低下に基づき、148~291 mg/kg 体重/日、NOAEL は 14~29 という値をとっております。

発生時期のみの暴露でも影響がみられていまして、最も感受性の高いエンドポイントは精巣の形態及び生殖成熟に対する影響でありまして、LOAEL は精細管萎縮及び乳頭保持に基づいて 100 mg/kg 体重/日、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日というものをとっております。

27 行目の日本における水質基準の見直しに関してですけれども、これに関しては、35 行目に行きまして、Wine らの連続繁殖試験における投与期間 14 週間、繁殖全般にわたる指標を検討した報告でありまして、明確な毒性影響である生存児数の減少に基づいて求められた最小、「無」を消していただきまして、最小毒性量を TDI の設定の根拠とすることが適切と考えております。不確実係数は通常 100 に、LOAEL から TDI を求める 10 を付加して、1,000 を不確実係数としておりまして、最終的に TDI は、次のページに行きまして、暫定的に 66 µg/kg 体重/日ということが妥当と考えております。

この検討の結果、水質基準として、評価値を 0.2 mg/L というのを暫定値とするのが妥当であるとしております。

以上で国際機関の評価の説明を終わります。

○今井評価専門官 事務局から失礼します。説明が足りないところがありましたので追加させていただきます。

先ほどの 31 ページ目にあります 29 行目、4 種のパタル酸エステルへの制限に対する意見なのですが、この評価のときに用いられた DBP の評価値なのですが、これは 32 ページ目の 4 行目にありますように、DBP については、EFSA とかでも TDI の根拠に拠っています Lee らの 2004 年のラットを用いた発生毒性試験でして、これにつきまして LOAEL は 2 mg/kg 体重/日なのですが、アセスメント係数としまして種間差 10、種内差 10、ただし、NOAEL から LOAEL への外挿には 3 が適用されている状況でございます。以上です。

○能美座長 どうもありがとうございます。

国際機関の評価について御審議いただきました広瀬先生、何かコメントございましたらお願いできないでしょうか。

○広瀬専門委員 特にこれは事実をそのまま書いてあるだけなので、特に。

ただ、多少評価機関によって違った評価をしているのは、時には年代の問題があって、例えば、日本の水道の値とか IRIS の値は古いデータで評価しているので値が違って当たり前で、特に 2004 年の Lee らの報告をどう扱うかということで、最近の評価はこれを LOAEL として用いている。オーストラリアは、ちょっとこれは LOAEL としては用いていないような感じになっていますけれども、むしろ NOAEL に扱っていると思うのですけれども、この辺をどう扱うかというところで評価機関によって多少の違い、でも、基本的には最近はそれで全部 MOE とか TDI は設定されているような感じですね。状況だけです。

○能美座長 ありがとうございます。今回はまだそういう特定あるいは評価というところまでは進まないわけですが、恐らく次回こうした点が非常に大きな議論のポイントになるのではないかと思います。

ほかに何か。

○井口専門委員 質問ですが、今 33 ページの 19 行目から 20 行目、エンドポイントについて「精巢の形態」と書いてありますが、これは本当に精巢の形態なのでしょうか。あるいは組織の話なのか。精巢の形態でエンドポイントになるとはとても思えないのですよ。

○今井評価専門官 原著を確認いたしまして適切な表現に直させていただきます。

○井口専門委員 もう一つ、少し前に戻って、これも別に本質的なことではないのですが、14 ページの 35 行目あたりから、NICNAS に載っている文献をここで引用してと書いてありますが、この論文自体を見たら、どこでも手に入るような論文なので、わざわざこの報告書からこの論文の内容を引用するのではなくて、きちんと読んでここに入れていただいて、そこは消したほうがいいのではないのでしょうかね、他のを孫引きして、この文献だけがというのは変だと思います。

○今井評価専門官 ありがとうございます。早急に入手いたしまして、原著を確認いた

しまして正確な記載にしたいと思います。

○能美座長 ほかには何かございますか。

○那須専門委員 すみません、32 ページの先ほど議論になった Lee らの論文を用いてのリスク評価ですけど、ここで「種内差」と使っているのは何か。これは個体差のことなのでしょうか、それとも、使用している動物の種が違っている、それを何か加算するということなのでしょうか。

○今井評価専門官 これにつきましては、実は ECB の報告書からそのまま直訳に近い形で写してしまったもので、恐らく個人差のことを意味するものと思います。もう一度確認いたします。ありがとうございました。

○能美座長 ほかには何か。

○吉永専門委員 基本的な確認になってしまうのですが、ここでいう DBP というのは n-ブチルのみのことで、イソブチルは全く入らないのでしょうか。

○今井評価専門官 はい、ノルマルブチルです。CAS 番号からもその形でございます。

○吉永専門委員 要請として n-ブチルの評価をするということになっているのですか。

○今井評価専門官 はい。

○能美座長 これは、イソブチルについてもやはりそういう何か暴露ですとか、そういうわけではないのですか。

○吉永専門委員 たしかイソブチルも可塑剤としては使われているはずなので、どうなのかなと思っただけです。

○能美座長 ほかには何か、よろしいですか。

それでは、時間も押してまいりましたので、ここまでの評価書の概要、体内動態、暴露量の推定、それから国際機関の評価について御審議いただきましたので、事務局は本日の議論の内容を評価書の中に反映していただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○林課長補佐 承知いたしました。修正すべき点につきましては適切に修正させていただきたいと思っております。また、体内動態や暴露の部分を中心に多くの御意見を頂戴しておりますので、それを踏まえて評価書（案）の再確認をした上で、各御担当の先生方と相談しながら、評価書（案）の修正を適宜させていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

○能美座長 次回からは毒性試験、それから遺伝毒性、疫学知見について検討していくということですが、その進め方として、いろいろな文献が非常にたくさんあるということで、事務局としては、参考資料 2 ですか、机上配布されています参考資料 2 にあるような、DEHP のときと同じように文献について幾つかの重さ、重要さに分けて分類をして整理していきたいというふうな意向を持っているということで、ぜひ先生方にそのような方向で認めていただきたいということです。よろしいでしょうか。

（異議なしの声あり）

では、そのような形で文献をまとめていってください。

○林課長補佐 承知いたしました。かなり文献の数が多いので、適宜、各御担当の先生方と御相談させていただいた上で、知見の絞り込みと、あと評価書（案）の作成をさせていただく予定でありますので、よろしく願いいたします。

○能美座長 それでは、議事（2）としてその他とありますけれども、事務局から何かありますでしょうか。

○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を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 本日は長時間の審議ありがとうございました。

以上をもちまして、第 23 回器具・容器包装専門調査会を閉会いたします。

どうも御苦勞さまでした。ありがとうございました。