

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第24回会合議事録

1. 日時 平成25年9月19日（木） 13：58～16：00

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、前田上席評価調整官、
林課長補佐、今井評価専門官、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 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ジブチル（DBP）

資料2 DBPの摂取量について

6. 議事内容

○能美座長 少し時間は1、2分早いのですが、皆様おそろいですので、ただ今より第24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10名に出席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の六鹿元雄先生に御出席いただいております。川本先生は、御都合により御欠席です。食品安全委員会からも佐藤先生、山添先生が御出席です。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 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「器具・容器包装評価書 フタル酸ジブチル (DBP) (案)」、資料 2 といたしまして「DBP の摂取量について」でございます。

資料は以上でございます。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 ありがとうございます。資料は大丈夫でしょうか。

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 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 提出いただいた確認書については相違ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、議事の (1) フタル酸ジブチル (DBP) の食品健康影響評価について審議を進めたいと思います。

前回、7 月 11 日の第 23 回の専門調査会では、フタル酸ジブチルについて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の評価の部分について、主に御審議をいただきました。

本日は、まず、前回からの評価書案の修正点について御確認いただき、その後、動物における影響のうち急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験、遺伝毒性、それからヒトにおける影響について審議を行いたいと思います。

では、事務局から評価書案について、前回からの修正点の説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、資料 1 をごらんください。

前回の資料部分につきましては、削除した部分は 1 本の訂正線、追加した部分は下線により見え消しでお示しております。

前回の審議を踏まえた訂正・加筆の他、表現がわかりにくい部分などをより正確にするための記載の整備を行っております。

内容に係る主な修正点は、評価書 (案) 9 ページからの体内動態の部分につきましては、まず、14 ページ目の 12 行目、ハムスターの肝ミクロソームの加水分解、DBP の加水分解活性に関する知見を 1 行追加いたしました。

それから、同じ 14 ページ目の 33 行目から、Kremer ら (2005) の知見につきまして、内容を確認しまして正確な記載を行いました。

次は、15 ページ目、13 行目の③ブタノール（DBP の加水分解物）の代謝、これにつきまして Di Carlo (1990) を確認いたしました。Di Carlo の知見は、炭素数 3~7 の直鎖の飽和脂肪酸、これはブタノールが酸化されたものなのですけれども、こちらは容易に β 酸化を受けまして代謝経路に組み込まれるという知見を確認いたしましたので記載いたしました。

次に、16 ページ目に移ります。

14 行目、「(6) 体内動態のまとめ」について、大きく追加していただいております。

まず、15 行目から 34 行目までは、前回の審議を踏まえまして、新たな内容を地の文の中に組み込んだものでございます。

次に、35 行目からの大きいパラグラフについてですが、こちらにつきましては、前回の審議を踏まえまして、横井先生と小林先生に内容を追加していただいております。これにつきましては、まず読み上げさせていただきますと、35 行目から、「DBP の代謝に関する加水分解酵素やグルクロン酸抱合酵素には様々な分子種があり、また、多くの遺伝子多型が知られている。DBP に対してどのような酵素がどの程度作用しているか、詳しく検討した報告は見あたらなかった。しかし、代謝、排泄が比較的速いといった点において、おそらく大きな種差はないと推察された。ただし、DEHP に対するヒト肝リパーゼ活性のように、DBP の代謝にも、個人差が比較的大きいことが予想される。なお、一般に、生後すぐの新生児には、グルクロン酸抱合能が低い場合が知られ、さらに、発達段階に伴って、成人レベルの活性になる期間は、分子種によって異なっていることが知られている。また、妊娠第 2 三半期までは脂肪の貯蔵が進み、第 3 三半期以降には速やかな脂肪の分解に転じるなど、リパーゼ活性の変化を伴い、妊娠・授乳期には母体の脂質代謝が非妊娠時から変化する。また、この変化は胎児などの栄養や代謝にも影響する。これらについては、フタル酸エステルの生殖・発生毒性を検討する際に留意する必要があると思われる」というふうに、大きくまとめて考察いただいております。

次に、45 ページ目からのヒトに対する暴露量の推定の部分に移らせていただきます。

45 ページ目からは、ヒトに対する暴露量の推定をまとめてございますが、このうち、まず 52 ページ目におきまして、暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定というところがございます。それから、続きまして 53 ページ目 19 行目から、「DBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定」という、一日摂取量推定に関する記載がございます。これにつきましては、この環境媒体中からの摂取量推定が、いわゆる最悪ケースのシナリオに基づきます予想され得る最も大きい暴露量の推定でございましたので、入手できました DBP の各種環境媒体系の平均濃度や、中央値に基づいて一日摂取量を推定することという指示がございました。

これにつきましては資料 2 をごらんください。「資料 2 DBP の摂取量について」なのですが、入手できた DBP の各種環境媒体中データの中央値又は平均値、これは、この資料 2 の表に示してございますが、評価書の方にも引用してございます。これを用いまし

て、通常環境における日本人の主要と考えられる暴露経路（食品、飲料水、空気、ハウスダスト）の積算により一日摂取量推定を試算いたしました。また、この試算した値を MBP の尿中濃度からの推定 DBP 摂取量と比較いたしました。

これに基づきまして、まず 1 番目の白丸なのですけれども、環境媒体からの積算による試算を行いますと、ここの表にありますように幾つか数字がございまして、このうち低い検出量を選んで積算してまいりますと、この 20.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、それから、高い数値を用いて試算しますと 44.5 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の推定摂取量が試算されてございます。こちらにつきましては、体重を 50 kg と仮定しまして体重当たり直しますと、低い方が 0.410、高い方が 0.889 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という数値となります。

また、この※になるのですけれども、それぞれの環境媒体中が総暴露量に占める割合を計算しますと、食品が 54.6～85.3%、空気が 10.6～39.1%、ハウスダストが 1.6～5.0%、飲料水が 1.8～3.9% となりまして、これは、この下の表にある数値を各種組み合わせたものを全て計算しまして、この範囲ということを確認してございます。

一方、次の下の白丸になるのですけれども、MBP の尿中濃度から推定した DBP 摂取量でございます。こちらにつきましては、Itoh らの 2005 年の報告、それから牧野らの 2007 年と 2008 年の報告、評価書(案)ですと 54 ページの記載になってございますけれども、こちらの最も推定暴露量が低い数字ですと 1.22 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、それから、高い場合は中央値で 1.50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっております。これに体重を 50 kg と仮定しまして、推定摂取量を 61.0～75.0 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と試算いたしました。

以上、試算しました結果、食品からの寄与が約 55～85% と最も高く、次いで吸入暴露の寄与が大きかった。また、暴露経路の積算による方法と MBP の尿中濃度からの推定の間は、大きくかけ離れた数字ではございませんでした。しかし、食品中濃度のデータは 10 年ほど以前のデータであり、分析感度が悪く、検出数が少ないため、摂取量の見積もりには大きな不確かさがあると考えられます。

また、言い忘れてしまったのですけれども、環境媒体からの積算については、空気からの吸入暴露と経口暴露を同等とみなしてございます。しかしながら、吸入と経口では影響が同等ではないということがございますので、こちらには留意いただきたいと思います。

なお、大幅にかけ離れたものではないといっても、この表のその他にありますように、DBP を含む医療器具や玩具、それから化粧品やパーソナルケア用品、それから日用品などが暴露源となっている可能性もあるところでございます。

以上のようなところが、日本人が通常的生活環境において環境中から暴露する DBP の摂取量推定でございました。

次に、評価書に戻っていただきます。次に、評価書の 55 ページ目に移っていただきまして、「(8) ヒトに対する暴露状況のまとめ」について多く加筆いただきました。

加筆した点につきましては、まず、14 行目から 15 行目の食品について最近のデータが不足していたというところ、それから、17 行目から 19 行目にかけて、最近 10 年の報告

を比較しますと、日本人の平均的な尿中 MBP 濃度には大きな違いはみられないこと、それから、21 行目から 33 行目までは大きく考察をしていただきました。読み上げますと、「環境媒体中の DBP 濃度をもとにして、一日暴露量を推定する方法には、全ての暴露媒体が網羅できていない可能性、その反対に一般公衆にとっては比較的特殊な暴露媒体・経路に実際以上の寄与を割り振ることになっている可能性がある。あるいはサンプリング・分析過程の汚染によってそもそも暴露媒体中の DBP 測定値が信頼できない可能性などの幾つかの不確かさが存在する。さらに、DBP は検出感度が悪いため、飲料水や食品からの摂取量見積もりに大きな不確かさがある。一方、尿中代謝物の排泄レベルから一日摂取量を推定する方法には上記のような問題点が余りないが、一方、尿中代謝産物の排泄レベルから一日摂取量を推定する方法」——失礼いたしました。このあたり、ちょっと文章が重複しています。「一方」から、次の行の「あまりないが」までを削除いたします。続きまして、「DBP のトキシコキテネイクスやクレアチニン排泄量の個人差及び民族差などにより、計算に用いる F_{ue} 値が変動することが不確かさの最も大きな要因である。現時点では、どの暴露源が最も日本人の暴露に寄与しているか、また、想定した以外の暴露源が存在する可能性があるのか判断するのは難しい」という考察をいただきました。

次に、国際機関の評価についてコメントをいただきました。国際機関の評価につきましては 58 ページ目になります。

58 ページ目の「(3) 欧州化学品機関の評価」につきまして、22 行目ですが、「②4 種のフタル酸エステル of 制限に関する意見及び背景文書」につきまして、コメントをいただきました。

こちらにつきましては、26 行目にありますように、この評価はスクリーニング的な first tier と呼ばれていますリスク評価ということですので、その部分を追加いたしました。

また、32 行目にありますように、「フタル酸エステルごとに、個別の又は組み合わせた暴露経路による推定摂取量、及び尿中代謝物から推定した摂取量に基づくリスク判定比 (RCR) を確認した他」と、説明を丁寧いたしました。

また、この 34 行目なのですが、「ハザードインデックス法を選択し」まして、「4 種の RCR の総計を求め」ということで、「これら 4 種のフタル酸エステルの複合暴露」というところは削除いたしました。これは、あくまで RCR を足し合わせたものについて判断しているということを確認いたしました。

それにあわせて、次のページの 10 行目も同じような訂正を行っております。

いただきました訂正事項については以上でございます。以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

今、各専門委員の先生方からいただいた御意見、それから修正点、それを評価書の中にこのように記載したということが事務局から紹介されたわけです。

もう一度、復習のような形になるかもしれませんが、専門委員の先生方からコメ

ントの内容について解説といたしますか、追加のコメント等をいただければと思います。

体内動態の部分ですけれども、横井先生、いかがでしょうか。今、事務局の方から紹介があったような、まとめのコメントがあったかと思うのですけれども。

○横井専門委員 事前に数度拝見させていただきまして、この文章としてまとめていただきまして、これで結構だと思います。

○能美座長 小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 私も結構です。

○能美座長 前の DEHP のときも、リパーゼについては動物とヒトとでは幾らか違いがあるようだけれども、しかし、桁違いの差ではないでしょうというようなお話だったかと思うのですけれども、今回の DBP についても、基本的には片側の方のフタル酸の側鎖が代謝されていくというような点は似ているかと思うのですけれども、その前の DEHP に比べてこちらの方は、何か特徴というのはございますでしょうか。あえて言うほどのものはないものでしょうか。

○横井専門委員 特徴といたしますか、逆に似ているということで、非常に代謝が速そうだとということ、種を超えて代謝が速そうだとということと、それから、かなり個人差はありそうだとということが、前と同じ論点ですけれども、そうしたデータかと思われま。

○能美座長 ありがとうございます。

小林先生、何か。こちらの方に、ヒトでも妊娠している時期において活性にいろいろな違いがあるのだというような記載があるかと思うのですけれども。

○小林専門委員 代謝にかかわる酵素が明確に同定されていませんので、可能性についていろいろと考察しておるとということと御理解いただければよろしいかと思います。

○能美座長 どうもありがとうございました。

この後、ヒトでの暴露のところでも尿中代謝物から逆算するような形で推定がされているかと思うのですけれど、その代謝物が非常に安定であってくれば、あるいは個人差が少なければ、非常に推定は楽かな、とは思うところなのですけれども。

吉永先生、今の事務局の方からもヒトに対する暴露量の推定のところで修正点等、記載があったかと思うのですけれども、それも含めまして総括的にコメントをいただければと思うのですけれど、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 あまり総括的になるかどうかはよくわからないのですが、事務局の方で修正していただいた、まず、この文章といたしますか、内容的にはこれで結構かというふうに思っておりますが、結局、だから、摂取量の見積もりにおいて環境媒体の方の積み上げをしていく方がいいのか、あるいは尿中排泄の方がいいのかという観点からすると、55 ページのところにも書いていただいたように、やはり積み上げの方はかなり不確かさがどうしても大きくなってしまいうだろうというのがございます。これから、もうちょっときちんと、こういう系統立った調査をどなたかがするというお話であれば、それは別かもしませんが、いろいろな文献を集めてきてというやり方だと、ちょっと、あまり正確なもの

は求まらないだろうなという印象がありますので、個人的にはやはり尿中排泄からの逆算の方がいいのかもしれないとは思っているのですが、やはり個人差の問題とか、そういったことを考えたときに、「Fue」と書いてありますけれども、この Fue が変化すると、もちろん摂取量も大きく変化してしまうことになりますので、どれぐらい違うのかとか、その辺の個人差のバリエーションがどれぐらいあるのかとか、その辺をやはり明確にしていけないと、尿中排泄からの逆算の方法でも、やはりちょっとそれなりに不確かさがあるのかなという感じはいたします。

でも、いずれにしても、恐らくどっちの方法をとっても、そんなに桁違いの結果の差が出るとはちょっと考えづらいので、両方を併記して並べておくというのが、当面はこの方法しかないだろうなというふうに思います。

○能美座長 資料の 2 を見ていただきますと、環境媒体からの積算と、それから尿中濃度からの推定値というのは比較的似ているような気もするのですが、この程度はよくある方というふうに考えてよろしいものなのでしょうか。

○吉永専門委員 大変よく合ったのではないかという感じがいたします。

○能美座長 やはりそうしますと、食品からの暴露というのはかなり寄与が大きいのかなという気もするのですが、ありがとうございます。

何か他の委員の先生方から御意見ございますでしょうか。

○那須専門委員 コメントです。16 ページの Itoh らの 2012 年は、これは論文になりましたので、後で事務局の方にお送りします。DEHP のとき、ちょっと論文が間に合わなかったのが学会発表を使わせていただいたのですが、後でお送りしますので、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。

そうしますと、先ほどの追加修正点、国際機関の評価というところがありましたけれども、広瀬先生、何か追加のコメント等はございますでしょうか。

○広瀬専門委員 特に追加はありません。表現的な問題で、複合暴露といったときに、濃度を足し算したのではなくて RCR を足し算して評価したということを日本語として明確化しただけですので、事務局案の訂正で、追加するコメントはありません。

○能美座長 他に何か御意見。

六鹿先生、いかがでしょうか。前半の方でも結構ですけれども、ないしは暴露に関しても、お立場から何かコメントはございますでしょうか。

○六鹿専門参考人 評価書に関しては、特に問題等はありません。

ただ、塩ビ製品自体が、もうかなり、使用自体減っておりますので、器具・容器からの食事への移行というのは、今現在、環境汚染程度と考えてもらえばいいのかなと思います。

○能美座長 現在ですと、もう少し低いレベルになっている可能性があるのではないかとということでございますね。ありがとうございます。

それでは、他に、これまでの修正点について御意見がなければ次へ進みたいと思います。

よろしいですか。

○中江専門委員 大変細かいことで恐縮なのですが、16 ページの 36 行目の「酵素には様々な分子種（種類）」となっていますけれども、「（種類）」は必要でしょうか。個人的にはない方がいいと思うのですが。

○今井評価専門官 「分子種」で、「（種類）」がない方が、より正確でということでしたら、削除いたします。

そもそも「分子種」という形でいただいているのですが、ちょっと用語が難しいのではないかというの伺いまして、それで「（種類）」をつけたただけでございますので、ない方がより正確だと思いますので、削除させていただきます。

○能美座長 横井先生はそれでよろしいですか。では削除させていただきます。

○中江専門委員 それから、55 ページの同じような話なのですが、21 行目、「（確率論的に）」というのが括弧に入っていますけれども、なぜわざわざ括弧に入れるのですか。

○今井評価専門官 こちらも吉永先生からいただいた文案が「（確率論的に）」という形で括弧でありましたので、そのままの形で記載をしております。

○中江専門委員 個人的には、たしかに確率論的な話なので、そのまま普通に「確率論的に」とおっしゃればいいのではないかと思うのですが。

○能美座長 吉永先生の方で何か。

○吉永専門委員 すみません。私もちょっとあまり記憶があれなのですが、おそらく今までのやり方は確率論的な推計方法ではなかったのですが、多分今後を考えて、仮に確率論的にやるとしてもという意味を含めたのだろうという気がするのですが、どう言ったらいいのですかね。なくても別に構わないかもしれませんが、括弧を取り去るだけでもいいかもしれませんし、どっちでもいいです。

○中江専門委員 むしろ私には先生が今おっしゃったように読めたので、括弧は要らないのではないかなという感じです。表現は、そのまま普通に「確率論的に」と書いておけば、今より丁寧に言うのであれば、先生が今おっしゃったようになさればいいのですが、どっちにしてもちょっとお考えいただければと思います。

それと、もう一つは、先ほどから、特に尿中の話のときに個人差が激しいという話があります。55 ページの 17 行目では推定摂取量を中央値で話をしていますけれども、そもそもこれは 54 ページの表を見ても範囲が広いですね。これは多分個人差を反映しているのだと思うのですが、だとすれば、もう少しそういうのがわかるような表現がまとめにもあった方がいいのではないかと思うのです。要は、中央値だと 1~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という表記になって、そんなにバリエーションがないようにみえるのだけれども、そもそもはそれぞれがものすごくバリエーションが高いから、全体を見るとすごくバリエーションがもっと高くなりますよね。それは個人差を反映しているので、むしろその方が、このものの暴露評価が難しいということを示すのにいいのではないかなと思うのです。

れども、ちょっと表現は難しいかもしれませんが、どんなものでしょうか。

○今井評価専門官 吉永先生とも御相談しまして、このあたりの表現については修正させていただくのがよろしいかと思うのですが。

○能美座長 資料 2 の方ですと、環境媒体からの積算による試算とかというところ、括弧して 0.4~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というふうになっていて、2 倍ぐらいの差なのかなというふうに思うわけですが、一方で、尿の方、MBP 尿中濃度からの推定にしても 1.2~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と比較的近接したような値が出ているわけですが。

○中江専門委員 それは、中央値だからですよ。

○能美座長 中央値がこの間でということですね。

○林課長補佐 よろしいですか。1 つの方法としては、環境媒体中の方は最小と最大でみておりますので、こちらの尿中濃度からの換算、推定の方についても最小から最大で記載するという方法があると思うのですが、そこのあたり、御検討いただければと思います。

○吉永専門委員 今の御指摘は多分もっともでして、尿中に関しても、だから中央値だけではなくて、その検出範囲で幅をつけておくというのは、その方がもちろんおっしゃるとおりであるというふうに思うのですが、だとすると、バランスを考えてという言い方は変ですが、環境媒体の方からのバリエーションもやはり同じように書くべきだろうと思うのですね。

ただ、それでちょっと難しくなってくるのは、今、資料 2 の方は、各媒体中の濃度は中央値なり平均値を使っていますが、この各媒体中にももちろんそれぞれにバリエーションがあってというふうになってきたときに、それこそ本格的に確率論的な推計をしないと、全ての最大値を全部使ってというやり方での幅をつけるのがいいのかとかということをいろいろ考え出すと、ちょっと難しくなってくるかなという感じがちょっとして、ですので、その辺、ちょっと工夫が少し必要かもしれないと思いますが、いずれにしても、やはりバリエーションを示すということはやりたいと思います。

○能美座長 例えば、この 55 ページ、評価書（案）ですね。先ほど中江先生からも御指摘になった 17 から 20 行目ですか、そこるところに、「の範囲であった、なお、ここ 10 年ほどの報告を比較すると、」とあるのですが、例えば、その後ろのところ一文、個人差を反映してか、これぐらいの具体的な数値を出すかどうかはわかりませんが、その中央値を出すに当たっては最小と最大の間でこれぐらいの差があるのだということも一文記載するとかというのはどうかと思うのですが、事務局、いかがですか。○今井評価専門官 事務局でデータを整理いたしまして、吉永先生に御相談しながらまとめさせていただきたいと思います。

○能美座長 そうですね。ではよろしく申し上げます。

他にはいかがですか。よろしいでしょうか。

それでは、今の部分は吉永先生と事務局の方で相談していただくということで、審議を

前の方に進めたいというふうに思います。

本日の評価書案では、動物実験等における影響の部分とヒトにおける影響の部分を新たに追加しています。量が多いので、まずは動物実験等における影響の部分まで区切って審議をしたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 では、資料 1 をごらんください。今回追加しました部分は、2. 実験動物における影響についてでして、17 ページからの「(1) 急性毒性試験」から 27 ページの「(5) 免疫系への影響」まで、それから、(6) は飛ばしまして、28 ページからの「(7) 遺伝毒性」です。なお、続いて「3. のヒトにおける影響」については 30 ページから 45 ページまでとなっております。

動物等への影響につきましては、亜急性毒性、慢性毒性等の試験について中江専門委員、那須専門委員に、「(4) の神経への影響」につきましては田中専門委員に、また、「(7) の遺伝毒性」については能美座長に主として御確認いただきました。「ヒトへの影響」につきましては井口専門委員、吉永専門委員に御確認いただきました。

知見の御紹介の前に、評価書案の見方について御説明申し上げます。各知見の最後に、各文献名（著者名・年号）が記載されておりますけれども、その後ろに「無」ですとか「×」ですとか「△」、「○」、「◎」、「事務局」などと付記してございます。これは、お手元に調査事業報告書を置かせておいていただいているのですけれども、これの 8 ページ目をごらんください。これは調査事業において文献の重要性を分類しておりまして、その検討会コメントを、この記号で参考として付記いたしました。「◎」が特に重要、「○」が NOAEL/LOAEL の検討に用いることができる、「△」が参考データ、「×」が重要性が低い、「無」が特段の意見なし、これは記載することに特段の意見はないということでございます。また、「事務局」と付記しておりますものは、調査事業終了後に事務局が追加した知見になります。

また、前回御審議いただきましたように、毒性試験の整理に際しては、文献の重要性、評価における有用性の観点から、段階に分けて分類していただくことになりました。そこで、先生方による知見の確認の際には、まず NOAEL/LOAEL の設定が可能かどうか、設定可能な場合、NOAEL/LOAEL として採用する値、それから NOAEL/LOAEL が設定できなくても DBP の毒性を理解するために記載が必要な知見、それから評価書に記載する必要がない、そういった観点で確認いただきました。

では、内容について説明させていただきます。

まず、評価書の 17 ページ目をごらんください。10 行目に実験動物における影響、「(1) 急性毒性試験」。DBP の経口半数致死量は、マウスで 20,000 mg/kg 体重以上、ラットにおいて 8,000~20,000 mg/kg 体重との報告があります。

次に、16 行目から「(2) 亜急性毒性試験」になります。亜急性毒性試験につきましては、試験数がそれほどございません。まず、17 ページ目の 17 行目、①、これはマウスの 13 週間試験でございます。これにつきましては NTP で実施された試験でして、13 週間

の混餌投与試験でございまして、みられた影響につきましては 22 行目、雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群では体重増加の抑制があり、23 行目、雌では全投与群で腎臓の絶対及び相対重量が増加した。また、26 行目、肝臓の相対重量は雌雄とも 5,000 ppm 以上の投与群で増加しました。これらの結果から、32 行目ですが、著者らは肝臓が唯一の DBP の毒性部位であるとしております。

この知見につきまして、「本専門調査会としては、38 行目から、本試験の雄の NOAEL を体重増加の抑制に基づき 353 mg/kg 体重/日、雌の LOAEL を腎臓の絶対及び相対重量の増加に基づき 238 mg/kg 体重/日と判断した。」こちらは NTP や EU のとっている所見や数値と同じものでございます。

次のページに移っていただきまして、次の②がラットの 2 週間試験でございまして。これは、3 行目にありますように、DBP の精巣毒性と酸化ストレスの関係について、雄の SD ラットに 100、250、500 mg/kg 体重/日で 2 週間強制経口投与した試験でございまして。これにつきましては精巣毒性が観察されておまして、22 行目にありますように、本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣上体の精子数及び精子運動率の減少に基づき 100 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたものであって、単性であり、かつ短期間の試験であることを留意すべきと考えた。

次の試験が 26 行目、③ラットの 30 日間試験です。これにつきましても、雄の SD ラット（5 週齢）に DBP の強制経口投与を 30 日間した試験でございまして。これにつきましては、結果は 19 ページ目に移っていただきまして、6 行目です。「本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣の相対重量減少、精巣管変性及びライディッヒ細胞数の減少に伴う精原細胞の減少に基づき 250 mg/kg 体重/日と判断したが、精巣毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ短期間の試験であることに留意すべきと考えられた」というように判断をいただいております。

次に、11 行目、④30 日間試験（ラット）。これは亜急性毒性試験につきまして最も低い LOAEL/NOAEL が得られた試験でございまして。成熟前の雄 SD ラット（5 週齢、20 匹）DBP を 0.1、1.0、10、100、500 mg/kg 体重を 30 日間強制経口投与し、それから、精巣については 10 mg/kg 体重/日以下の投与群のプロテオミクスや、それから血清ホルモンレベルの変化を観察しております。

まず 16 行目なのですが、病理組織学的には 100 mg/kg 体重/日の投与群で精巣組織に軽微な障害が観察されまして、500 mg/kg 体重/日投与群では、19 行目なのですが、明らかな障害が観察されております。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、セルトリ細胞数及び精細管の生殖細胞が減少いたしました。その他に、血清ホルモンレベルにつきましては 10 mg/kg 体重/日以下でも変化が起こっておりまして、精巣でもプロテオミクスに変化が起こっております。

この試験につきましては、34 行目なのですが、「本専門調査会としては、本試験の NOAEL を精巣組織の障害やセルトリ細胞数及び精細管の生殖細胞数の減少」、これが

100 mg/kg 体重/日で起こっておりますので、「NOAEL を 10 mg/kg 体重/日として判断した。しかし、毒性変化の発現に關与する可能性のある変化がそれより低用量で発生していること、精巢毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ短期間の試験であることに留意すべきであると考えた」とまとめてございます。

次に、⑤でラットの 13 週間試験でございます。これは NTP で実施された試験でございまして、F344 ラットを各群 10 匹に 180~3,000 mg/kg 体重/日の範囲で 5 用量の 13 週間混餌投与試験が実施されております。この試験につきましては、21 ページ目に NOAEL/LOAEL を判定してございまして、「本専門調査会としては、雄の肝臓、腎臓の相対重量の増加、雌雄のペルオキシゾーム増殖及び雄の貧血に基づき、本試験の雄の NOAEL を 176 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を 177 mg/kg 体重/日にして判断した。」これにつきましては、前ページの最後になるのですけれども、NTP、それから EU の判断と同じ所見をとってございます。

それから、21 ページ 5 行目、も 3 か月試験がございまして、こちら、Wistar ラットを使った試験でございます。これにつきましては、DBP を 120、1,200 mg/kg 体重を 3 か月間強制経口投与しましたところ、肝臓、腎臓、脾臓、それから体重や血液学的な変化、血清タンパク分画に投与の影響は認められなかったというものでございます。こちらにつきまして、EU では本試験の LOAEL を 120 mg/kg としておりますが、「本専門調査会としては、肝臓について絶対重量の変化は示されていないこと、組織学的変化がなかったことから、毒性学的意義が明らかでないと考え、本試験について NOAEL/LOAEL を評価すべきものでない」と判断しております。

また、17 行目から代謝物を用いた亜急性毒性試験が検討されております。

20 行目からは a の試験、4~6 日間を投与した試験でございます。雄の SD ラットに MBP を投与した場合と、それから DBP を投与した場合については、精巢相対重量が減少するとか、同様な影響がみられております。

これにつきましては、30 行目から本専門調査会の判断を記載させていただいております。「本試験の DBP の LOAEL を精巢相対重量の減少に基づき 500 mg/kg 体重/日と判断したが、精巢毒性の評価を目的としたものであっても単性で、かつ短期間の試験であることに留意すべきと考えた」という判断であります。

それから、34 行目からは 2 週間及び 4 週間試験が行われていまして、これはラットを用いて DBP と MBP の作用を、投与期間を変えて観察したものでございます。これにつきまして、次のページ、22 ページ目の 11 行目なのですが、著者らは SD ラットの 2 週間試験において、MBP は DBP と類似した有害性作用を生じ、また 4 週間試験において精子パラメーターへの有害影響は DBP の方が MBP よりも強いことが示されたと結論しております。

この試験につきまして、14 行目から、本専門調査会としては、この試験は一用量の試験でございまして、「本試験において NOAEL/LOAEL は評価すべきものではない」と判

断しております。

また、17 行目から参考試験を記載いたしました。こちらは原著を入手しておらず、NTP と、それから EU の評価書に引用されている部分からとっていたものですが、LOAEL や NOAEL が設定できるという試験として調査事業の検討会では有用な試験というふうに捉えております。この試験につきましては、29 行目ですが、NTP は、最高用量で観察された多くの影響に基づき、LOAEL を雄で 688、雌で 816 mg/kg 体重/日、NOAEL を雄で 142 (雄) 及び 162 (雌) mg/kg 体重/日としております。EU も同様に、1 万 ppm と 2,000 ppm を換算し、LOAEL を 752、NOAEL を 152 としております。本専門調査会としても、やはり同様な判断ができるとしておりますが、これを検討するには、やはり原著を見る必要があるのではないかというコメントもいただいております。

以上が主な亜急性毒性試験でございます。

この後に参考としてメカニズムに関する知見としまして、ペルオキシゾーム増殖活性についての試験を記載させていただきました。試験の詳細については 23 ページ目 5 行目からなのですが、ペルオキシゾーム増殖と用量反応関係が知られています肝臓のパーミトイル CoA オキシダーゼ (PCoA) 等の酵素活性の増加に基づいて、ペルオキシゾーム増殖の NOAEL を、12 行目なのですが、200 mg/kg 飼料、19.9 mg/kg 体重/日相当と判断しているものでして、DBP であっても混餌投与するとペルオキシゾーム増殖が起こり、その NOAEL は 19.9 mg/kg 体重/日ということになります。

この試験につきましては、「本専門調査会としては、DBP がげっ歯類における肝毒性に対して有益な情報を与えるものであるが、肝臓の絶対重量に変化がなく、相対重量及び組織学的変化が欠落しているため、本試験において LOAEL/NOAEL を評価することはできない」と判断しております。

その他に、19 行目からになるのですが、ラットの代謝物プロフィール (メタボロミクス) から、このようなペルオキシゾーム活性が示唆されるという知見も出ております。

それから、38 行目からは精巣毒性の種差について知見が記載されております。これにつきましては、39 行目なのですが、4~6 週齢の雄の SD ラット、TO マウス、Dunkin-Hartley モルモット及び DSN 系シリアンハムスターに DBP を 2,000 mg/kg 体重/日を 7 日間または 9 日間強制経口投与いたしますと、次のページの 3 行目ですが、ラットとモルモットでは、ほとんど全ての精細管が萎縮し、精子細胞と精原細胞の減少が見られたが、マウスでは軽度な萎縮のみが観察され、ハムスターでは対照動物と区別ができる変化を観察しなかったということで、本専門調査会としては、NOAEL/LOAEL を判断できないというふうに評価しております。

また、この 8 行目から、MBP をラットとハムスターに経口投与すると、ラットでは影響が生じて、ハムスターでは影響が軽かったという Gray ら (1982) の知見がございまして、これについて Foster ら (1983) が、ラットでは精巣の β グルクロニダーゼ活性が

高いからではないかというような観察をしているものを、メカニズムに関する試験を追加いたしました。

それから、18 行目は参考試験で、フタル酸エステルによる差でございます。食品安全委員会では、同じフタル酸エステルの DEHP について既に評価していますが、それとの比較も含めまして、DBP、DONP、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジメチル (DMP)、BBP、DIDP、フタル酸ジウンデシル (DUP) を 500 mg、4 週間経口投与しますと、赤血球や血糖値、それから血清タンパク濃度、25 行目、肝臓相対重量、26 行目、精巣相対重量、27 行目、精巣上体、それから 28 行目、精子運動率がそれぞれ影響を受けますが、それぞれフタル酸エステルによって影響を出すものと出さないもの、影響を出すにしても程度の差があるということがわかる知見でございます。

以上が亜急性毒性に関する試験でございます。

次に、31 行目から慢性毒性試験及び発がん性試験を説明させていただきます。

32 行目からありますように、NTP など幾つかの多くの評価書では、適切に実施された DBP の慢性毒性試験や発がん性試験に関する報告は見当たらないとしております。しかし、最近のものを含めまして、以下のような報告がございます。

まず 36 行目、①DBP とオゾンと 4- (N-メチル-N-ニトロソアミノ) -1- (3-ピリジル) -1-ブタノン (NNK)、こちらはたばこの煙由来のニトロソアミンの一つでございます。これら 3 つについて、単独または併用による 16 週間、32 週間、又は 1 年間のマウスの試験が実施されております。用いているマウスは、40 行目にありますように B6C3F1 マウス (雌雄) が使われておまして、各群 20 匹、5~6 週齢に投与されております。

次のページをお願いいたします。

ここで見られました影響につきましては、5 行目ですが、体重及び器官重量に有意な差異が観察されております。また、13 行目になりますが、非腫瘍性病変に関しまして、DBP 単独または DBP を含む併用投与群について幾つか記載がございます。しかし、対照群での発生頻度はございません。

次に、19 行目から腫瘍性病変が記載されております。腫瘍性病変に関しまして、対照群での発生頻度の記載はないが、DBP が投与された群については卵管癌が、16 週間 DBP 単独投与群、32 週間 DBP+オゾン+NNK 併用群・1 年間 DBP 単独投与群・DBP+オゾン+NNK 併用投与群において各 2 例 (10%)、肺腺癌が、1 年間 DBP+オゾン+NNK 併用投与群の雌において 2 例、それぞれみられました。これらについては、統計学的な有意な発現頻度の増加が認められませんでした。こちらにつきましては専門調査会の方で統計学的処理を行いました。

この試験につきましては、29 行目、「本専門調査会では、DBP を含む本試験に用いられた 3 物質のいずれについても、一用量で実施されたものであるため、NOAEL/LOAEL を評価するべきものではないが、それらの単独投与またはオゾンを含む 2 種ないし 3 種の併用試験のいずれにも、本試験の実験条件下において特記すべき (亜) 慢性毒性や発が

ん性は認められないものと判断した。ただし、発がん性については、本試験の最長投与期間が1年間であるので、その点でも十分な評価ができないものと判断した。」

次に、36行目からラットの1年間試験でございます。こちらについては、Wistar ラット雌雄各20匹を用いまして、やはり一用量のDBP、1,250 ppmを1年間混餌投与した試験でございます。こちらについては、39行目、体重に有意な変化がなく、肝臓、腎臓、脾臓重量に有意な変化がなく、肉眼的及び鏡検的变化も見出されなかったという試験です。

こちらにつきましても、次のページ5行目ですが、「本専門調査会としても、一用量の試験であることから、NOAEL/LOAELを評価すべきものではないが、少なくとも本試験では特記すべき慢性毒性が認められないものと判断した。」

また、9行目からは腫瘍のスクリーニングとなります形質転換試験がございまして、哺乳類細胞を用いた細胞形質転換試験が実施されており、マウス Balb 3T3 細胞を代謝活性系非存在下でDBPに3日間暴露したところ、細胞形質転換集数に有意な増加はみられなかったという試験でございます。

次に、神経への影響に移ります。

神経への影響については、発達神経毒性試験と言えるものが2報ありまして、まず①では、妊娠したWistar ラットにDBPをGD6～PND28まで混餌投与し、児動物の発生及び神経行動学的パラメーターが観察されました。これにつきまして、24行目ですが、神経行動学試験において有意な影響が見られたのは雄児動物で、10,000 ppm投与群において正向反射が遅延し、前肢のグリップ時間が短縮、それからモーリス水迷路試験では逃避潜時及び遊泳距離が短縮などして、参照記憶や空間学習が増強されたという知見です。一方、29行目の370 ppm投与群では、逆に前肢のグリップ時間が短縮し、モーリス水迷路試験における学習訓練での逃避潜時及び遊泳距離が延長し、プローブトライアルでも時間が短くなったという試験でございます。この件につきまして、34行目なのですが、著者らは、性別と投与量により影響が異なり、雄は雌に比べ、感受性が高い可能性があると考えしてございます。

次に、39行目は、この①の試験を行いましたLiらの2010年の報告でございまして、同様なプロトコルですが、強制経口投与で行っております。27ページ目5行目からなのですが、このモーリス水迷路試験の結果、対照群に比較して有意な影響が見られたのは、最高用量群、675 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物のみで、PND30～33における空間習得に増強が見られ、学習訓練4日目の逃避潜時及び遊泳距離が対照群より短縮したという知見でございます。これについては、著者らは、PND21において、海馬において脳由来神経栄養因子(BDNF)が625 mg/kg 体重/日投与群では増加をしているということも見出してございます。

次に16行目なのですが、これは参考試験とするところを、表題が抜けております。申しわけございません。この参考試験につきましては、NTPやEUの評価書に取り上げられました3か月試験におきまして、20行目ですが、EPAの機能観察総合評価を用いて神

経系の機能が評価されてございます。ここでは投与の影響は観察されなかったと報告されています。

また、22 行目では、母動物に 0.01、0、1 mg/kg 体重を投与すると、児動物の身づくろい動作の頻度が対照群より減少したという知見ですが、これにつきましては、28 行目ですが、「1 群 2 腹のデータであり、本試験の方法が情動安定性を評価可能かどうか疑問がある」というふうな御判断をいただいております。

次に、31 行目、免疫系の影響です。こちらにつきましては、これまで説明してまいりました 13 週間試験ですとか、そちらの方で脾臓や骨髄やリンパ節など免疫に係る臓器を病理検査してございます。それについて、重量ですとか病理組織学的な影響はみられなかったという知見のみで、その他の報告は見当たりませんでした。

次に、28 ページ目では、4 行目の内分泌系への影響について、事務局で知見を整理中で、まだ今後御検討いただきたいということでございます。

次に 遺伝毒性につきましては、まず *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験につきまして、表にまとめさせていただきましたので、それを用いて説明させていただきます。

まず *in vitro* 試験につきましては、28 ページ目の下から *in vitro* 遺伝毒性試験として表にまとめさせていただきました。

まず、原核細胞によります復帰突然変異試験につきましては、幾つかの株で弱い陽性の知見がございました。それから、DNA 修復試験では全て陰性でした。

また、次の 29 ページ目に移りまして、哺乳類細胞についての試験です。コメットアッセイでは、ヒトの粘膜細胞において DNA 一本鎖の切断が観測されています。また、突然変異試験ではマウスリンフォーマ試験が行われておりまして、Hazleton Biotechnologies (1986) で行った試験などにおいて、代謝活性化系がある条件で陽性、また、逆に Marshman らの 1995 年の報告では、代謝活性化系がない条件で陽性の結果が出ております。その他、染色体異常については陰性の試験、一方、姉妹染色分体交換試験につきましては、用量依存性はないですけれども、統計学的に有意な 2 倍未満の弱い陽性反応が得られております。

次に *in vivo* 試験につきましては、30 ページ目に表にまとめてあります。

まず、マウスを用いた小核試験が行われております。こちらにつきましては、BASF (1990d)、それから Marshman (1995) が試験を行っておりまして、いずれも陰性の結果が得られております。

次に DNA 損傷試験ですが、マウスに DBP を 8 週間経口投与した後の肝臓細胞で DNA 損傷、こちら、コメットアッセイなのですが、「DNA 損傷は観察されたが、損傷の増加は有意ではない。著者らは、弱い変異原である」というふうに結論しております。一方、同じマウスにて骨髄細胞では結果は陰性となっております。

また、優性致死試験が行われておりまして、こちらについても結果は陰性でございました。

以上、遺伝毒性試験についてまとめをいただいております、それについて御紹介しますと、30 ページ目の 18 行目からになります。「本専門調査会としては、以上の DBP の遺伝毒性試験結果から、*in vitro* で陽性を示す報告はあるが、DNA との反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、少なくとも *in vivo* では非遺伝毒性物質と考えるのが妥当であると判断をした。」

以上、動物等での知見につきまして御説明を終了させていただきます。ありがとうございました。

○能美座長 どうも御苦労さまでした。

それでは、専門委員の先生方から御意見をいただければと思います。

まず最初に、急性毒性、それから亜急性毒性、慢性毒性、発がん性試験の部分についてコメントをいただければと思います。御担当いただきました中江先生、那須先生からコメントをいただければと思いますが、那須先生、いかがでしょうか。

○那須専門委員 この部分は、中江先生がとても丁寧に直していただきありがとうございます。

私、気づいたのは、かつてはこういう評価をやっていたのですけれども、肝臓の重量の変化とか、そういう重量変化で NOAEL とか LOAEL を決めている点ですね。それが今もできるのかどうかというのが、ちょっと疑問になりました。

それから、もう一つは、ちょっと事務局とやりとりしたのは、さっきの卵管癌の問題ですね。私もこの論文は読んでみましたが、確かにアブストラクトにまで書いてあるのですけれども、でも、対照群がゼロだという記載がきちんとしていなくて、文章を読めばゼロだったろうということは推測できるのですけれども、その辺がちょっと残念だなという気がしました。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 おおむねは、事務局で直していただいたのが、私どもとの協議の上のことですので、その通りなのですけれども、幾つか追加をいたします。まず、追加すべきことでは、21 ページの 20 行目、ラットの 4 ないし 6 日間試験ですけれども、これの 30 行目から 32 行目のまとめのところで、精巣相対重量の減少ということをメルクマールにして一応の LOAEL をとっておりますけれども、その前にもあったように、普通、相対重量の変化のみで絶対重量の変化がなかったり、あるいは組織学的に変化がない場合、毒性学的な意義を疑うと考えるわけです。ただ、今回の場合は、予備試験で、26 行目から 28 行目に書いてございますように high dose の DBP で精巣の組織学的な毒性変化を捉えておりますので、それを含めて LOAEL をとったというのが正しい考え方です。

急性毒性に関しましては、この一番最初のものを除くと、いずれもそれぞれまとめのところに書いてありますように単性でありましたり、あるいは短期間であるというような問

題がありまして、いわゆる overall の評価をするときの NOAEL、あるいは LOAEL として採れるものと考えてよいかどうかは、それぞれ検討すべきかと思います。ただ、いずれも、特に精巢毒性についてはメカニズムを類推させるような情報もあったので、それはそれで、情報としては十分なものかと思います。

それから、問題は慢性毒性試験及び発がん性でございまして、既に御報告がありましたように、1 年の試験しかないので、そもそも発がん性は評価できないのです。あくまでも 1 年間の試験でどうでしたかという意味では、この二つの試験がありますけれども、いずれも少なくとも有意な腫瘍の発生は見なかったということで、この条件では発がん性がなだらうということと言えます。しかし、一般論としての、というか、毒性評価の常道としては、発がん性がない、あるいはあるという判断がしにくいという問題がございまして。

そういう話の上で見ていただくこととなりますが、24 ページの 36 行目からの、このマウスの試験は、そもそも本来オゾンの評価をしたかった論文でありまして、ですからオゾンがベースになっていますね。ただ、DBP も使っているのがあるので、その情報は使えると思います。

いろいろごちゃごちゃ書いてございましてけれども、先ほど那須先生がおっしゃったように、確かに対照群のデータが明確でない部分がある。ただ、その論文をずっと読んでみると、対照群でなかったものは「なかった」と書いているものもあり、その他のものは変化があるもののみを書いています。これはレビューされたペーパーなので、レビューワーは見ているわけですから、当然ながら対照群の値がないものは対照群でゼロだったというふうに読んでくれるというのが雑誌側としての認識であると思っております。その前提でこの論文の評価をしております。

25 ページのそこそこに、頻度に関して、有意であるとか有意でないとかいう表現が出てまいりますけれども、この論文の問題点として、対照群がゼロであると推定することはできるのですけれども、少なくとも私はできると思うのですけれども、統計学的评价については明確な記述がないということが挙げられます。これはしようがないので、対照群はゼロであろうと思われるものはゼロとし、あるいはそうでないものはそうでないものとして、とりあえず私と、それから事務局は事務局としてやったのでしたっけ。

○今井評価専門官 こちらも、同じソフトではないかもしれませんが、フィッシャー検定で行いました。

○中江専門委員 やってましたよね。両方でそれぞれに出ているデータを使って統計学的评价を軽くやってみて、評価書にはそれに基づいた内容を書いています。

そうすると、非腫瘍性病変については、そこに書いてございますように、例えば 25 ページの 15 行目から 17 行目に書いてあるような幾つかなの変化を除くと有意な変化がないということになります。しかも、これらは DBP+オゾン+NNK の、要は三者併用群のみでの話であると。ということは、裏を返せば DBP 単独群でこういった変化がないということですね。

それから、腫瘍性変化については、先ほど来お話が出ている卵管癌がありますけれども、これも統計学的に有意に発生頻度が増加しているわけではない。ただし、この卵管癌に関する問題点は、25ページの20行目から23行目に書いてございますように、DBP単独で出ているということです。それにオゾンなり、あるいはNNKなりが併用されていても、出ている例数、したがって頻度は同じでありまして、2例、10%なわけですね。したがってこれは、もしこれが化学物質によるものであるとするならば、恐らくDBPのものであろうと推定できる。

繰り返しになりますが、この論文では明確に対照群がゼロと書いていないのですけれども、先ほど来申し上げているように、ゼロであろうと推定される。ですが、他の幾つかのバックグラウンドデータを事務局の方で探していただきましたり、あるいは、今日はおられませんが、三森先生にもお聞きしたりをして、私も自分でちょこちょこ探してみましたけれども、一般的にマウスの自然発生卵管癌というのは極めて少ないのです。少なくともそういうふうには調べた中では出てこなかった。ということは、たとえ統計学的に有意差のない少数例であるとはいえ、非常にまれな腫瘍が化学物質の投与によって出ているということであり、少なくともそれに留意する必要がある。ひょっとするとフィンガープリンティングな変化かもしれないと。

大分前に言ったので、お忘れかもしれないのもう一度言うと、これは1年間の試験なので、2年間やるとどうなるかわからないということがあります。この論文の著者たちは、そこまで細かく言っておりませんが、恐らくそういうことを意識して、この卵管癌について注目をしているわけでありまして、我々としても、そういうデータがあり、そういう考察ができる以上、少なくともその可能性なり懸念なりを持っておく必要がある。矛盾するようなことを言うようですが、とはいえ1年間の試験であり、かつ発生頻度増加に統計学的な有意性はない、あるいはないと推定されるので、例えば評価書に卵管癌を発生しましたというふうには書く必要は全くございませんし、現時点でそれを強く疑うわけでもないというのが私の考えです。けれども、ではどう処理するかというのを、この調査会で議論していただければと思います。

それから、もう一つの問題点は、次の36行目からのラットの試験でありまして、二つある内の両方なのですけれども、いわゆる毒性変化がほぼない。その1つ目のオゾンの試験の方でも、少なくともDBP単独群では1年間やってもほとんどとるべき変化がない。この2つ目のものもとるべき変化がない。つまり、亜慢性毒性試験でいろいろ見られた肝臓なり腎臓なり、あるいは一番問題となる精巣なりの変化がないのです。ここで考えられることはそれらがどうなったのという話でありまして、可能性としては1年間やっただけでなくなるのだよという考え方もありますけれども、あまりそれは考えにくいので。結論から言うと、理由はわかりませんが、少なくとも2番目の試験はWistarでして、前の方のいろいろな表記を見ると、どうもWistarは感受性が低いように読めます。代謝の方でも、これは代謝の先生方に確認していただかないといけないかもしれませんが、そのよう

にも見えますし、毒性試験を見てもそのような感じがしますので、それが一つの原因ではないかというのが考えられる推論の一つです。ただし、それを根拠立てるものはないです。

以上が大体でございます。それから、これは蛇足ですけども、26 ページの 9 行目から 13 行目の Balb 3T3 の試験は、*in vitro* の試験でありますし、パラメーターというか指標が形質転換ですので、どちらかというところ記載をするのなら遺伝毒性に回すのが妥当でないかと個人的に思います。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。幾つか重要なポイントを指摘していただいたというふうに思います。

1 つは、やはり卵管癌をどういうふうに考えるかという点ですね。中江先生が今おっしゃられたように有意差はないし、また、逆の意味では 1 年間の試験ですよということで、前にこの調査会で検討しました DEHP の場合には肝発がんというのがあって、それは随分詳細にメカニズムを検討されたわけですけども、化合物が違うからと言ってしまえばそれまでですが、その点はどうなのでしょう。

○中江専門委員 24 ページの 18 行目から 29 行目のところに、SD ラットを使った試験で、フタル酸エステルの種類による差がいろいろ書いてあります。そのうちで肝臓の相対重量を見ていただくと、これは 25 行目から 26 行目ですね。そうすると、使ったものの中では DEHP が最も強く、DBP はかなり低いですね、それに比べれば。増加はしていますけれども。そういうようなこともあり、やはりフタル酸エステルによる違いはかなり出ていると思うのです。

その傍証であるのは、先ほど来お話をしている亜急性試験では明確に、当たり前と言えども、*peroxisome* 増殖による肝肥大を含む毒性が出ておりますけれども、先ほどの卵管癌が出たオゾンの試験、それからもう一つの Wistar の試験も肝臓で何も出ていません。何もというか、ほぼ出ていません。これは考えてみればおかしな話で、少なくとも数週間なり 13 週間なりやったら肝臓にはっきり *peroxisome* 増殖が出るのに、何ら肝臓に変化がないというのは普通考えられないので、先ほどもちょっとお話ししたように、可能性としては、1 年間やり続ければだんだんなくなっていくということもあり得ますけれども。ただ、オゾンの試験は 6 週とか 32 週の試験も同時にやっているので、そこから考えても、まずその仮説はとれないので、ちょっとそういうところに問題はあるかと思うのです。先ほど来申しましたように、あり得るとすれば、用量と、それから使った strain の問題があるのかもしれませんが、それは単に類推をしているだけです。

○能美座長 ありがとうございます。

今、中江先生の方から、亜急性の場合には肝に対する影響とかは見られるけれども、もう少し長期の場合だとそういうものがみえてこないのはどうしてでしょうということで、代謝の問題というのでも出たのですが、この Wistar ラットについて、何かそういう特殊な代謝があるかというようなことはあるものなのでしょうか。横井先生、いかがですか。

○横井専門委員 それはちょっと聞いたことはありませんというか、調べたことがないので何ともコメントできませんけれども、知っている限りでは差があるとは聞いたことがないですね。調べてみます。

○能美座長 この DEHP の場合ですと、肝に対する毒性、peroxisome の増殖とかというのは、これは、その代謝物ではなくて本体が基本的には効いているものだということなわけですね。そうすると、代謝が速ければ速いほど、その毒性は減弱していくというふうな考え方でよろしいわけですか。

○那須専門委員 多分代謝物の方だと思います。DEHP そのものではなくて、代謝物の MEHP か、あるいはジカルボン酸。だから、DBP も多分同じだと思うのですね。代謝物の方が、恐らく PPAR (peroxisome 増殖因子活性化受容体) に対する作用というのは大きいと思います。

○能美座長 そうしますと、代謝がより進んでいる方が、そういう毒性が出てくる可能性が高いと。少なくとも peroxisome に対する影響という点では、代謝物が出てくるという点ではというふうな考え方でよろしいですか。

○中江専門委員 言い忘れていたというか見忘れていたというか、22 ページから 23 ページにかけての peroxisome 増殖活性に対する 2 つの試験で、これはどちらも Wistar 系を使っておりまして、1 つ目はちょっと珍しい Wistar の系統ではありますが、2 つ目は普通の Wistar です。1 つ目は 2 週間で、下が 28 日、4 週間なので、やはりこれも短いですが、きっちり Wistar でも peroxisome 増殖はあるというので、ですから、そうすると系統差はあまり言えない。それから、もちろんオゾンの試験は B6C3F1 なので、これは 17 ページの 13 週試験もそれですから、やはり少なくとも 13 週以下の試験ではマウスでもラットでもちゃんと肝臓で反応しているの、それから考えると、この 1 年の試験はちょっとどうかねという気がします。

○能美座長 なかなかそういう点で統一的に全体を説明するのは難しいということかなと思うのですけれども。

○中江専門委員 そうですね。あるいは、何度も同じことを言っていますけれども、ちょっとあり得ないだろうと思いつつも、DBP は長期間やったら例えば耐性が出てくるとか、そんなことでもない限りはおかしいので、そうすると、用量の問題があるかもしれませんが。でも用量は似たような用量を使っているの、結論的に言うと、この二つの試験は非常に危ういことになりますね、信頼性という意味で。ですから、そういうふうな観点も含めて、そこまでは今まで私も事務局に言っておきませんでしたけれども、そういう観点からの記載も必要になるかもしれませんので、それもあわせて議論していただければと思います。

○能美座長 特に今回はないかもしれませんが、全体の食品影響評価をしていく場合に、このデータをどういうふうにとっていくかということが一つ問題になるかと思うのですけれども、今、中江先生がおっしゃったことは、一つの論文に対する重さといいますか、考

慮すべき点ではないかというふうに思います。

○吉田専門委員 ちょっと教えていただきたいのですけれども、この今のオゾンと NNK を組み合わせた研究というのは、そもそもが DBP 自体を、例えば promoter 的な発想でスタートしているのですか。それとも、全くそういうことを頭に入れないままで試験計画を組んでおられるのかどうか、何でそうなってしまったのかというのか、ちょっと教えていただきたいのですけれども。

○中江専門委員 Co-carcinogenesis を見ていると言っていますね。24 ページの 38 行目から 39 行目に書いてあるように、基本的にはそもそもオゾンの発がん性を見たかったので、オゾンとは全く違う系統の、だけれどもそういうやばそうなやつを合わせた。やばそうなやつを合わせたというときに、NNK は、もうここに明確に書いてあるようにたばこ関連ニトロアミンですから、肺にリスクがあるのがわかり切っているのでよくわかるのだけれども、何で DBP を使ったのかというのが、ちょっと私もよくわからないのですけれども。いずれにしても、あくまでもこの試験では、そういう co-carcinogenesis という観点で使っていると。ですから、promoter という発想ではないです。promoter というか、そういう 2 段階発がんの感覚ではございません。

それから、ごめんなさい。違う話で、しかも話が戻ってしまいますけれども、25 ページの 4 行目から 13 行目までには DBP 単独の話がちらちら書いてございますけれども、ここで見る限り、やはり少なくとも 32 週までは肝臓、それから精巣の変化は出ているわけですね。したがって、そうすると、1 年だけが出ないと。それはラットでもマウスでも出ないと、この 2 つの論文を信用するならそういうことになるので、繰り返しになりますけれども、ちょっと解釈が困るところです。

ただし、この Kim and Cho の論文は、むしろ逆に 32 週までこういうものが出ているから信頼性がゼロではないと。言ってることが行ったり来たりになって申しわけないのですけれども、そういうふうに考えないとしょうがないので、非常に悩ましい論文でございます。

○吉田専門委員 あと、ちょっと細かいところなのですけれども、その 23 ページの 3 行目のところの「Wister」って、ここの「Wister」は特殊なやつだというのではなくて、これは「a」ではなくて「e」なのですかね。Wister Riv:Tox ラットのやつ。

○中江専門委員 ごめんなさい。そこはちょっと見ておりませんでした。これは多分タイプミスだと思います。

○吉田専門委員 ミスですね。わかりました。

○能美座長 他にはいかがでしょうか。

先ほど那須先生、肝臓の重量を指標にして、こういう毒性を考えるのはということだったのですけれども、中江先生、何か、先ほど相対重量と絶対重量のお話が出ましたけれども。

○中江専門委員 例えば肝臓に関しては、一般的な指標、血液生化学的なことを除いてで

すけれども、絶対重量と相対重量と組織学的な変化がありますね。組織学的な変化が明確にある場合は、重量が変わろうが変わるまいが、毒性があると言えます。ただし、組織学的な変化がない——ないというのは、少なくとも観察されるレベルより弱かったということですが——、あるいは組織学的変化に関する記載がない場合に、重量だけで書いてありますと、今度はそれが本当に毒性かどうかというものの意味づけを考えないといけないわけですね。このとき、絶対重量だけとか、あるいは相対重量だけが変わっていて、もう一方は変わっていない、あるいは絶対重量と相対重量の変化が逆転している場合は、体重自体の変化を計算に入れないといけませんけれども、それが標準化されるなら、通常そういうものを毒性変化ととらないわけです。しかし、絶対重量も相対重量も同一方向に動いて、しかもそれに用量相関性がある場合、少なくとも今のやり方では、毒性学的な意義が一定程度あるというふうに考えます。ただし、組織学的変化が記載がない場合はわからないですけれども、記載があるにもかかわらず、例えば組織学的変化がないと書いてあった場合は——本当はないのか、あるいは軽過ぎて認められなかったのかがわかりませんが——、少なくとも軽度の変化であると言わざるを得ませんけれども。一応、重量に関しては、そういうふうに考えております。ちなみに、それは、肝臓だけの話でございませぬ。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、次のセクションで神経への影響というのがございますけれども、この点について田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 今回、神経への影響ということで言うと、成体に対する影響というのは、先ほどの事務局からの説明にありましたように、参考の方になるのですが、OECD テストガイドライン 408 に従った試験ということで、これに関しては、影響がなかったという結論だとは思うのですけれど。

結局何か変化が出たというものについては、こちらの方に挙げている①、②の発達神経毒性試験ということで挙げられているわけなのですけれども、これ、同じ著者がやっている試験で、なおかつ試験条件も、使っている動物も Wistar ラット、妊娠 Wistar ラットの、その子供ですね。それからあと、混餌試験と強制経口投与試験というふうに①、②で違いますけれども、投与期間も同じです。

ですので、これ、両方あわせて評価した方がいいと思うのですけれども、これで共通して見られるのは、モーリス水迷路試験の空間記憶というのですか、空間認知の部分で、高用量を与えると、その高用量を与えられた母動物から生まれた雄のラットで空間認知の記憶がよくなる、改善されるというところだけが共通になっていまして、これについて影響ということであるならば、そのところは NOAEL というか、評価の対象になるのかなと思います。けれども、①の方の投与群の低用量群の方で出ている、逆に空間記憶が悪くなっている、この例については、①ではそういうふうに悪くなっているという結果が出ているのですけれども、②の方では出ていない。そういう評価はされていないということで、

どちらかという記憶が悪くなるということの方が重大だと思いますので、そちらの方の評価でいうと、①と②で一致していない。つまり再現性がなされていないということを考えて、下の方で出た影響をどう評価するかということに関しては、ちょっと評価が難しいか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。

何か、ただ今の御意見に追加のコメントがございますでしょうか。なかなかこちらについても一致した傾向というのは見出しにくいということかなと思うのですけれども。

○吉田専門委員 よろしいですか。27 ページの 13 行目のところに、海馬の BDNF の発現増加が関係する。BDNF 発現だったら、ある意味で言うと、今おっしゃったように、むしろいい方向だという可能性があるのですよね、そういう意味でいうと。だから、これはちょっと難しいですよね、逆方向云々になっているというのは。

○田中専門委員 それに関しては、①の方でも 10,000ppm 群という 797~1,483 mg/kg 体重/日、②では強制経口投与ですので 675 mg/kg 体重/日で、この高用量を与えたものに関しては、要するにモーリスの水迷路で逃避潜時と遊泳距離が短縮しているという、つまり記憶がよくなっているという、それは同じ結果が出ているのです。

○能美座長 よろしいでしょうか。

あとは免疫系への影響と、あと遺伝毒性で、遺伝毒性は私が担当したところですが、こちらにありますように、非常にいろいろな 28 ページ、29 ページにかけて表の 3-1、それからその次、30 ページですね。表の 3-2 に *in vitro* と *in vivo* の試験結果が載っておりますけれども、陽性の結果も幾つか点にはしておるのですけれども、有意差があるほど上がっていないとかですので、結論からしますと、この 30 ページのところから 18 行目から書きましたように、*in vitro* で陽性を示す報告はあるけれども、DNA との反応性に基づく変異を誘発するというものを示唆するものではなくて、少なくとも *in vivo* では非遺伝毒性物質として考えるのが妥当であるというふうに私は考えました。

先ほど中江先生から形質転換試験の話が出まして、26 ページですが、この形質転換試験も培養細胞を使っていろいろな発がん物質を見ているという点では遺伝毒性試験と似ておるのですけれども、こちらの形質転換試験ですと、いわゆる発がん promoter というのが引かかるというのが一つの特徴になっておまして、ですから、遺伝毒性と考えますと、基本的には DNA に対する毒性ということなものですから、どこへ入れるかというのがいつもよく議論になるのですけれども、我々の視点からすると、これは発がんの *in vitro* 試験ではないかという点もあって、発がんの方というふうに考えるわけです。発がんの先生からしてみると、これは *in vitro* 試験だから遺伝毒性にということで、見方としては、基本的には培養細胞を使って、DNA に対する影響というのは通常の遺伝毒性試験で見られるわけですが、プラスアルファのいわゆる発がん promoter が検出できますという点に、この形質転換試験の一つの意義があると思うのですけれども、今回の物質については陰性であるというふうな結果だと思います。

ですので、遺伝毒性、DNA に対する反応性のあるような物質ではないというふうに考えますし、少なくともこの培養細胞を使った試験では **promoter** 活性もみられないということではないかと思えます。

何かここまでの点で御意見、どうぞ。

○那須専門委員 ちょっとまた臓器重量の変化と NOAEL/LOAEL の話にこだわるのですけれども、先ほどの中江委員からの御説明ですと、やはり何か病理的な変化、本当に毒性が出ているという場合に NOAEL/LOAEL を判断するというのであれば、例えば肝体重比が変化していても、その変化する **dose** と、それから病理的变化がみられる **dose** という場合には、病理的变化が見られる **dose** を LOAEL/NOAEL に選択するというふうな考え方でいいのでしょうか。

○中江専門委員 いいえ、それは一連のものとして用量相関性が見られるのであれば、その重量の変化が変わるところをもって評価します。

○那須専門委員 ありがとうございます。

○能美座長 よろしいですか。

それでは、中江先生

○中江専門委員 遺伝毒性の続きでいいですか。

遺伝毒性のところ、ここの表が *in vitro*、*in vivo* で御説明があったのですけれども、例えば表Ⅲ-1 の *in vitro* の表を見て注釈を見ていくと、これ、プラスと書いてあるのは本当にプラスなのという感じがします。それから、30 ページの *in vivo* の表Ⅲ-2 です。これも例えば1個プラスがあるけれども、その注釈を見ると、DNA 損傷が検出されたが、損傷の増加は有意でない。有意でないのならマイナスではないのかという、例えばそういうふうに思ってしまうので、*in vitro* の方は、ちょっといろいろややこしく書いてあるので、そうはっきりは言えないのですけれども、わざわざプラスにする必要があるのか。コメントアッセイはどれもプラスっぽいですよ、これは注釈がついていないし。注釈のあるやつはどうなのでしょうというのがあるのですけれども。

○能美座長 そうですね。そこは事務局ともお話ししたところなのですけれども、著者の判定としては陽性だというふうに書いておきまして、ただ、こちらに書いてありますように、その損傷の増加というのは有意でないという注釈をつけたというところですね。

○中江専門委員 そうすると、この結果と書いてあるのは、著者の言っている結果を書いているのですか。

○能美座長 もちろん、こちらの事務局の方で、これを例えばマイナスとして注釈をつけても、一つのそういう形でもありかなというふうに思うわけなのですけれども。

○中江専門委員 いや、ですから、この表はどちらで書いているのですか。何らかの統一性があるはずですよ。あるいは、ないと困りますよね。このプラスマイナスは、注釈があるなしはともかくとして、誰の判断なのですか。

○今井評価専門官 事務局から御説明いたします。*in vitro* につきましては、この表の最

後にありますように、IPCS、ATSDR、それから EU の評価書の知見とか判断をもとに、この判断を記載してございます。一方、*in vivo* の試験につきましては、BASF と Marshman の試験につきましては、これは EU の評価書を引用しております、この Dobrzynska の論文につきましては調査事業で情報収集しまして、この判定結果を記載して確認いただいているところです。

以上です。

○林課長補佐 これは著者が言っているものを記載したものでございます。

○中江専門委員 全部著者。

○今井評価専門官 Dobrzynska についてはそうです。他のものにつきましては、他の評価書の判断です。

○中江専門委員 だけれども、例えば表Ⅲ-1 は、確かに 28 ページの 9 行、10 行におっしゃることが書いてあるけれども、注釈でいくと、必ずしも評価団体というか評価機関の見解が一致していないものもあるわけですね。その場合に、マイナスだ、プラスというのはどうやって決めたのですか。

○今井評価専門官 基本的には EU の評価書が最も充実した表でしたので、それをもとにして書いてございますし、IPCS にしかないものについては、その評価です。ただ、内容が食い違うというようものにつきましては注釈をつけまして、ただ、いずれにしても注釈がつくようなものについては、それほど注釈をつけなくなるような、余りはっきりした結果ではないのではないかというようなものがございます。

○中江専門委員 それはだめです。なぜかという、これ、今、我々はこれだけゆっくり話を聞いて「ああ、そうか」と。それでもおかしいと思いますけれども。でも、普通に読んだ人がそんなことわかりませんよね。そうしたら、これを読んだ人が同じような疑問を持って、このマイナスは何、このプラスで注釈がついているのは何というふうに考えたときに、もちろんそういう人たちは食品安全委員会に一々聞きに来ないし、聞きに来たところで、その都度説明するのかという話になりますよね。だから、それはやはり読んでわかるようなものでないとこちらも困ります。逆に混乱するだけです。少なくともこの評価書においては一定の統一的な基準のもとに、誰それの、例えば専門調査会の評価でマイナス、プラスをつけましたとか、そういうのがないと。ここの部分はほとんど EU に従いましたけれども違うのもあります、だったらわけがわかりません。しかも、それでマイナス、プラスが違い、かつ注釈で何とかはまた違いますとか書いてあったら、一体これは誰の何を言っているのかわかりません。

○能美座長 いや、基本的には、やはり責任はこの専門調査会にあると思います。ですから、EU がこう言っているというのは一つの参考意見であって、だから、それをこちらが受けとめるかどうかというのは、こちらの専門調査会の判断だと思います。

○中江専門委員 そうすると、この表Ⅲ-1、表Ⅲ-2 の結果の項は専門調査会でマイナス、プラスとしたものであり、その注釈は EU がどう言っているとか、IPCS がどう言っ

ているとかを注釈している、そういう判断と考えるとよろしいですね。

○能美座長 私はそう思います。そうでないと、この委員会の意義が、調査会の意義がなくなりますから。

○中江専門委員 それでしたら結構ですよ。

○能美座長 今、中江先生がおっしゃるように、ここの DNA 損傷のところを例えばマイナスと記載してもいいと思うのですが、やはりこういうむしろ*印をつけて、著者たちはある程度の増加としているけれども、統計的な有意差はないので、こちらの調査会としてはマイナスと判定したと、そういうふうな注釈をつけるというのも一つかなと思います。それについては事務局とも話をしまして、今日の調査会での議論も踏まえてどうしましょうかというように。

ですので、今回の DBP については、いずれも非常にたくさん試験が行われておるのですけれども、曖昧な、といいますか、こちらの目から見ますと本当にそうなのかなと思うような、そういう結果というのでも幾つかあるのですね。ただ、やはりそれを無視してということではできませんので、マイナスやプラスであったとしても、そこにはやはりどうしても注釈がついてくるというのはやむを得ないかなというふうに思います。ただ、やはり責任はこの調査会にあるのだと、少なくとも私はそういうふうに思います。

○中江専門委員 それでしたら、少なくとも 28 ページの 9 行目、10 行目、あるいは 29 ページの 12 行目から 14 行目の表記は変えていただかないと困るというのが一つですね。

もう一つ、個々の例でいけば、調査会としては結果的に遺伝毒性がないという判断をするわけですから、表上でプラスのものはよっぽどしようがないというか、少なくともそのレポートを見て、調査会としてポジティブとせざるを得ないと判断したものをポジティブとすべきですから、例えば表Ⅲ-2 のマウスの肝細胞の DNA 損傷は調査会としてマイナスにして、逆に著者が「ふえていると言っている」という注釈をつけるべきであると思います。

その他、細かいことを全部私は見ていませんけれども、表Ⅲ-1 のポジティブがついているやつも同じように判断して、調査会としてはポジティブをつけざるを得ないのかどうかもう一度考えていただいた方がよろしいかと思うのですが。

○能美座長 検討させていただいて、取り計らわせてと思います。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 確かに、この調査会の存在意義からすると判断しないといけないのですが、今までの形からすると、表は著者の判断を入れていたと思います。著者はプラスと言ったのは表に載っているけれども、文章で「この調査会では、これはこれこれの理由で重要視しなかった」というようなやり方で。フォーマットの話ですけれども、今まではそうしていたと思うのですが。

○中江専門委員 それでしたらそれでもいいのです。私が言っているのは、どっちかに統一して、それがわかるように書いてくださいと言っているわけですから。先ほど来の話で

は調査会の結論を書くとおっしゃったので、それなら、それがわかるように書いていただかないといけないし、著者の判断を書くなら、それはそれでいいのです、著者のものを書きましたよというふうにごここにきっちり書いておかないといけない、それがぶれると意味がわからなくなると言っているのです。

○能美座長 おっしゃるとおりだと思います。

○井口専門委員 遺伝毒性のところの表Ⅲ-1 は、一体どれぐらいの濃度を使ったものかというのがこれでは全くわからないので、ネガティブが多いにしても、どれぐらいの濃度で調べた結果というのをどこかに少し書いておいていただいた方がいいのではないかなと思います。ただ表だけではなく。

○能美座長 データがないというのも結構随分出ているようで、データがあるものについては通常濃度が記載されているかなと思うのですけれども。評価書から孫引きしているような例もあるかなと思うのですが、いずれにせよ、この表のⅢ-1 と 2 の記載については事務局の方と検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、もう少し評価書の続きの部分について、できる範囲で説明をお願いしたいと思います。

○今井評価専門官 それでは、評価書（案）について、ヒトにおける影響を紹介させていただきます。

まずは、ヒトにおける影響につきましては、遺伝毒性試験が終わりました 30 ページ目からなのですが、まず (1) 急性毒性としましては、DBP を 10 g 誤飲したところ、27 行目、結膜炎がみられまして、次のページに移りまして 1 カ月後に完治したという知見がございます。

亜急性毒性につきましては、まず①に職業暴露による影響をまとめさせていただきました。職業暴露につきましては、DBP とか DEHP を可塑剤として使用した PVC 製フローリング製造工場の男性労働者につきまして、暴露指標として尿中の MBP 濃度をみております。尿中 MBP 濃度が高いと、13 行目ですが、遊離テストステロン濃度と負の相関があったとの影響がみられております。

次に 17 行目、②男性の生殖系に対する影響。

ちょっと、今、説明いたしますと、主に尿中の MBP 濃度を DBP の暴露指標として用いて、得られている生体影響を比較した知見が多くなってございます。環境中の暴露濃度とかを調べた知見というのは、今回集めた知見ではございませんでした。

説明に戻らせていただきます。a. 精液パラメーターにつきましては、24 行目、34 行目、Duty ら（2003）や Hauser ら（2006）が、不妊相談を受診したカップルにつきまして尿中 MBP 濃度と精液中の精液パラメーターの関係を調べております。Hauser らは、Duty らの調査を拡大した調査を行っておりまして、その結果につきましては 35 行目、443 名について調査を行っております。この調査を行った結果、次のページに移りますが、尿中 MBP 濃度の増加に対しまして、乏精子症及び精子無力症のリスクが用量反応関係を

伴って増加したという知見が得られております。一方、10 行目になりますが、Wirth ら (2008) が予備調査を行ったところ、米国のミシガン州の不妊クリニックを訪れたカップルの男性パートナー45名では、この Duty、Hauser らに見られたような、16 行目ですが、乏精子症、精子無力症、精子奇形症のオッズ比の増加や変化は有意ではなかったという報告が得られています。

18 行目では、スウェーデンの報告なのですが、重大疾病のない 18~21 歳の男性 234 名を対象とした調査では、24 行目、尿中 MBP 濃度と各生殖マーカーの平均値に有意差はなかったということが知られております。

27 行目は Toshima ら (2012) の調査結果ですが、東京の不妊相談したカップルの 42 名の調査が行われています。29 行目ですが、尿中 MBP 濃度と有意な関連が精液パラメーターであったのですけれども、精子濃度の偏回帰係数は正であった、要するに尿中の MBP 濃度がふえると精子濃度は高くなるという傾向が見られました。

31 行目は中国における二つの調査でございます。Liu ら (2012) の知見では、不妊相談を依頼したカップルの男性パートナー97名では、35 行目ですが、第 1 三分位群に対して第 3 三分位群の乏精子症のオッズ比は 12.0 で、95%CI が 1.10~143 であり、ごく弱い用量反応性 (p for trend=0.05) がございました。さらに、同じ行なのですが、Han ら (2013) の、泌尿器及び生殖に関する疾患のない 20~40 歳の一般男性 232 名に関する調査が行われております。結果につきましては、次のページの 1 行目なのですが、尿中 MBP 濃度が中央値より高い群では、低い群に比べて精子濃度が $40 \times 10^6/\text{mL}$ より低くなるおそれが 1.97 倍、ただし 95%CI は 0.97~4.03 なのですが、ございました。

以上をまとめますと、「不妊のおそれがある男性集団の報告が大多数であるが、幾つかの報告で尿中 MBP 濃度と精子濃度や精子運動率の間に負の関連が認められて」おります。

また、8 行目、13 行目は、精液サンプル中のフタル酸ジエステルとの関係でありまして、10 行目は中国の知見ですが、精液中のフタル酸ジエステルの濃度が高いと、精液量ですとか精液液化時間と相関が認められたと。13 行目も、不妊症の男性の精液中のフタル酸ジエステル量は健常な男性よりも濃度が高かったという知見でございます。これについてまとめますと、27 行目なのですが、「以上のように、精液サンプル中の DBP 濃度と精液パラメーターとの間に関連が見られているが、精液中の DBP 濃度が暴露の指標として適切かどうかの評価が必要であると考えられ」ております。

次に、性ホルモンへの影響ですが、やはり 32 行目、Duty ら (2005a)、それから 9 行目の Jönsson ら (2005)、これはスウェーデンの調査です。成人男性における調査が見られておりますが、尿中の MBP 濃度と明確な関連はみられていません。

一方、14 行目なのですが、デンマークとフィンランドのコホートでは、母乳中のフタル酸モノエステル濃度と生まれた男児の性ホルモンの関係がみられておりまして、こちらにつきましては、19 行目ですけれども、母乳中 MBP 濃度と血清中の SHBG、LH/遊離テストステロン比と正の相関、遊離テストステロンと負の関連があったという結果が得ら

れております。

以上をまとめますと、「成人男性では、尿中 MBP 濃度と性ホルモン類の血中濃度の関連は明確ではないが、母親の母乳中の MBP に暴露した男児の血清中ホルモンにげっ歯類のデータと類似する関連がみられた。」、これは著者が言っていることなのですけれども、「みられた」ことから、「乳幼児期は DBP の影響に対して脆弱である可能性があると考えられる」とまとめてございます。

では、女性の生殖に対する影響でございます。

まず、a については子宮内膜症、子宮筋腫、多嚢胞性卵巣症候群です。

まず尿中 MBP 濃度との関係をみた報告がございまして、これは 33 行目から、日本において子宮内膜症について調査が行われております。こちらにつきましては、尿中 MBP と子宮内膜症の増加は有意ではなく、症状との用量反応関係もみられておりませんでした。

40 行目からは米国での Weuve ら (2010) の報告がございまして、こちらについては、1,227 名の女性の尿中 MBP 濃度と内膜症や子宮筋腫の診断歴の関係を調査したところ、いずれの症状とも有意な関連はありませんでした。ただ、二つの症例を合わせますと有意にオッズ比が上昇しております。それが 8 行目に当たります。

一方、11 行目からは血中の DBP に関する調査でございまして、まずこの 11 行目の Reddy らのインドにおける調査では、子宮内膜症のある不妊の女性の方が、他の症状で不妊の女性や対照群よりも有意に DBP 濃度が高かった。また、20 行目にありますように、中国の患者 18 名の調査なのですけれども、多嚢胞性卵巣症候群の調査では、やはり患者群の方が、血中 DBP 濃度が高かったという試験がございまして。

26 行目は妊娠期間や流産なのですが、これにつきましては Meeker ら (2009b) の早産群と満期産群の調査では MBP 濃度が高い方が早産のオッズ比が高いという知見がありますけれども、34 行目にありますように、多民族コホートの母子 352 組の調査がございまして、それから、37 行目ですけれども日本の母親と新生児 149 組の調査、こちらでは有意な関係はなかったという結果が出ております。

次のページのデンマークの調査ですけれども、Toft ら (2012) が 128 名について流産との関係を調べておりますが、これも有意な関連はございませんでした。

それから、その他につきましては、8 行目からが López-Carrillo ら (2010) の知見なのですけれども、乳癌との尿中 MBP の関連は、交絡を補正しますと有意な関連は見られませんでした。

それから、17 行目なのですが、早発乳房患者群と、それから対照群で血中の DBP 濃度を比べますと、症例群の方が血中のフタル酸エステルが高検出されていたという知見でございます。

24 行目につきましては、胎盤の栄養膜分化に関する発現の量と、それから尿中の MBP 濃度を比べたところ、栄養膜分化に関する遺伝子の発現が低かったという知見でございます。

「以上のように、MBP の尿中濃度と子宮内膜症の間に有意な関連は報告されていない。一部の報告に妊娠期間との有意な関連がみられた」というところでございます。

○能美座長 すみません。時間の関係もありますので、きょうはここまで紹介いただいて、ここまで議論させていただいて、その後は次回に持ち越しというふうにさせていただければと思います。

部分的なところで切ってしまうと非常に恐縮なのですが、これまでの部分について、吉永先生、何か。概括的なことでも結構ですのでコメントをいただければ。

○吉永専門委員 どう言ったらいいのでしょうか。報告されているものが網羅的に御紹介していただいているという感じかと思います。ただ、どの影響指標をとっても、その中に含まれている調査の数というのが非常に少ないというのがあって、どうも現時点では、まだ DBP のヒトに対する影響に関して何かまとまったことが言えそうな段階ではないのかなという印象だと思います。

きょう御紹介になった中では、唯一、例えば動物実験との関係などの観点から考えると、精子に対する影響みたいなものというのが少し注目すべきなのだろうというふうに——精液パラメーターですね——と思うのですが、この結果を見ても、やはりプラスだったり、マイナスだったり、プラスマイナスだったりという感じで、ある意味典型的な、疫学としてはまだ確実な段階では、結論が何かできる段階ではないのだろうなという印象です。

以上です。

○能美座長 井口先生、何か、もしありましたら。

○井口専門委員 私も吉永先生の御意見に追加するようなことはないのですが、私、多分今日で卒業なので、ちょっと気がついたところだけ。

細かい話なのですが、例えば 31 ページは真ん中辺に精液パラメーターという、ここはちゃんと何が精液パラメーターかとあるのですが、これを動物実験の方の 22 ページの 12 行目にいくと、精液パラメーターではというふうにしてあるのですが、何が精液パラメーターか、そこには記載されていないのですね。ですから、その精液パラメーターは何だったかというようなことも入れた方がいいでしょうし、それから、31 ページは「遊離テストステロン」というのが 9 行目のところにきちんと書いてあるのですが、ここで一回定義したら、あとは遊離テストステロンは「FT」にすればいいのでしょうかけれども、また「遊離テストステロン」が後で復活してきていたり、丁寧に略語表が今回ついていたのでざっと見ていたのですが、FSH が 2 つあって、大文字の「FSH」と、その説明と、小文字の「FSH」の説明はどこが違うのかよくわからんとか、むしろ「FT」を入れて遊離テストステロンを入れるべきだとか、略語表に記載すべきものは一体何かというのを選択していただいた方がいいでしょうし、chemical の場合には小文字からスタートするのか、全て大文字なのか、何か混在していたりするのですね。いろいろな機関のところは大文字がいいとは思いますが。

それから、ブチル何とかというのは Bu というふうに略語になっているので、これはも

うブチルとスペルアウトした方がいいでしょうしというような細かいことがあるので、ここもあわせて今度皆さんに御意見を伺ったらよろしいと思います。すみません、余計な話をして。

○能美座長 ありがとうございます。

議論がまだ尽きないところで、本当はヒトに対する影響についても全体を議論できればと思ったのですが、ちょっと座長の不手際で時間が押してしまいまして、ここで本日の議論を締めさせていただければというふうに思います。

本日は、前回の議事録の修正点を確認していただきまして、動物への影響のうちの内分泌系の影響は除いて議論させていただいたと。ヒトへの影響についても、部分的ではありますがすけれども、そこについて議論をさせていただいたということです。ですので、次回については動物への影響のうちの内分泌系への影響について議論させていただき、それから、ヒトに対する影響の続きを行って、食品健康影響評価をどういうふうな形でまとめていくかということについて議論させていただければというふうに思います。

本日の議論を評価書案の中に反映して、次回の専門調査会の審議に向けて、事務局は準備をお願いいたします。

○林課長補佐 承知いたしました。

本日御指摘いただいた箇所、何か所かございますので、それぞれ御担当の先生方に御相談させていただいた上で評価書案の修正をさせていただきます。

また、動物の知見の内分泌系の影響につきましても、事務局での知見の整理が終わり次第、先生方に知見の確認をお願いしたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

○能美座長 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 特にございませませんが、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ますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○能美座長 本日は長い間審議ありがとうございました。

以上をもちまして、第24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。