

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第25回会合議事録

1. 日時 平成25年11月13日（水） 14：01～16：49
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 専門委員紹介
  - (2) 専門調査会の運営等について
  - (3) 座長の選出
  - (4) フタル酸ジブチル（DBP）に係る食品健康影響評価について
  - (5) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
能美座長、小野専門委員、小林専門委員、曾根専門委員、田中専門委員  
那須専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員、横井専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
熊谷委員長、山添委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、本郷事務局次長、磯部評価第一課長、今井課長補佐、  
今井専門官、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1－1 食品安全委員会専門調査会運営規程
  - 資料1－2 食品安全委員会における調査審議方法等について
  - 資料1－3 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について
  - 資料2 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジブチル（DBP）
  - 資料3 DBP毒性試験（生殖・発生影響）一覧
  - 資料4 発生毒性試験（ラット）（Lee et al. 2004）のまとめ

## 6. 議事内容

○今井課長補佐 定刻になりましたので、ただ今から第 25 回器具・容器包装専門調査会を開催いたします。

本日は、御多忙のところ、御出席をいただき、まことにありがとうございます。

食品安全委員会事務局評価第一課の今井と申します。座長が選出されるまでの間、議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび 10 月 1 日付をもちまして、本専門調査会の専門委員の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たります。

まず初めに、熊谷食品安全委員会委員長より御挨拶いたします。

○熊谷委員長 このたびは、御多忙の折、専門委員への就任を御快諾いただきましてありがとうございます。食品安全委員会の委員長として御挨拶申し上げます。

既に、内閣総理大臣から平成 25 年 10 月 1 日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門調査会の専門委員につきましては、委員長が指名することになっておりまして、先生方を器具・容器包装専門調査会に所属する専門委員として指名いたしました。

専門家としての優れた科学的知見と御見識を食品の安全性を向上させるための食品健康影響評価に生かしていただけることとなり、大変心強く思っております。今後とも、どうぞよろしくお願い申し上げます。

食品安全委員会は、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品健康影響評価を実施することを目的として平成 15 年 7 月に設置されたリスク評価機関であります。原則として毎週委員会会合を開催し、私を含めて 7 名の委員によりさまざまな案件を審議しております。また、食品安全基本法に基づき専門事項の審議を行うため、全体の運営等について審議を行う企画等専門調査会を含めまして、12 の専門調査会を委員会の下に設けております。この器具・容器包装専門調査会もその 1 つです。

リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づいて客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは非常に重要なことでもあります。専門委員の皆様方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家もいらっしゃいますけれども、最新の科学的知見に基づき、リスクアナリシス——リスク分析とも言いますが、の考え方を十分に御理解し、総合的に判断していただきたいと思っております。

なお、専門調査会の審議につきましては原則公開となっております。皆様方の検討結果をぜひ専門調査会の場で御発言いただければと存じます。それによって、傍聴者の皆様方も科学的な議論を聴くことができますし、情報の共有にも資するところが大きいと思えます。

さて、器具・容器包装専門調査会は医学、薬学、分析化学等の分野の計 12 名の専門委員の皆様方におかれましては、飲食を介して摂取するおそれのある、器具または容器包装から溶出する化学物質のリスク評価を行っていただく調査会となっております。皆様方におかれ

ましては、これまでの知識や御経験を十分に活かして御審議をお願いできればと思っております。

長くなりましたけれども、食品の安全性に関するリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられております。この仕事は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の皆様方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を速やかにかつ科学的に遂行すべく御尽力いただきますようよろしくお願い申し上げます。

どうもありがとうございました。

○今井課長補佐 ありがとうございました。

次に、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに4点でございます。資料1-1「食品安全委員会専門調査会運営規程」、資料1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」、資料1-3「「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について」、資料2「器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジブチル（DBP）」、資料3「DBP 毒性試験（生殖・発生影響）一覧」、資料4「発生毒性試験（ラット）（Lee et al. 2004）のまとめ」を用意させていただいております。

それでは、議事に入らせていただきます。まず、議事（1）の「専門委員紹介」でございます。私のほうからお名前の五十音順に御紹介させていただきますので、簡単な自己紹介をいただければと存じます。

小野敦専門委員でございます。

○小野専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の総合評価研究室の小野と言います。よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 小林カオル専門委員でございます。

○小林専門委員 千葉大学大学院薬学研究院の小林です。よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 曾根秀子専門委員でございます。

○曾根専門委員 初めまして。国立環境研究所環境リスク研究センター曝露計測研究室の室長であります曾根と申します。よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 田中亮太専門委員でございます。

○田中専門委員 食品農医薬品安全性評価センターの田中と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 那須民江専門委員でございます。

○那須専門委員 中部大学生命健康科学部スポーツ保健医療学科の那須と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 能美健彦専門委員でございます。

○能美専門委員 医薬基盤研究所の能美と申します。よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 松永民秀専門委員でございます。

○松永専門委員 名古屋市立大学大学院薬学研究科の松永でございます。どうもよろしく  
お願いします。

○今井課長補佐 六鹿元雄専門委員でございます。

○六鹿専門委員 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部の六鹿でございます。よろしく  
お願いします。

○今井課長補佐 横井毅専門委員でございます。

○横井専門委員 名古屋大学大学院医学系研究科の横井と申します。よろしくお願いま  
す。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

なお、石原陽子専門委員、中江大専門委員、吉永淳専門委員、井口泰泉専門参考人は、  
本日御欠席でございます。

また、本日は食品安全委員会から熊谷委員長と本専門調査会の担当委員である山添委員  
に御出席いただいております。

最後に、事務局を御紹介いたします。

姫田事務局長でございます。

○姫田事務局長 事務局長の姫田でございます。どうぞよろしくお願いいいたします。

○今井課長補佐 本郷事務局次長でございます。

○本郷事務局次長 本郷でございます。よろしくお願いいいたします。

○今井課長補佐 磯部評価第一課長でございます。

○磯部評価第一課長 磯部でございます。どうぞよろしくお願いいいたします。

○今井課長補佐 今井専門官でございます。

○今井専門官 今井智子でございます。よろしくお願いいいたします。

○今井課長補佐 五十嵐技術参与でございます。

○五十嵐技術参与 五十嵐でございます。よろしくお願いいいたします。

○今井課長補佐 私、評価第一課課長補佐の今井でございます。よろしくお願いいいたしま  
す。

次に、議事（2）の「専門調査会の運営等について」に移らせていただきます。

お手元の資料 1-1 及び資料 1-2 を御覧ください。

まず、資料 1-1 の「食品安全委員会専門調査会運営規程」でございますが、第 2 条に  
「食品安全委員会に専門調査会を置き、これらの専門調査会の所掌事務は、それぞれ別表  
の右の欄に掲げるとおりとする」と記載されております。

3 ページの上から 5 番目に器具・容器包装専門調査会がございまして、「器具及び容器  
包装の食品健康影響評価に関する事項について調査審議すること。」とされております。

1 ページ目に戻っていただきまして、第 2 条の第 2 項でございますが、「専門調査会に  
属すべき専門委員は、委員長が指名する」こととされております。

その次の第 3 項でございますが、「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属す

る専門委員の互選により選任する」とされております。

そして、第 5 項でございますが、「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とされております。

この規定にのっとりまして、後ほど座長の互選と座長代理の指名を行っていただきます。

また、第 4 条でございますが、「座長は、専門調査会の会議の議長となる」こととされております。

続きまして、資料 1-2 の「食品安全委員会における調査審議方法等について」でございます。これは、いわゆる利益相反に関する規定でございますが、専門委員の先生方におかれましては、資料 1-3 につけてございます「確認書」を御提出いただいたところでございますが、その根拠となっておりますのが、この資料 1-2 でございます。

1 の「基本的な考え方」でございますが、4 行目に「評価に係る調査審議又は議決は、各分野の第一線の学識経験者により行われているが、調査審議等に用いられる資料の作成に学識経験者が密接に関与している場合等、中立公正な評価の確保の観点からは、専門調査会における調査審議等に当該学識経験者が参加することが適当でない場合も想定される。」とございまして、このような観点からこの規定が策定されております。

2 の「委員会等における調査審議等への参加について」でございますが、(1)に委員等が①～⑥に掲げる場合に該当するときは、当該委員等を調査審議等に参加させないものとする。ただし、当該委員等の有する科学的知見が調査審議に不可欠であると認める場合は、調査審議に参加させることができるとされております。

①は、調査審議等の対象となる企業申請品目の申請企業やその関連企業から過去 3 年間に於いて新たに取得した金品等の企業ごとの金額が別表のいずれかに該当する場合、例えば報酬が年 100 万円以上という場合でございます。

②は、特定企業の株式の保有割合が全株式の 5%以上である場合。

③は、特定企業の役員等に就任していた、又は就任している場合。

④は、特定企業からの依頼により調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合。

⑤は、リスク管理機関の審議会の長である場合。

⑥は、その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められる場合とされておりました。この①～⑥に該当する場合は、基本的には調査審議に参加できないということになっております。

(2)でございますけれども、委員等に事実の有無を記載した確認書を委員長に提出していただくというものです。

そして、(5)で①から⑤までのいずれかに該当することが明らかとなった場合には、その調査審議等が行われている間、会場から退室させることとされておりますが、その委員等の有する科学的知見が調査審議に不可欠である場合は、委員長等がその旨を宣言した

上で、調査審議に参加させるものとなっております。

次に、この資料 1-2 に基づきまして、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御報告いたします。

本日の議事について、資料 1-3 にあります専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、この平成 15 年 10 月 2 日委員会決定 2 の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

確認書の記載に変更はございませんでしょうか。

それでは、今御説明いたしました内容について御確認いただきまして、また御留意いただきまして、専門委員をお務めいただきたく存じます。

次に、議事（3）の本専門調査会の「座長の選出」をお願いしたいと思っております。

座長の選出につきましては、資料 1-1 の運営規程の第 2 条第 3 項により「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」とされております。座長の推薦がございましたら、よろしく願いいたします。

那須専門委員、お願いします。

○那須専門委員 フタル酸エステル類の毒性評価に御経験があり、深い知識を持っておられ、かつこれまで座長を経験してこられました能美先生を推薦したいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○今井課長補佐 ありがとうございます。ほかに推薦はございますでしょうか。

田中専門委員、お願いします。

○田中専門委員 私も能美専門委員が適任かと存じまして、推薦いたします。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

ただ今、那須専門委員、田中専門委員から能美専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか。御賛同される方は、拍手をいただければと存じます。

（拍手）

○今井課長補佐 ありがとうございます。それでは、御賛同いただきましたので、座長に能美専門委員が互選されました。それでは、能美専門委員、座長席にお移りいただきまして、一言御挨拶を頂戴できればと存じます。

（能美専門委員、座長席へ移動）

○能美座長 ただ今、座長に推薦していただきました医薬基盤研究所の能美でございます。

これまでもフタル酸エステル類の毒性評価に携わってまいりましたけれども、引き続き先生方の御協力をいただきまして、公平かつ中立な評価を実施してまいりたいというふうに考えております。どうぞよろしく願いいたします。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

次に、食品安全委員会専門調査会運営規程第 2 条第 5 項に「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する。」とありますので、座長代理の指名をお願いいたします。

これ以降の議事の進行は、能美座長にお願いいたします。

○能美座長 それでは、議事の進行を引き継がせていただきます。

ただ今事務局から説明がありました座長代理の指名についてですが、私から座長代理として横井専門委員にお務めいただきたいというふうに考えます。指名させていただきます。いかがでしょうか。よろしいですか。

(拍手)

○能美座長 ありがとうございます。それでは、横井先生、一言お願いいたします。

○横井専門委員 前々々年度から継続してかかわらせていただいておりますけれども、まだまだ勉強不足ですけれども、一層きっちりやらせていただきたいと思っております。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。よろしくお願いいたします。

それでは、引き続き本日の議事に入らせていただきます。

それでは、議事（４）「フタル酸ジブチル（DBP）に係る食品健康影響評価について」です。

今回新しく専門委員として参加されている先生方もいらっしゃいますので、事務局から簡単に経緯と前回評価書（案）からの修正点について、説明をお願いいたします。

○今井専門官 では、資料 2 を御覧ください。

資料 2 の 7 ページ目「評価要請の経緯」です。平成 21 年 12 月 14 日付で厚生労働省より 6 種類のフタル酸エステル、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）、フタル酸ジブチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジイソデシル、フタル酸ジオクチル及びフタル酸ベンジルブチルにつきまして、食品衛生法に基づき食品用器具・容器包装に係る規格基準を改正することを検討するために食品健康影響評価を要請されております。このフタル酸エステルと申しますのは、ポリ塩化ビニルを主成分とするプラスチックの可塑剤として汎用される化学物質です。

器具・容器包装専門調査会では、これらの 6 物質につきまして個別に評価していくことが合意されております。6 物質のうち、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）につきましては、器具・容器包装専門調査会を中心に食品健康影響評価がまとめられまして、平成 25 年 2 月 18 日付で厚生労働省に評価結果を通知したところでございます。

フタル酸ジブチルにつきましては、4 ページ目にありますように平成 25 年 3 月から 9 月まで、合計 3 回の器具・容器包装専門調査会で議論を行っております。

資料 2 の評価書（案）の目次案を御覧ください。それぞれの項目につきまして、審議状況を「審議済み」、「一部未審議」、「未審議」と記載してございます。「一部未審議」及び「未審議」の項目につきましては、Ⅲの「2.実験動物等における影響」、「（３）慢性毒性試験及び発がん性試験」が一部未審議、その他（６）と（８）につきましては新規項目で、まだ未審議でございます。それから、Ⅲの「３．ヒトにおける影響」の「亜急性及び慢性影響」、こちらにつきまして一部未審議、それから「（３）ヒトにおける影響の

まとめ」につきまして新規項目となっております。また、IVの「(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定」、こちらが一部未審議となっている状況でございます。

では、前回評価書(案)からの修正点について御説明いたします。まず、この資料につきましては、前回資料部分について削除した部分は1本の訂正線、追加した部分は下線により見え消しで示しております。前回の審議を踏まえた訂正加筆のほかに表現がわかりにくい部分などをより正確にするために記載の整備を行っております。

訂正や変更で大きな点がありましたところを御説明いたします。

まず、27～28ページ、「神経発達毒性」につきまして、Liらの2報、2009年、2010年がございます。こちらを1つの試験として取り扱いまして、判断を追記いたしました。

この判断につきましては読み上げさせていただきますと、8行目からになります。「本専門調査会では、Liらによる2試験を一連のものとして合わせて検討した。妊娠ラットへの高用量の経口投与によりDBPに子宮内及び経母乳暴露した雄児動物では、迷路行動における空間学習の増強が2試験で一致して観察された。一方、低用量投与時にみられた空間学習の阻害には、十分な再現性がなかった。したがって本知見において、神経発達への影響について評価することは困難と判断した。」となっております。

次に、30ページ目になります。「免疫系への影響」が記載してございますが、免疫毒性試験が見当たらないことを明記いたしまして、それを踏まえて記載を全面的に改めました。

次に、30～48ページ目、こちらは新規項目として立てさせておりまして未審議でございます。

次に、48～53ページ目、「遺伝毒性試験」について、表に書かれております判定者が明確ではないという御意見がございました。踏まえまして、判定者が明確になるように記載を改めまして、また表に用量が記載していないという御意見がございましたので、用量を追加した表にいたしました。

次に、53～63ページ目につきまして、「作用機序」ですとか「その他の知見」を記載しております。こちらについては新規項目で未審議の事項でございます。

また、80～81ページ目になります。「ヒトにおける影響のまとめ」の項を新しく立てまして、ヒトの影響のまとめを記載いたしました。

以上が主な変更点でございます。

○能美座長 どうもありがとうございます。幾つか修正、それから加筆された新規の部分があるということで、事務局のほうから御紹介がありました。

本日は、まず実験動物における「内分泌系及び生殖・発生への影響」、それから「作用機序、その他の知見」について議論いただき、その後ヒトにおける影響の「亜急性及び慢性影響」、「ヒトにおける影響のまとめ」について御議論いただきたいと思っております。

今の目次でいきますと、資料2の2ページに目次がありますけれども、IIIの「2. 実験動物等における影響」というのがありまして、そこで「(6) 内分泌系及び生殖・発生

への影響（新規追加、未審議）」というところと、あとその下の（８）の「作用機序、その他の知見」、そこについて議論をいただいて、さらに「ヒトにおける影響」ということで「３．」の部分について「（２）亜急性及び慢性影響」と「（３）ヒトにおける影響のまとめ」、そこを今日は議論したいということでもあります。

まず、実験動物における「内分泌系及び生殖・発生への影響」と「作用機序、その他の知見」、実験動物に関する部分について、事務局から内容の説明をお願いいたします。

○今井専門官 では、資料２の 30 ページ目をお願いいたします。

そのほかに資料３といたしまして、生殖・発生への影響の毒性試験を一覧できるような一覧表を準備してございます。説明につきましては、評価書に沿って進めさせていただきたいと思いますが、審議の際などには３をお使いいただけるとよろしいのではないかと思います。また、資料４につきましては、この生殖・発生毒性の試験のうちの⑧番という試験に対応するものでございます。

それでは、資料２の説明をさせていただきます。

まず、各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、著者名と年が記載されておりますが、その後ろに「無」、「×」、「△」、「○」、「◎」、「事務局」と付記しております。これは、お手元にあります、フタル酸エステル類の食品健康影響評価の調査事業報告書の 8 ページにあるのですが、調査事業におきまして文献の重要性を分類したものでございます。このコメントを口述させていただきますと、「◎」が特に重要とされた知見、「○」が NOAEL/LOAEL の検討に用いることができるとされた知見、「△」が参考データ、あるいはサポートとしての知見、「×」が重要性が低いという知見でございます。また、「無」は特段の意見がないというものです。また、「事務局」と付記しているものは、この調査事業終了後に事務局が追加した試験になります。

また、前々回御審議いただいたのですが、毒性知見の整理に際しては、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いただくことになりまして、そこで、NOAEL/LOAEL の設定が可能かどうか。設定可能な場合、NOAEL/LOAEL として採用する値はどうか。NOAEL/LOAEL は設定できなくても DBP の毒性を理解するために記載が必要な知見かどうか。あるいは、評価書に記載する必要がないという観点で確認いただきました。

今回、生殖・発生影響につきまして御確認いただいた先生方は、小野専門委員、曾根専門委員、田中専門委員、那須専門委員、それから今回御欠席でいらっしゃいますが、井口専門参考人です。

では、内容を紹介させていただきます。

30 ページ目、24 行目、「（６）①生殖・発生毒性試験（マウス）」の試験でございます。こちらにつきましては、CD (ICR) マウスを使用しました投与量 53~1,750 mg/kg 体重/日を交配前 7 日間から混餌投与しまして、98 日間にわたり混餌投与しながら連続交配

を行った試験でございます。こちらにつきましては、31 ページ目 9 行目にありますように、NTP は、妊娠率及び一腹当たりの出生児数の減少に基づきまして、雌の生殖毒性の LOAEL を 1,750 mg/kg 体重/日、雌雄の生殖毒性及び発生毒性の NOAEL を 525 mg/kg 体重/日としております。

小野専門委員から、本試験では、中、低用量投与群について剖検は実施されていないという御意見をいただいております。曾根専門委員から特に重要な試験というふうな御意見をいただいております。最高用量群の 1,750 mg/kg 体重/日投与群は LOAEL でありますように、明らかに毒性が出ている試験でございます。

次に、「②発生毒性試験（マウス）」の試験です。こちらにつきましては、催奇形性をみている試験でございます。これも妊娠 ICR マウスの妊娠 0 日～18 日に、DBP を 80～2,100 mg/kg 体重/日を混餌投与して、妊娠 18 日目に帝王切開して胎児を調べました。飼料中 4,000 ppm 以上の投与量で生存胎児体重の減少がございまして、25 行目のように、著者らは DBP の影響が生じない最大量を 370 mg/kg 体重/日としてございまして、27 行目にありますように、全投与群で尾椎の骨化遅延が起こっておりまして、29 行目、NTP は、全投与群における胎児の骨化遅延に基づき、最低用量の 80 mg/kg 体重/日を発生影響の LOAEL として選択しておりまして、田中専門委員から同意という御意見をいただいております。

次の 32 ページ目「③発生毒性試験（マウス）」も催奇形性の試験でございます。こちらにつきましては、妊娠 C57 マウスに、DBP を 50 及び 300 mg/kg 体重/日を妊娠 7～9 日に経口投与しております。その結果、7 行目にありますように、300 mg/kg 体重/日投与群でのみ奇形が、主として眼の欠損、それから脳ヘルニアがみられております。

この試験につきましては、曾根専門委員から NOAEL/LOAEL の検討に用いることが可能ですが、参考としてもよろしい。それから、田中専門委員からは、投与期間が短いため、通常の投与期間であれば影響がみられたかもしれないということで、NOAEL/LOAEL までは設定できないという御意見をいただいております。

次に、④はマウスを用いた「生殖・発生毒性試験」でございます。こちらにつきましては、C3H マウスと C57BL/6 マウスを交配させまして、妊娠及び授乳期間、それから 16 行目にありますように、離乳時から 4 週間にわたって児動物を暴露しております。投与量は、飼料中 1,250～20,000 ppm を投与しております。この試験につきましては、NTP-CERHR は児動物の肝臓と腎臓の相対重量の増加に基づくと、発生毒性の NOAEL は特定できないというふうになっております。

曾根専門委員からは、特に重要な試験としてもよいという意見があります。そのほかに Lamb ら（1987）の試験も参考になるのではないかというコメントでございます。田中専門委員からは、発生影響の NOAEL としては、1,250 ppm、体重当たりの投与量としますと、227 mg/kg 体重/日と考えられるという確認をいただいております。

次にラットの試験に移ります。

33 ページ目の 5 行目ですが、「⑤発生毒性試験（ラット）」、これは催奇形性に関する一連の試験でございまして、Ema らの 1993 年、1994 年、1995 年、1998 年の 4 報をまとめてございます。

妊娠 Wistar ラットに DBP を経口投与し、胚・胎児死亡や胎児の外部、骨格及び内部奇形を調べる一連の試験でございます。

1993 年の報告では、妊娠 7～15 日目に DBP を 500～1,000 mg/kg 体重/日を経口投与しております。それにつきますと、630 mg/kg 以上の投与群で、11 行目なのですが、母動物の妊娠中の体重増加抑制が認められました。そして、この用量以上の投与群では、着床後胚損失率及び腹あたりの出生前死亡数が増加していきまして、同腹生存胎児数が減少いたしました。16 行目ですけれども、また、腹あたりの奇形の発生頻度は、やはり 630 mg/kg 体重/日投与群から増加し、750 mg/kg 体重群で有意となりました。こちらにつきましまして、NTP では、母動物の毒性と発生毒性の LOAEL として 630 mg/kg 体重/日、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日としております。

曽根専門委員から、特に重要な試験と考えるという御意見、田中専門委員も LOAEL を 630、NOAEL を 500 とすることに同意をいただいております。

次に、23 行目からは、1998 年の報告になります。同様なスキームで妊娠 11～21 日に 331～661 mg/kg 体重を投与してございます。次のページをお願いします。2 行目にありますように、催奇形性のほかに、10,000 ppm 以上の投与群で雄児動物に AGD の短縮がみられておりまして、停留精巣も増加しております。この試験につきましまして、NTP とそれから NICNAS、オーストラリアの評価書なのですけれども、母動物の体重増加抑制、雄児動物の AGD の短縮及び停留精巣の増加に基づきまして、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 555 mg/kg 体重/日、NOAEL を 331 mg/kg 体重/日としてございます。

曽根委員からは、こちらにつきましまして、雄児動物につきましまして、0.5%、5,000 ppm 投与群の雌の子供の体重が上昇しておりまして、しかしながら 20,000 ppm 投与群では低下しており、その説明の記載がないという御意見をお知らせいただいております。田中専門委員からは、母動物毒性と発生毒性の LOAEL を 555 mg/kg 体重/日、NOAEL を 331 mg/kg 体重/日とすることに同意いただいております。

8 行目からは、3 報目及び参考知見になりますけれども、発生毒性の時期特異性を検討するための試験を行いました。妊娠 7～9 日、10～12 日又は 13～15 日に投与しておりまして、17 行目になりますけれども、妊娠 13～15 日の投与で奇形発生頻度は最大となるということを見つけております。

20 行目には、参考知見になりますけれども、Saillenfait らの 1998 年の試験を記載しております。こちらにつきましましては、Wistar ではなくて SD ラットを用いています。Saillenfait は予備試験で何日目に投与すると一番奇形が多くなるかというのを確認した上で、21 行目のように妊娠 14 日に、DBP を 500～2,000 mg/kg 体重を単回経口投与しています。25 行目ですが、催奇形性につきましましては、1,000 mg/kg 体重以上の投与群で

骨格変異を持つ胎児が増加していることがみいだされました。これにつきましては、曾根専門委員から、いずれも重要な試験、それから田中専門委員から Saillenfait らの胚毒性又は催奇形性の無影響量を 500 mg/kg 体重とすることに同意いただいております。

次に、35 ページ目、4 行目、「⑥発生毒性試験（ラット）」の試験です。こちらにつきましては、妊娠している F344/N ラット、こちらの妊娠及び授乳期間、妊娠 0 日目から DBP を 1,250～20,000 ppm 混餌投与しまして、用量に直しますと、92～1,472 mg/kg 体重/日となります。その児動物につきましては、離乳後に、生後 28 日からですが、4 週間にわたって母動物と同用量の混餌投与を継続した試験でございます。

その結果、11 行目なのですが、母動物については、出産率が対照群の 93%より 5,000 及び 20,000 ppm 投与群で減少しております。また、5,000 ppm 投与群では妊娠期間がわずかに短縮しております。それから、14 行目ですが、授乳 0 日～28 日の体重増加が 10,000 ppm 投与群で認められております。次に、児動物につきましては、16 行目ですが、10,000 ppm 投与群では生後 1 日及び 4 日における生存率が減少し、20,000 ppm 投与群では総産児数及び生産児率が減少しております。また、19 行目なのですが、出生児の体重は 2,500 ppm 投与群では生後 21 日から、5,000 ppm 投与群では生後 1 日から、7,500 及び 10,000 ppm 投与群では生後 0 日から離乳まで有意な低値を示しております。また、離乳後の体重なのですが、21 行目、雄の 5,000 ppm 以上の投与群で持続的な低値を示しております。次に、24 行目ですが、剖検時に雄では全投与群で肝臓及び腎臓の相対重量が増加しておりました。

次のページお願いいたします。以上の結果から、NTP は、出産率の減少と妊娠期間の短縮に基づきまして、母動物毒性の NOAEL を 184 mg/kg 体重/日。しかしながら、全投与群の雄児動物における肝臓及び腎臓の相対重量の増加に基づくと、発生毒性の NOAEL は設定できないとされております。これにつきましては特に重要な試験と考えられております。

次に、「⑦生殖・発生毒性試験」でございます。Mylchreest らの一連の試験なのですが、SD ラットの妊娠から授乳期、または妊娠後期に DBP を強制経口投与した試験で、出生児の性成熟を含む生殖・発生影響のエンドポイントを観察してございます。

13 行目、1998 年に報告された試験がまずございます。妊娠 3 日から児動物の生後 20 日まで DBP を 250～750 mg/kg 体重/日を強制経口投与してございまして、児動物を 100～105 日齢で剖検してございます。21 行目なのですが、精細管萎縮と尿道下裂が起こっておりまして、最低用量群から対照群にはみられない雄性生殖器系の奇形又は異常が全投与群にみられております。また、24 行目なのですが、精巣萎縮と広範囲の精細管に中程度以上の変性及び萎縮を伴っておりまして、生殖細胞の損失がみられております。

これに基づきまして、田中専門委員より、本試験に NOAEL を設定できず、精細管萎縮及び尿道下裂、精巣上体の発達不全/欠損に基づき LOAEL を 250 mg/kg 体重/日とすることに同意いただいております。

次に、37 ページ目、2 行目、1999 年の試験です。妊娠 12～21 日に DBP を 100～500 mg/kg 体重/日を強制経口投与しております。雄は、やはり 100～105 日齢で剖検しております。これにつきましては、5 行目に、全投与群において包皮分離の遅延が観察されております。また、250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群では、AGD の短縮及び胸部の乳頭遺残がみられております。また、9 行目にありますように、剖検しますと 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体の形成不全・欠損がみられております。17 行目に著者らの判断ですが、このような結果から包皮分離の遅延に基づいて、DBP の LOAEL は 100 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できなかったとしており、NICNAS、NTP も同様な考え方でございます。

田中専門委員からは、包皮分離の遅延に基づき LOAEL は 100 mg/kg 体重/日、NOAEL は確立できないとすることに同意するという御意見をいただいております。曾根専門委員も特に重要な試験と考えられるという御意見をいただいております。

22 行目から 2000 年の最後の試験でございます。これまでよりも比較的低い用量で試験が行われまして、この本評価書(案)に記載されている中でも比較的低い NOAEL の 1 つの試験でございます。妊娠 SD ラットに DBP を妊娠 12～21 日に、DBP を 0.5～500 mg/kg 体重/日を強制経口投与しております。出生児は性成熟に達した時期に剖検しております。その結果をまとめますと、雄児動物では 500 mg/kg 体重/日で AGD が有意に短縮しております。それから、100 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で残留乳輪又は乳頭を有する雄児が対照群 7%に対して投与群で 31%、90%に増加して、いずれも有意でした。一方、1999 年の報告とは違いまして、包皮分離の遅延はみられませんでした。また、解剖の結果ですけれども、31 行目ですが、500 mg/kg 体重/日投与群では、尿道下裂や腹腔内停留精巣、精巣上体や精囊とか前立腺の欠損などがみられております。3、4 行目なのですが、精巣とか精巣上体、前立腺などの絶対重量が減少しております。精巣の病理組織学的検査では、グレード 4 の精細管変性が、対照群が 0 匹なのに対し、100 及び 500 では 1 匹、それから 500 では 25 匹にみられております。500 mg/kg 投与群では、症状の重さが示され、精巣間質細胞の過形成や腺腫がみられております。雌児動物については、開口日齢ですとか生殖器官の重量及び肉眼的所見に、投与の影響はみられませんでした。著者らは、乳頭遺残の残留に基づきまして、発生毒性の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としておりまして、NTP それから EFSA も同様に乳頭遺残に基づき LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としてございます。

こちらにつきましては、特に重要な試験と考えられておりまして、発生毒性につきまして、LOAEL を 100 mg/kg 体重/日、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日に同意いただいております。

次に、「⑧生殖・発生毒性試験」になります。エンドポイントが若干複雑でございますので、資料 4 に基づきまして説明させていただきます。この発生毒性試験につきましては、妊娠 CD ラットに、妊娠 15 日から児動物が生後 21 日になるまで投与しております。こ

の影響につきましては、資料4にありますように、まず上の表のように、雄出生児比が2,000 ppmで減少しております。また、10,000 ppm投与群でAGD短縮、それから乳輪及び乳頭の保持がみられております。また、病理組織学的所見を説明いたしますと、下の表になりますけれども、雄の出生21日目に雄が最低用量群から精母細胞形成が低下しております。この精母細胞形成の低下につきましては、生後11週には2,000 ppm投与群と10,000 ppm投与群のみにみられます。次に、さらに点線の下なのですが、雄では乳腺の発達に影響がみられておまして、出生21日では有意ではないのですが、生後11週になりますと、最低用量群から乳腺の腺房細胞の空胞変性及び腺房萎縮がみられております。ただし、生後20週になりますと、この影響は200 ppm投与群に残るような形になっております。10,000 ppm投与群は動物数が足りないため、剖検しておりません。また、雌の病理所見につきましては、出生21日に腺房乳芽細胞の、腺房乳芽の形成不全がみられております。この試験につきましては、40ページ目に判断を示しております。1行目で精母細胞の形成低下及び生後11週の乳腺の組織変化、これは雄に対するものですが、これに基づきまして、F<sub>1</sub>の雄の生殖・発生に対する毒性のLOAELを2 mg/kg体重/日、こちらは飼料中20 ppmなのですが、それを用量に直しますと、1.5～3.0 mg/kg体重/日相当となっております。こちらにつきまして、LOAELを2 mg/kg体重/日、というふうに設定しております。これはEFSAの評価でございます。

こちらにつきまして、曾根専門委員から特に重要な試験という御意見、それから田中専門委員からは、発生影響としましてLOAELを2 mg/kg体重/日とすることに同意、また繁殖能、生殖毒性については、2,000 ppm以上の雄出生児の割合の変化が根拠になる可能性があるという御意見をいただいております。

次に、⑨は妊娠SDラットにDBPを投与しますと、雄児動物の精巢の容積が変化するという試験でありまして、30 mg/kg体重/日程度で有意な異常が検出されております。サポートデータとして、それから精巢毒性に特化しているため、発生毒性として評価できないという御意見をいただいております。

それから、40ページ目、「⑩発生毒性試験（ラット）」です。妊娠SDラットにDBPを妊娠10～19日に250～700 mg/kg/日投与しておりますが、例えば41ページ目にあるように、乳頭遺残ですとか、それから2行目にAGDの短縮がみられております。しかしながら、曾根専門委員からはサポートデータで十分であるという意見、また田中専門委員から検査に用いた雄出生児数が不明のためNOAEL/LOAELを設定できないという御意見をいただいております。

これに関連しまして、11行目にJiangらの2011年の試験がありまして、こちらに妊娠12日～18日にDBPを850 mg/kg体重/日投与しますと、肛門直腸奇形といいますが、鎖肛がみられるという試験がありますが、用量が高いこと、2群編成であることからサポートデータという御意見をいただいております。

また、41ページ目、「⑪発生毒性試験」ですが、雄胎児精巢中のテストステロン濃度

変化の用量反応性がみられている試験があり、28 行目にある Lehmann ら (2004) の試験は、母動物に投与しますと、24 行目になりますけれども、50 mg/kg 体重/日以上で精巣のテストステロン濃度が減少しまして、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日というふうに判断してございます。また、関連する試験が 1 行目、4 行目にあるような Struve ら (2009) や Howdeshell ら (2008) の試験がございます。

これらの試験につきましては、曾根専門委員からは、Lehmann ら (2004) につきましては、LOAEL/NOAEL の検討に利用できる試験ということ。また、田中専門委員からは、精巣毒性に特化しているため、発生毒性として判断するのは難しいという御意見でございます。

同じような胎児のテストステロンに関する試験が、その後、Johnson ら (2011)、Shirai ら (2013) と続きまして、次に 43 ページ目、⑫の試験です。こちらにつきましては、「2 世代生殖・発生毒性試験」なのですが、SD ラットに交配前 7 日から DBP を 1,000~10,000 ppm を混餌投与いたしまして、それから投与を継続して 14 週間にわたり雌雄を同居させました連続交配試験です。また、この連続交配の最終出生児を用いまして、第 2 世代の交配を行っております。連続交配の結果、15 行目ですが、全投与群で同腹出生児数が減少しております。17 行目にありますように、交差交配を行ったところ、19 行目で、雌に DBP 投与の影響が認められております。また、それから 27 行目ですが、F<sub>1</sub> の交配後の剖検では、対照群と 5,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の雄に病理組織学検査が行われたのですが、それぞれ対照群が 1 例、5,000 ppm 投与群が 1 例、それから 10,000 ppm 投与群の 7 例に精細管変性が認められております。言い忘れてしまいましたが、21 行目に F<sub>1</sub> の交配結果を記載しております、23 行目ですが、児動物 (F<sub>2</sub>) につきまして、全投与群で出生時体重が用量依存的な低値を示しております。

これらの結果に基づきまして、田中専門委員からは投与群でみられた F<sub>1</sub> 出生児数及び F<sub>2</sub> 体重の減少に基づき、発生毒性及び胎児毒性の LOAEL を雄で 52 mg/kg 体重/日、雌で 80 mg/kg 体重/日とすることに同意するという御意見をいただいております。また、曾根専門委員からも重要な試験というふうな、特に重要な試験といただいております。

次に、⑬の試験で、こちらにも 2 世代生殖・発生毒性試験なのですが、こちらは Long Evans ラットを使った試験です。投与量につきましては、雄が 250、500、1,000 mg/kg 体重/日、雌が 250、500 mg/kg 体重/日ですが、45 ページ目にありますように、この 2 世代生殖・発生毒性試験の結果、NTP では、F<sub>0</sub> の雄の性成熟遅延、これは包皮分離の遅延になります。それから F<sub>1</sub> の精巣上体の精子数減少、繁殖能低下、泌尿生殖器系の奇形増加及び F<sub>1</sub> から得られた F<sub>2</sub> の減少に基づきまして、生殖影響の LOAEL を 250 mg/kg 体重/日、NOAEL は設定しないといたしました。

こちらにつきましては、曾根専門委員からサポートデータとしていいということ、それから田中専門委員からは、精巣上体の精子数の減少に基づく生殖影響の LOAEL、それから性成熟遅延と F<sub>1</sub> の奇形増加に基づく発生毒性に基づく LOAEL について、いずれも 250

mg/kg 体重/日とすることに同意いただいています。

次に、45 ページ目、「⑭生殖・発生毒性試験（ウサギ）」です。1 用量の試験でございます。400 mg/kg 体重/日なのですが、10 行目にありますように、妊娠 15～30 日目に投与した試験、それから 13 行目に若齢の雄（4 週齢の雄）の生後 4～12 週に投与した試験。15 行目にありますように、成獣の雄に 12 週間経口投与する試験が実施されております。その結果、19 行目になりますけれども、子宮内暴露群では 12 週齢の精巢、12 及び 25 週齢の副性腺の絶対重量の減少、思春期投与群で 12 週齢の副性腺の絶対重量減少がみられております。成獣の試験ではこのような影響はみられていません。一方、23 行目なのですが、三つの試験とも投与群に精細管胚上皮の欠損率の増加がみられております。以上の結果から、46 ページ目になりますけれども、著者らは——2 行目ですが、子宮内又は青年期の雄のウサギですけれども、成獣より生殖系への障害に対して感受性が高いとしております。

こちらにつきまして、曾根専門委員からも 400 mg/kg 体重/日という濃度につきましては、LOAEL としてラットでも同レベルで出ています。ただ、サポートデータという御意見です。田中専門委員も非げっ歯類への影響、それから暴露期間の比較情報があるため、記載は必要と御意見いただいています。

⑮につきましては、「代謝物（MBP）による発生毒性試験」であり、まず「a.発生毒性試験」については、MBP を用いました催奇形性試験でございます。こちらにつきましては、DBP と同様な結果が出ておまして、まとめますと、47 ページ目の 16 行目なのですが、NTP としては、本試験の結果は DBP による所見と一致しており、MBP は DBP の発生毒性の主な原因となる可能性を示唆するとしております。

また、20 行目の b の試験は、停留精巢が MBP でもあったという試験。

一方、30 行目になりますと、MBP の試験なのですが、コモンマーモセットへの試験がしております。これにつきましては、31 行目の妊娠 7 週から妊娠 15 週にかけての投与、それから次のページにいきまして、1 行目ですが、雄の新生双生児に対する投与試験などが行われておまして、結局、いずれにしても、この 6 行目にありますように、多核生殖細胞の誘導はみられないという試験でして、マーモセットでは、ラットにみられるような影響はみられなかったというような結果が出ております。

ただ、曾根専門委員のコメントにありますように、マーモセットにおけるデータが少ないということ、それから田中専門委員の、2 群の試験であるという御意見、非げっ歯類への影響を理解するための記載が必要という御意見をいただいております。

それから、作用機序について簡単に御説明させていただきます。53 ページ目からになります。22 行目、まずエストロゲン作用なのですが、*in vitro* の試験がいろいろ行われております。エストロゲン受容体への結合試験、それから 30 行目にレポーター遺伝子を組込んだ酵母を用いた試験、それから 36 行目、ヒト乳癌細胞由来であるエストロゲン応答性の細胞を用いた増殖試験。次のページへ移りまして、4 行目、哺乳類細胞によるレポ

一タージーンアッセイ、このようなものが行われていまして、いずれもエストロゲン活性は弱いというような結果が得られております。また、20行目、*in vivo*の試験なのですが、こちらも23行目、卵巢摘出ラットなどにDBPを投与したところ、エストラジオール投与時に観察されるような子宮重量増加などはみられなかったということ。一方、25行目にありますように、若齢の雄ラットへの投与により、エストロゲン依存性の生殖細胞アポトーシスがみられたという報告もございます。

次に、アンドロゲン作用になります。55ページ目ですが、*in vivo*につきまして、アンドロゲン受容体のレポータージーンアッセイが2報報告されております。いずれにしても、15行目なのですけれども、DBPに強い抗アンドロゲン作用が認められたという報告でございます。17行目は、*in vivo*の試験で、これまで説明させていただきましたように、雄ラットに生殖器官の奇形及びAGD短縮、残留乳頭の増加などがみられているということが知られているということでございます。

次に、23行目、精巣におけるテストステロン産生でございます。また、*in vitro*におきまして、成体マウスのライディッヒ細胞腫由来のMA-10細胞を行われた試験が行われております。これにつきまして、MBPは阻害活性を示しております。また、34行目は、Howdeshellら(2008)によって、妊娠SDラットに投与して、胎児を暴露させたところ、56ページ目、*ex vivo*による胎児精巣のテストステロン産生量が減少したという試験でございます。こちらにつきまして、ED<sub>50</sub>は440 mg/kg 体重/日と、用量反応関係があるという形でございます。そのほか、母動物へのDBP投与による雄ラットの胎児精巣中のテストステロン濃度減少などをこれまでも説明しています。

18行目は、それに対するメカニズムの試験でして、Johnsonら(2011)は、ステロール調節エレメント結合タンパク質に着目しまして、妊娠ラットにDBPを投与した場合、22行目にあるように、胎児のライディッヒ細胞でSREBP2これはコレステロール合成に関する酵素なのですけれども、こちらの免疫発現が統計学的に有意に減少したということを見出しております。また26行目、Shiraiら(2013)は、やはり同様に観察したところ、出生後の雄児動物なのですけれども、28行目ですが、ライディッヒ細胞の滑面小胞体に形態変化が生じておりまして、これは5週齢目~17週齢目まで観察しているのですけれども、17週齢目には滑面小胞体がなくなってしまったという試験を報告しております。

次に、57ページ目に移ります。6行目に複合影響が報告されておまして、例えば、23行目になりますけれども、まとめていいますと、Sharpeのレビュー(2008)では、フタル酸エステルの暴露によりまして、各物質単独では濃度が低く影響がない場合でも、相加作用によりテストステロン産生とか、それに起因する雄性生殖器が生じる可能性があることを示唆しております。また、Riderら(2010)も作用機序が違うものであっても、同様な累積的な用量相加影響がみられることを報告しております。

次の58ページ目、③、4行目のZhouらの試験(2010、1011)では、酸化ストレスの影響があるのではないかと。9行目、Boekelheideら(2009)、16行目なのですけれども、

精細管の発生を変化させるメカニズムはアポトーシスの増加よりも、体細胞増殖の低下であるのではないかという試験。それから、18行目、van den Driesche らの試験（2012）なのですけれども、彼らは AGD とテストステロン量の見出しをしております、25行目ですけれども、AGD と精巣あたりのテストステロン量の間には正の関連が、それから、テストステロン量とライディッシュ細胞の凝集の面積率に負の関連がみられたことがありまして、強い関連があるのではないかというふうに言っております。

そのほかに、例えば 59 ページ目には、3 行目、生殖細胞のアポトーシスは部分的にしか観察されなかった。また、分子機構的なものといいますと、22 行目にありますように、尿道下裂児の生殖結節にアンドロゲンレセプターや線維芽細胞増殖因子の発現が減少しているという試験がございます。また、28 行目にある Zhang ら（2011）は、 $\beta$ -カテニンやグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3B が減少しており、 $\beta$ -カテニン経路のダウンレギュレーションを示唆しております。

また、60 ページ目に「精巣毒性の種差」の説明をいたしますと、こちらにつきましては、亜急性毒性試験項目から移動したものですので、割愛します。

次に 34 行目、「b. 異種移植によるヒト胎児精巣モデル」の試験がございます。61 ページ目なのですが、Mitchell ら（2012）の知見、こちらにつきましては、ヒト等の胎児精巣を去勢したヌードマウスに皮下異種移植したところ、ヒトを移植した場合は、アンドロゲン、テストステロン反応性の精巣の重量などに変化がなかったのですけれども、ラットを移植した場合には減少したという知見でございます。また、16 ページ目の Hegar ら（2012）の知見では、やはりヌードラットに、ヒトとラット、それからマウス胎児精巣を腎被膜下移植しますと、いずれの移植片にも——25 行目にありますように、多核生殖細胞が誘導されておりました。しかしながら、27 行目、ステロイド合成の抑制はラットのみが生じたという知見でございます。

次の「⑤細胞形質転換試験」、これも発がん試験からの移動ですので、説明を割愛させていただきます。

次に、「⑥その他」なのですが、*in vitro* 試験で甲状腺ホルモン試験やコルチコイド活性が確かめられていますが、いずれも余り活性はないということ。

また、62 ページ目、22 行目、「b.メタボロミクス」なのですが、こちらにつきましては、27 行目にありますように、分岐アミノ酸やクエン酸回路中間代謝物、プリン体分解物、脂質代謝物、それから胎児の脳組織での神経伝達物質に変化が生じておりました、これらに関する経路に影響があるのではないかという試験であります。

以上、作用機序に関する説明を終わらせていただきたいと思います。

失礼いたしました。

○能美座長 どうもありがとうございました。

もう一度もとへ戻ってといいますか、今御説明いただいたのは、一番最初は「内分泌系及び生殖・発生への影響」ということで 30 ページから説明いただいて、その内容が資

料3という横長のA4の資料がありますけれども、こちらのほうにまとめがつけられているということです。

まず、こちらの「内分泌系及び生殖・発生への影響」ということについて、専門委員の間で議論していきたいというふうに思います。

資料3を見ていただきますと、横長の資料ですけれども、一番左端が試験番号ということで、番号が①、②、③、④というふうに振ってありまして、動物の系統ですとか、性別、投与期間、投与方法、用量、それからNOAEL/LOAEL、高用量でみられた影響、その他、文献、それから検討会での分類ということです。

先を急ぐわけではないですけれども、最終的にはこの物質についてのTDIを決めていくわけですが、その際にこれらの試験で得られたLOAEL、それからNOAELというのが重要な参考になると思います。

たくさん文献を紹介していただいたのですけれども、その中で特に比較的低い値といえますか、出しているのが1つは⑦、3ページ目の上のほうですけれども、「⑦(続)」というのがあります、その2つ、SDラットというのがありますが、その下のほうです。Mylchreest、この方の試験(2000)の結果が1つはNOAELが50 mg/kg体重/日、それからLOAELのほうは100 mg/kg体重/日というふうな値が出ています。

それから、そのすぐ下のところに⑧という文献がありまして、Leeさんたちの論文(2004)ということで、この論文ではLOAELの値が2 mg/kg体重/日というふうになっているわけです。これは非常にこの文献集の中では一番低いLOAELの値ということです。これについては、EFSAがTDIの根拠にこの文献をしているということです。これについては、もう少し後で、皆さんで議論したいと思います。

それから、あと4ページ、⑩番の文献がありまして、⑩番の文献は4つありますけれども、その一番上のところのLehmannらの文献(2004)では、LOELが50 mg/kg体重/日、NOELが10 mg/kg体重/日というふうな値が出ています。

それと、その次のページの頭の⑫番の文献です。2世代生殖・発生試験というのがあります、Wineという方の文献(1997)ですが、この場合ですと、LOAELが雄で52 mg/kg体重/日、雌で80 mg/kg体重/日というふうな値が出ています。

ですので、ほかの文献も重要ではあるのですけれども、今取り上げた4つの文献が比較的LOAEL/NOAELの値が低い値となっていますので、これらを中心にして少し専門委員の方からコメントいただいて、それに引き続いて皆で議論できればというふうに思います。

那須先生、お時間もあるということだったのですが、どの文献でも結構ですので、全体的にコメントいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○那須専門委員 読んでいて気がついたのですけれども、例えば、表記の仕方がまちまちでよくわからない。例えば、⑦番、36ページから37ページにかけて、「%」で「欠損又は発育不全を有しており」と書いてあるのですけれども、特に⑦番は「%」しか書いてい

ないのです。ところが、次の 37 ページのほうにいきますと、例えば、8 行目は「何匹中何匹」というふうに書いてあります。こういうふうに書いてあったり、その後のほうは「腹当たり何匹」と書いてあったり、「%」——ここも 9 行目は「%」で書いてあるのですけれども、「%」というのは、どういうふうに計算しているのでしょうか。全体の子ども、その群の子どもが例えば 50 匹生まれて、その中で何匹というふうに計算しているのでしょうか。

それか、例えば子どもの数をそろえて、例えば 5 匹だったら 5 匹——5 匹は少ないかな。7 匹ぐらいだったら 7 匹と、そろえて観察しているのか。

○磯部評価第一課長 確認しますので、ほかの部分のコメントもあれば、いただければと思います。

○那須専門委員 すみません、それが気になった点です。

○能美座長 ほかには何か。

○那須専門委員 ほかには、印象としては、例えば今重要な文献が能美先生から挙げられましたけれども、これを見ていると DEHP と似ているなという印象を持って、それから出てきている毒性も影響が同じだなという、そういう印象を受けて、余り違わないのかなという印象を持っています。

○能美座長 ありがとうございます。

今回は、議論はないと思うのですけれども、DEHP のほうですと、発がんの問題というのがあって、ですから、今回は生殖・発生毒性のことですけれども、この物質について、その点どうなのかというのは、次回議論の 1 つの対象になるのではないかと思います。

よろしいですか。

○那須専門委員 はい。

○能美座長 それでは、ほかの専門委員の方で、田中先生、いろいろと見てくださっているわけですけれども、改めてもう一度全体についてでも、あるいは個別の論文についてもコメントいただければと思いますが、いかがですか。

○田中専門委員 最初のこれは、どなたが御指摘いただいたのかわからないのですけれども、もともと今回の評価する部分というのは、まず最初は内分泌系というところで、その後には生殖・発生への影響ということを多分今回追加していただいたと思うのですけれども、最初に私が内分泌系ということで読んでいたときに思ったのが、生殖・発生毒性試験というカテゴリーになっているのですけれども、試験によっては、そこを本当にみているのかわからない試験がありまして、それで生殖・発生の NOAEL を求めてくださいということなものですから、そのところをどう評価していいのかわからないという試験が結構あって、そこが——今でも、こういう評価でよかっただろうかというふうに思っている試験が多いということがまず全体の印象としてあるということ。

それから、ここの器具・容器包装のほうの文献での重要度ということの観点の一つに——すみません、「器具・容器包装」ではなくて、ほかの調査会では、重要度の尺度の一

つとして GLP (Good Laboratory Practice) 試験であったり、あるいはガイドラインに従った試験だったりというのがあられると思うのですけれども、そういう意味で割と今回挙げられた試験の中でも、ちゃんとしたというのか、ガイドラインに従ったような試験というのが、数が余りないような感じがしまして、先ほどのコメントとかぶるところがあるのですけれども、割とたくさんの指標を見た上で生殖・発生毒性を評価していくというものが今回の文献の中では余りないのかなというふうには思いましたので、できたら、これはガイドラインに沿った試験だとか、あるいは GLP 試験だとかという情報も中にあれば、ありがたいかなというふうには思いました。

以上です。

○能美座長 一番最初の内分泌系への影響をみる試験と発生毒性の試験というのが混ざっているといえますか、例えば典型的な文献をどれか一つ挙げていただいて、こういうことなのだとということをもう少し説明いただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○田中専門委員 すみません、これというのが今すぐぱっと出てこないのですけれども、最後に先ほど今井専門官のほうから御紹介がありましたけれども、作用機序の試験というのにこちらのほうの生殖・発生毒性試験として載っているものと多分被っている、精巣毒性というところで被っているところがあったと思うのですけれども、そういった試験などは生殖・発生の NOAEL を出す試験なのか、それとも精巣毒性の機序解明のための試験かというところの部分がわからないというか、区分けがわからないというのがありました。

○能美座長 どうぞ。

○那須専門委員 すみません、あともう一つ、異種間、異種移植によるヒト胎児精巣モデル、60 ページから 61 ページですけれども、私が見たところ、論文のコントロールのテストステロンの値が大分違っていたような気がするので、そこを注意していただけますか。

○今井専門官 確認しまして、記載いたします。

○能美座長 それから、あと田中先生はガイドラインということで、今回のものと、比較的新しいのかなと思うのですが、かなり古いデータもありますよね。ですから、まだ GLP 試験ができる前のようなものも結構あるというところかなと思うのですけれども。

○今井課長補佐 一言よろしいでしょうか。

GLP にのっっているかどうかという点ですけれども、もとの文献に GLP 下で行っていると書かれている文献が、資料 3 の横長の資料でいいますと、1 ページの④、それから 2 ページ目の⑥、右側から二つ目の欄に括弧して「GLP」と書かせていただいています、この二つのみでございました。

○能美座長 よろしいですか。

曾根先生いかがですか。全般にわたってコメントいただければと思いますが。

○曾根専門委員 私は GLP とか、そういう観点よりも、動物の匹数と用量の設定の数について着目しました。そうしますと、古いですけれども、NTP のデータはしっかりグループの数と匹数が多いので信頼性が高いかなという印象ですし、全体を並べますと、マウ

スよりもラットのほうが感受性が高くて、よく影響が出ているのだなという印象を受けました。

田中先生に御質問なのですが、ガイドラインというのは、OECD（経済協力開発機構）とか ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）とか、どのガイドラインがこの委員会で一番いいとか、そういう優先順位づけというのは、評価する観点からあるのでしょうか。逆に教えていただきたい。

○田中専門委員 どのガイドラインに従っているものがあるとか、それは特にはないのですが、ただ、今回挙げられているものを見ますと、まず発生毒性試験というふうなカテゴリで挙げられている試験というのは、いわゆる農薬などのガイドラインだと催奇形性試験ですとか、そういういわゆる奇形発生のメカニズムをみるような試験というのが発生毒性試験の中心に挙げられていて、あとは生殖・発生毒性試験というものに関しては、2 世代繁殖試験というのですか、そちらのほうの手法を使われているものが多いのかなと思いましたので、私も先ほど重要な文献だというふうに思われるというところに出てきた中で、2 世代繁殖試験なんかは、そういう意味では重要な試験だと思います。

○能美座長 化学物質ですと OECD にいろいろなテストガイドラインというのがありますよね。ICH は医薬品専門という形なので、どれぐらい 2 世代試験とか違うのかわかりませんが、一般的に考えると OECD の試験を使っているかと思います。

ほかに、曾根先生、個別の論文について、何かコメント、御意見はいかがですか。

○曾根専門委員 個別なものは特にありません。

○能美座長 小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員 全体として感じたのが、今、出ていましたように、ラットのほうが感受性が高いのかなと。ラットの場合は、雄の新生児の生殖系に強く影響が出ていますけれども、それはマウスではほとんど認められていないのです。田中先生が言っていましたけれども、このタイトルが最初配られたとき、「内分泌系への影響」となっていて、僕はここ「内分泌系への影響」は変だろうということで、「生殖・発生」にしたらどうかと送ったところ、両方併記になっているのですけれども、さらに言わせてもらおうと、ほかの先生方、「サポートデータとすることにより」と書いてありますけれども、⑨から⑪の試験は、これはもう雄の新生児の生殖系について特に調べた試験でして、これは「発生毒性試験」というタイトルになっていますけれども、ちょっと違和感があつて、この⑨から⑪の試験はメカニズムというのも変ですけれども、何か独立した区分けでもいいのかなと。例えば、「雄新生児の生殖系への影響」かな。タイトルは今後考えたらいいと思いますけれども、ここの「生殖・発生」というグループとは独立させて記載していただいたほうがわかりやすいのではないかという気がします。

○能美座長 つまり、全体をみているわけではなくて、生まれてくる雄に対する影響だけをみているのではないか。

○小野専門委員 雄のさらに生殖系。

○能美座長 生殖系だけをみている。ほかはみていないのではないかと。

○小野専門委員 そうです。

○能美座長 毒性試験としては片手落ちとは言わないけれども、全体を見ていないということですか。

○小野専門委員 そこが一番センシティブなエンドポイントだというのがわかっていて、そこを評価しているということなのでいいのですけれども、とはいえ、いわゆる「発生毒性試験」という区分けの中に入っているのは、ちょっとおかしいかなと思います。

○能美座長 どうぞ。

○曾根専門委員 専門家の方たちから見ますと、発生毒性という試験というのは、全体を見て、その中で形態学的とか病理学的、生理学的なものを全体として、どういう濃度が一番感受性が高いとか、どういうポイントが高いとかということですが、評価書（案）を見る側からすると、そうではなくても、生殖をみているのだから生殖影響ではないか。子どもをみているならば、発生影響ではないかというように見るのではないかというふうにするのです。この評価書（案）が一般国民に向けるものならば、この分類でよろしいのではないかというふうに考えます。

○能美座長 その辺は事務局のほうで少し整理していただいて、どういう記載がいいかということですね。

一般的には毒性試験としては、どういうふうな記載をするかにもよりますが、確かに毒性試験というと、必ずここだけを決め打ちにするのではなくて、見ているものは1つといますか、ある意味では主観なしに全部見ていくというような形があると思うのです。もう一方では、ある点について焦点を当てて調べるという、それはどちらが正しいかどちらが間違っているということはないと思うのですけれども。

どうぞ。

○磯部評価第一課長 確かに今回の場合に、生殖関係にスポットライトが当たってくると思うのですけれども、試験の数が多いこともありまして、何をみている試験かというのを工夫して、全体をオーバービューで、こういうことをみているのがあってというのがわかるように工夫したいと思います。

○能美座長 あと小野先生、——全体の評価が御専門かと思うのですが、こういう TDI を決めていくに当たって、それぞれの試験で LOAEL/NOAEL が出てきていますけれども、特に先ほど御紹介したような4つの試験というのは比較的低い値で影響が出ているということで、こういうふうにならば LOAEL の値が変わってくるというのは当然のことなのかもしれないですけれども、それなりにかなり低いなというものもあるかと思うのですが、何かコメントございませんか。

○小野専門委員 先ほど能美先生に挙げていただいた試験から、その辺りの試験が非常に LOAEL/NOAEL 低いのは確かですので、そこから ADI、TDI を議論していくことになるのだと思うのですけれども。

先ほど言いましたように、ほかの先生方の意見も聞きたいのですけれども、**LOAEL/NOAEL** が低い試験、ラットばかりで、出ている影響もラットの出生児の雄の生殖能という部分なのですけれども、その辺がヒトへの外挿性という意味で、ほかの動物の試験は余りないのですけれども、ウサギはマウスと同じぐらいの量で出ていて、マーモセットは何もなかったみたいなの——といっても 1 試験だけなので、そこから余り種差を議論するというのは難しいと思うのですけれども、何かその辺の部分をどう考えるか、もし意見とかがあれば聞いておきたいなどは僕は思います。

もっともセーフティサイドに考えれば、ラットの **LOAEL/NOAEL** の低いところから **ADI**、**TDI** を設定するという形にはなるとは思いますけれども、とはいえ、メカニズムの試験もたくさんありますし、そういう部分も議論はしておかないといけないかなと思います。

○能美座長 この種差というのですか、ラットでみられた影響というのは、果たしてヒトにも外挿できるのかという、そこは非常に重要な点だと思うのですけれども、この点について、何か御意見ございますでしょうか。

後のほうで「ヒトにおける影響」というのが出てくると思うのですけれども、ですから、そこでまたもう一回振り返ってと思いますけれども、前回 **DEHP** について議論したときは、ヒトについても実際生まれてきた男の子に対する影響というのが幾つか疫学的にみられているというのがあって、ラットでも同様の傾向というのが出てきたということで、あれは **DEHP** ですけども、これも比較的構造的には似ているような物質なので、その点は考えていく必要はあるかなというふうに思います。

それで、今のそれぞれ田中先生、曾根先生、小野先生、専門の先生からいろいろ御意見いただいたのですけれども、ほかの専門委員の先生方からフリートキングといいますか、今の先生方のコメントに対するコメントでも結構ですし、あるいは今紹介された論文に対して御専門の立場、あるいはそうでなくても御質問ですとか、コメントがあればと思うのですけれども。

突然の指名ですけども、横井先生いかがですか。

○横井専門委員 **EFSA** も使っています⑧の一番低い **LOAEL** を出している論文を今もう一回しっかり読んでみたのですけれども、しっかりしたデータと拝見します。ですから、このデータは本当にしっかりしていますから、どうも言えませんし、の結論も、その濃度が **LOAEL** との言い方をしていますし、さらにディスカッションで若干、脳も気をつけたほうがよいというようなことも書いています。かなりラットが感受性が高いというのは、論文にしっかり書いてありますけれども、今、小野先生がおっしゃったように、種差は一切触れていませんし、種差については、これは議論が難しいと思います。

○能美座長 山添先生、何か。どうぞ。

○山添委員 今の横井先生が⑧の論文のことをおっしゃってくださったので、質問なのですけれども、全体を見通しても⑧の論文だけがずばぬけて低いのです、値としては。それはさっき小野先生がおっしゃっていたラットのいわゆる発達時期の、ディベロップメント

のうちに対する影響が非常に敏感に出ている。ただし、この影響はリバーシブルであって、低い濃度では少なくとも。それで、あとの時期では消えているのですよね。生殖器官への影響の濃度よりもずっと低い濃度で、実はこの作用が出てきているということなのです。そうすると、作用の機序も、後で検討されると思うのですけれども、それを考えると、なぜこの時期に雄の発達時期のものだけに強く出ているのかということをおある程度想定して、そのことが最終的にはヒトへの影響に外挿できるのかどうかということをお少し議論していただければなというふうに思います。

○能美座長 一般的に毒性ですと、例えば発がん、遺伝毒性などは、いわゆる不可逆的というのでしょうか。1度起きたら、もう後へ戻らないというふうに理解されるわけですがけれども、一方で可逆的な毒性というのものもあるかと思えます。

一般的には不可逆的なもののほうがより重篤だというふうに考えると思うのですけれども、小野先生、こういう分野といいますか、生殖毒性などについて、そういう可逆性、不可逆性というのはどういうふうに、可逆的なものであればそれほど考える必要はないというものなのか、それはそれなりに考える必要があるものなのか、その辺の重さというのは一般的にどういうふうに考えられているものなのでしょうか。

○小野専門委員 生殖・発生の観点だと、多分エンドポイントで変わってくると思うのです。いわゆる性成熟のところがお作用を受けると、クリティカルな期間はメカニズムによって違いますけれども、本当にクリティカルなところで作用を受けると、もうその後いわゆる不可逆的に影響がずっと残ってしまう可能性もありますし、例えば、精子形成期間の一部がおただ作用を受けたという話であれば、精子形成全体で60日とかかかりますから、その部分が作用を受けても、次から次へとどんどんつくられてくるわけですから、例えば最後の精子がおちょっとやられましたという話であれば、どんどん新しいのが出てくるので、やられた精子がいなくなるぐらいの時期になれば、新しい精子がおという形で、見ているエンドポイントによっては可逆的だろうし。

ただ、今は発生時期の影響をみていますので、必ずしも可逆的とは——⑧のは精巣への影響は生後20週では出ていませんけれども、全ての出ている影響がお可逆的なものとは言えないです、そういう意味では。それから、あと、⑧の試験は、精巣への影響は生後20週ではみられていませんけれども、雄の乳腺、腺房細胞の変化とかは生後20週でも残っていたりしますので、横井先生がお言ったように論文自体はしっかり書かれていましたので、そういう意味ではデータはきっちりおとられていると思うので、なかなか一概に否定できないのかなというところでは。

○山添委員 僕がお言いたいのは、別に否定しようというわけではなくて。

では、議論のための材料をお一つ提供するとすると、この試験の場合は、基本的にはフタレートはどこからお子どもに入っていたかというおと、親からなのです。離乳以前のところですから、親のミルクからお入って行って、それが子どもに入って、それが影響したというふうに考えるわけでは。すると、二つ考え方があって、一つは子どもの生殖器にそのまま

ダイレクトにフタレートが影響したという考え方と、もう一つは親で先ほど作用の本体物質はモノエステルではないかという話があって、そのモノエステル体になったものがミルクとして供給をされることで、どちらかといえば、同じであっても子どもに作用が若干強目に出てきていると、そういう一つです。それが生殖器に作用したという考え方。

それからもう一つは、フタル酸の誘導体は PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) の顕著な誘導剤で、しかも rodents では非常に反応性が高いということがあります。そうすると、その PPAR を介して、何らかの形で新生児期の器官が産生するテストステロン、産生能力はそれほど高くないと思いますが、産生したテストステロンを代謝する能力が、例えば増加してしまった場合には、親から栄養をもらっている期間は酵素誘導による代謝が亢進するために、テストステロン濃度がずっと低いままになっていると。もし、そうだとすると、離乳以降には回復するというのは、逆に言うと、自分で食べ始めますから、代謝物がなくなって、今度は消えてしまった後、影響が消失するとかという現象は説明することも可能なのです。

だから、これが本当に生殖器に対するダイレクトな作用なのか、今申し上げた、例えば酵素誘導みたいな間接的な影響で出てきているから作用の仕方が不明瞭というか、リバーシブルに出てくるとか、そういうことも含めて考える必要があるのかなと。

だから、出た結果は、多分これはきちんとされていると思うのですけれども、そういう機序的な背景も少し考えた上で外挿性を考えていただければと思います。

○能美座長 いかがでしょうか。今、山添先生から。

既にこの物質自体が一種の抗アンドロジェン作用を持っているというわけではなくて、むしろ胎児の PPAR に作用して解毒というのでしょうか。テストステロンを分解するような活性が上がっているの、間接的にテストステロンの濃度が下がっているのだという考え方ですよね。

○山添委員 もできなくはないと。

○能美座長 1つの考え方だということですが。いかがでしょうか。

○小野専門委員 今、山添先生が言ったように直接のいわゆる内分泌攪乱的な作用なのか、それ以外なのかということなのですが、今回評価書(案)で挙げてもらっている *vitro* の試験とかは、ちょっと作用があったという試験は挙げていただいていますけれども、データを見ると、確かにアンチアンドロジェニックな反応が高濃度では出ているのですけれども、ただ、多分それは生体内に入ったときに、本当にアンチアンドロジェニックに働くかというような濃度関係でないのです。かなり高濃度の *vitro* の試験でアンチアンドロジェニックという話です。

いろいろ論文などを見ても、どちらかという、生殖系に直接作用というよりも、ステロイドの生合成の辺り、もしくは代謝の辺り。その辺りのメカニズムを確実に示した論文はないみたいなのですが、今、山添先生が言ったように、PPAR までは考えなかったですけれども、そういう辺りの作用のほうが実はこの物質の場合は強いのかなとい

う気は、私はします。

○能美座長 ほかの先生方、いかがですか。今ここで出てきたお話なので、この場でのお考えというところなのですけれども、曾根先生、何か。

○曾根専門委員 私も小野先生の考えに近いです。後半のほうのメカニズムのデータと生後 20 週で消えていくというのを考えると、テストステロンの産生系への影響のほうが考えられるかなというのがあります。

今、それで妊娠 15 日、母親の投与時期が子供への影響として、ラットの場合には新生児期のテストステロンサージが、かなりこういう生殖系へ影響するということがいろいろな、ほかの化学物質でも言われていますので、今、もう一度母親の混餌投与の時期を今調べていたのですけれども、まだ確認ははっきりできていないのですが、試験方法も感受性の高い、検出力が上がるような試験、投与時期になっているのではないかなということもあわせて考えますと、テストステロンの生合成経路への影響が強いかな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。田中先生、何かお考えは、いかがですか。

○田中専門委員 メカニズムの話としては、本当にそれがどういうところに——そもそもこういう現象というか、雄の生殖能に対する影響というのが出るかというのは大事だとは思いますが、それでそれを最終的にヒトに外挿するとき、そういうメカニズムだとするならば、ヒトではこうだとかという、多分、結論は得られると思うのですけれども、私は、この生殖・発生毒性試験ということでの NOAEL の出し方というか、それに関しては現象そのものを見たいと思いますし、それで言うと、特に変化としては、AGD の短縮とかというものに関しては、これは完全に影響で出ているということで、それも体内の中で暴露された結果、出たのだということがわかっています。これは最終的には可逆的ということで、恐らくその子どもたちが大きくなって、それで生殖能——この試験ではみていませんけれども、実際に生殖能を恐らく有すると思いますので、そういう意味では、余り大きな影響ではないというふうには思いますけれども、ただ、実際に AGD が短縮したということは事実ですので、それについては、NOAEL はこうだという根拠の一つにはなるのではないかなと思います。

○能美座長 メカニズムのいかんにかかわらず、事実として AGD の短縮は起きているので、NOAEL などとしては、この濃度を、用量をとらざるを得ないのではないかと、そういうお考えですね。一つ、そのとおりだと思います。

山添先生、発がんのほうですと、PPAR のノックアウトマウスとかいうのを使って、発がん、DEHP のときはそういうお話があったかなと思うのですけれども、先生にお尋ねするのも変かもしれませんが、生殖・発生毒性試験にそういうノックアウトマウスを使ってという例というのは、余りないものなのではないでしょうか。

○山添委員 全然ないことはないですよ。

○曾根専門委員 那須専門委員が PPAR ノックアウトマウスを使って、DEHP を試験さ

れて、DEHP ではみられないというのを“*Toxicology*”に報告されていまして、それも追試を、聞くところによると、追試を 3 回ぐらいされても同じような結果だったということです。

○能美座長 この DBP ですか。

○曾根専門委員 DEHP です。

○山添委員 ただ複雑で、PPAR のノックアウトマウスでやると、CAR（構成的アンドロスタン受容体）のほう動いているらしいという報告も出ているので。メカニズムは単一のものなくても、ほかのものを代用する可能性もあるので、そこも注意して見ないと、余り論理だけで頼っていると怖いときもあるのですけれども。

○能美座長 前にこの調査会で DEHP の発がんをやったときに、ノックアウトマウスを使うと、げっ歯類特有であれば、もちろん発がん率が下がってくるのかなと思ったのですけれども、必ずしもそうでもないという形でした。ですから、別な経路も発がんにはあるのではないかと、何かそういう結論になったかと思うのですけれども。

ですから、そういうノックアウトマウスがあるのであれば、ラットのほうが感受性が高いので、マウスだと余りうまくいかないかもしれませんけれども、今のような山添先生からお話が出たような代謝系を攪乱することによって、テストステロン濃度が下がっているのかどうかというのは、そういうのも切り分けるときには有用かなというふうに思ったところでは。

あと一つ、この Lee 先生の⑧の文献としては、これ病理の論文でもあるので、今日は欠席ですけれども、中江先生のほうに少しそこら辺を見ていただいて、次回、来ていただいたときにコメントを伺ったらどうかというふうにも思います。

複数の視点から見ていくというようなところも必要なのではないかとこのように思うところでは。

これから TDI を決めていくに当たって、この試験がかなり重要になってくるかと思うのですけれども、山添先生御指摘のように、ほかの文献に比べると一桁ぐらい低いのですよね。一方では、横井先生が言われたように、非常にしっかりとした論文として出ているということで、ですから、そこの辺りをどういうふうに見ていくか。あと EFSA のほうは、この論文の値を使って TDI を決めているわけですが、なぜこの論文ではこれだけ低い用量で反応が見えているのか。あるいはみえた反応は、山添先生御指摘のように、可逆的な毒性であると。毒性というのでしょうか、影響であるというような。ですから、そこの辺りを——これはもう少し先にいっても食品健康影響評価をする場合に議論しなければいけないことかと思うのですけれども、もし、今ここで何かお考えあれば、そこの辺りのところをお聞かせいただければと思うのですけれども、いかがですか。どうですか、小野先生。

○小野専門委員 何についてですか。この⑧の試験ですか。

○能美座長 そうです。

○小野専門委員 この⑧の試験自体は無視するわけにはいかないと思いますので、この所見の外挿性の部分だとか。可逆的な反応だから、それはとらないという方針なのかどうか、分野によって違うと思うのですけれども、器具・容器包装専門調査会は、可逆的な反応ならとらないわけではないですよ。ということであれば、それは可逆的な反応であったとしても、ADI、TDIの根拠としてとるべきですよ。逆に不可逆的な反応であれば、UF（不確実係数）というか、SF（安全係数）というか、要するにADI、TDIを計算する際に、さらに不確実性を増やすべきということになるのだと思いますから。だから、そういう意味では、外挿できるかとか、可逆的だという、そういう部分のディスカッションはして、評価書（案）にはその辺りのコメントは入れるにしても、ADI、TDIを決める段階では、この値として無視するわけにはいかないのかなと思います。

○能美座長 これは非常に低い用量でこういう反応が見えているというのは、見ている指標がそういう感受性の高い指標を使っている。あるいは暴露している時期がそういう時期であったからということではないのでしょうか。

○小野専門委員 これは両方だと思います。指標と、あと暴露の時期です。ほかの江馬先生あたりの論文を見ていると、妊娠の14日ぐらいが感受性が高かったみたいなのがあります。もっと高い用量で試験していましたが、その辺が影響が出やすいというのがありましたので、この試験はちょうど15日から始めて、その後、授乳期間、ずっと投与していて、多分物質的には乳汁に——この物質自体ではなくて、代謝物が乳汁にかなり行っているのだと思いますから、それが生後21日まで——効率よくという言い方はしてはいけないのですけれども、暴露された結果、こういった影響が出ているのかなと思います。

ほかの試験は、2世代とかは別として、授乳期間中、ずっと暴露している試験というのはあるかないか、余りなかったような気がするのです。だから、その辺が違うのかなと思います。

○能美座長 いかがですか。

○曾根専門委員 全く同じで、ほかのところは妊娠21日まで強制投与ですけれども、これだけ生後21日まで混餌になっていますので。

あと動態のことは詳しくないのですけれども、そういう脂肪組織、あるいは脂質へのトランスフォーメーションといいますか、そういうのはどのようになっているのでしょうか。それとの母乳への移行が高いのかというのは、どのようになっているのでしょうか。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 すみません、動態はわかりません。

○能美座長 横井先生、いかがですか。

○横井専門委員 脂溶性は高いものほど母乳中に排泄されやすいものですから、母体の脂肪組織にたくさんたまりやすいものというのは、母乳中に非常に排泄されやすく、それで、胎児または子どもに投与されやすくなります。

○曾根専門委員 そうですよ。一般的にはそうなのですが、このフタル酸ジブチ

ルはどのようになっているのかというのは、この評価書（案）にはどこかにありますか。

私、動態のほう見ていないのですが、どなたかご存知ですか。

○横井専門委員 そのデータはなかったと思うのですけれども。すみません、しっかり見ていません。

○能美座長 どうぞ。

○小林専門委員 ヒトの報告ですけれども、12 ページの上のほうに書かれておりまして、「母乳中の濃度はその母体血清中の MBP 濃度と比較して高濃度」というふうな記載がございます。

○能美座長 何行目ですか。

○小林専門委員 12 ページの 6 行目からです。

○能美座長 ヒトでこれぐらいの濃度で検出されてきているということですね。

あと先ほどの⑧の Lee さんの論文では、用量依存性とか、そういう点はどうでしょうか。こういう低い用量で変化が出たということですがけれども、先ほどの事務局からいただいた資料 4 ですと、田中先生、この試験で用量依存性というのは、ある程度みられているものでしょうか。幾つか影響が出ているということは、そのとおりでと思うのですけれども、何かお気づきになった点というのはありますか。

○田中専門委員 資料 4 を見てですけれども、病理組織変化に関しては、一応出ているのではないですか。

○能美座長 どうぞ。

○今井専門官 事務局のほうから説明申し上げますと、原著を確認しましたところ、評価書の 39 ページ目の 21 行目のあたりになるのですけれども、これが生後 21 週目の雄の乳腺にみられた変性なのですけれども、20 行目から 21 行目にかけて、「投与群間で頻度及び重篤度は同程度だった」というのが原著のほうに記載されておりまして、言いかえると、用量依存性がないというふうな形になっています。

こちらにつきまして、原著のほうでいいますと、Lee らの論文の 229 ページの Table 4 あたりに数が mammary gland の変性というところに出てまいります。

○能美座長 これのどこにあるのですか。

○今井専門官 すみません、フタル酸ジブチル文献集の④のところでした、Lee らの文献は。

○能美座長 何ページ。

○今井課長補佐 文献集の 311 ページです。

○今井専門官 Table 4 の PNW の 11 ですから、その female の上の mammary gland というところがございます。そうしますと、DBP 0 の場合は 1 匹なのですけれども、20、200、2,000、10,000 ppm といきますと、8 匹、6 匹、8 匹、9 匹というふうに並んでおります。

○能美座長 すると、20 ppm である意味では飽和しているということなのですか。

この 20 ppm というのが mg 換算すると、これは 1.5~3 mg/kg 体重/日に対応するということですね。わかりました。

○今井課長補佐 それは論文の 308 ページの Table 1 の 20 ppm という欄を下に行っていただくと、上から 3 番目に DBP intake、mg/kg/day とありまして、GD15、妊娠 15 日目から GD 20、妊娠 20 日目までが 20 ppm のところを見ていただきますと、 $1.5 \pm 0.1$  とございまして、その下、PND 2~10 が 2.4、PND 10~21 で 3.0 となっておりますので、1.5~3.0 というふうに評価書（案）に記載させていただいております。

○能美座長 そういうことで横長の資料ですと、一番低い用量が 2 mg/kg 体重/日であるというような、LOAEL というような形で書いてあるということですね。わかりました。

ですので、用量依存性はないけれども、最低用量からどんどん上げていってもほとんど変わらないということで、その値でも 20 ppm でもう既に飽和しているのだというふうに理解してよろしいわけですね。

この文献、あるいはほかの文献について、ほかに何かコメントございますでしょうか。

この⑧の Lee の文献は、多分、後になって、TDI 決める場合に非常に重要になってくるかと思えますけれども、試験法としては非常にしっかりやられていますよということで、今の LOAEL が 2 mg/kg 体重/日という値で EFSA のほうも評価をしているということだと思います。

メカニズムとして、それがどういうふうな機序で影響が出ているのかということについては議論の余地があるし、あとヒトに対してそれが外挿できるかというのは、またこれからもう少し資料を見ていく中で考えましょうということかと思えます。

それでは、生殖・発生のところの議論はここまでにして。どうぞ。

○山添委員 もう一つ、前回 DEHP を評価しましたね。今回新たに初めて御参加いただいている先生方もいらっしゃいますが、どちらの作用が今回のブチレートより強いのかということ。もしこのフタレートに作用として共通の、いわゆるクラスエフェクトとかという言われ方をしますけれども、作用がほとんど似たプロファイル、スペクトルを持っているとすると考えた場合に、DEHP と DBP、どちらが強いのかということも踏まえて評価をしないと、全体のところで最終的にアンバランスになることもあるので、それも少し考えていただきたい。

例えば、動態の場合には、この DBP は比較的早く消失しますよね、DEHP に比べて。それで、残存とか、そういうものを考えた場合には、DEHP の方が残っていて、作用としては蓄積される可能性があるのはむしろ DEHP の方だということもあるし、そういうところが、今後も、実は今回でフタレート終わりではないので、別に出てくる可能性もあるので、それを踏まえて後で困らないように、その辺のところをよろしく願いいたします。

○能美座長 総合討論といえますか、最後のところでどういうふうな形でということですね。

特に、先ほど小野先生からも言われましたけれども、セーフティ・ファクタといいますか、そういうものをどういうふうに設定していくかというのは、かなり重要な点になるかと思うのです。

あと発がんのことも——今日は中江先生がいらっしゃらないですけども、その辺のところをどういうふうに考えたらいいのかとかというのも重要な点ではないかと思います。

あと先ほど事務局のほうからは作用機構、あるいは作用機序ですか、53 ページから 63 ページまで説明をいただいたのですけれども、抗アンドロジェン作用ですとかというところで、「*vitro* の試験」、それから「*vivo* の試験」、それからあと「複合影響」ですか、というふうなのがあって、あと「異種移植によるヒト胎児精巣モデル」というものも提案されているわけですけども、これについて専門委員の先生方から何かコメント等ございますでしょうか。

既に先ほど議論も一部あったと思うのですけれども、小野先生いかがですか。

○小野専門委員 ここに挙げてある試験はメカニズムの部分では、これぐらいの情報があっただけだと思いますので、特に削ったほうがいいとか、そういうのはございません。

1 点だけ細かい話で申しわけないのですけれども、61 ページの 14 行目に「テストステロン合成傷害」と書いてあるのですけれども、これは「阻害」の間違いではないですか。「合成傷害」なのですか。

○今井専門官 意味的には似たようなところかもしれませんが、原著を確認させて——恐らく「阻害」で直させていただきます。

○能美座長 これはテストステロンの合成に対して阻害反応を示すかということですか。横井先生、これに限りませんが、作用機構のところについて、何か感想なりコメント等があれば、いかがでしょうか。

○横井専門委員 いつものことですが、作用機序を検討した論文はとんでもない量を投与していますので、ですから、それが本当に今こうした生体に外挿できるかというところ、そこは非常にケアフルに考えないといけないのではないかと思います。

先ほど酵素が下がったという報告があって、それも合成能が下がったというところもかなりとんでもない量で試験していますので、それをどう考えるかは、これから議論——前の DEHP と一緒なのですけれども、議論しなければいけないかなと思います。

○能美座長 先ほど山添先生からコメントがありましたように、DEHP に比較してどうだというメカニズム、例えばそういうとんでもない量で影響を見た、両者を比べてというような文献というのは、この評価書の中にはないように思うのですけれども、今井専門官いかがですか。そういう文献というのは、DEHP に比べてどうであるというふうな。気がついた文献というのはありますか。

○今井専門官 DEHP と DBP を比べたような文献という。

思いついたものを挙げさせていただきますと、まさに *in vitro* ですので、余り参考にはならないかもしれませんが、例えばテストステロンの合成能につきまして、55 ペ

一項目に *in vitro* においてテストステロンの産生を MEHP からなど幾つかのモノエステル体で調べているものがございます。恐らく、これは累積的な影響とかもみている論文だと思いましたが、ここでは特に単品のものの試験をあらわしております。*in vitro* ですので、*in vivo* でどれだけ影響があるかどうかわかりませんが、こちら幾つかのところでは、それぞれ MBP ですとか MEHP は阻害影響がみられております。

○能美座長 55 ページの「c」というところですか。

○今井専門官 失礼いたしました。23 行目です。

○能美座長 6 種類のフタル酸モノエステル体のテストステロン産生に対する直接作用が測定されたということですね。これは代謝物を 6 種類比較したのですね。モノ体になっているわけで。

○今井専門官 はい、モノエステル体です。体内では酵素がありますので、体内という観点からモノエステル体を使っているところです。

○能美座長 これで見ると、IC<sub>50</sub>だと、MEHP が 4.11 で MBP が 3.31 で似たようなレベルという感じですか。

○今井専門官 こういう形で *in vitro* の試験でみてると同じようなレベル。

○能美座長 わかりました。

あと後ろのほうで「d.複合影響」というのが 57 ページのあたりでありますけれども、相加効果があるというふうな形でいいのでしょうか。

○今井専門官 文献読んでみる限り、考え方には幾つかあるようでして、出た影響を足し合わせた影響よりも、用量で、ある一定の影響が出る等価量を足し合わせた影響に類似した効果が出るというような論文がございまして、最近では Sharpe (2004) ですとか、あと Rider ら (2010) の文献がありまして、そのあたりについては、小野先生のほうがお詳しいのではないかと思います。失礼します。

○能美座長 小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 ちゃんと完全にフォローはしていませんけれども、多分、見るエンドポイントによって相加的に出る部分もあるでしょうし、発がんの部分などになると、また違ってくるので、複合影響という難しい評価を、今一番トピックですけれども、難しい部分ではあるのかなと思います。

○能美座長 構造的に類似していると、作用としても作用機構としても似たような作用が考えられるということですね。わかりました。

ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。

もしなければ、その次のところ、「ヒトにおける影響」について、事務局のほうから、また説明をしていただければと思うのですが、いいですか。

○今井専門官 では、前回の調査会では説明し切れなかった部分がございますので、今、続きをさせていただきます。評価書(案)、資料2の63ページ、25行目から「ヒトにおける影響」となっております。こちらの部分につきまして、実は吉永専門委員から追加

のコメントがありましたので、それもあわせまして説明しながら紹介させていただきます。

まず、このうち 66 ページ目につきまして吉永専門委員からコメントがありました。ヒトに対して尿中の MBP 濃度と精液のパラメーター、精子の量ですとか、精子の運動性について関連があるという、そういう報告が幾つかありまして、ここで 66 ページに指摘ありますように、「精子無力症」などという言葉を使っておりましたけれども、これはどちらかという、病態とかの診断用語ですので、あくまでエンドポイントとして WHO の参照値を用いた考え方ということを明記しております。以上が少し大き目の修正です。

また、精液サンプルと尿中 MBP 濃度に関連があるという試験がございましたが、実は 66 ページ目の 17 行目からありますように、精液サンプル中のフタル酸エステルと精液中の精子パラメーター、濃度ですとか運動性が落ちるといふ知見がございまして、そちらについて、吉永専門委員からコメントがございました。この精液中の DBP 濃度とパラメーターの関係につきましては *in vitro* 試験が行われておりまして、67 ページの 1 行目からなのですけれども、*in vitro* におきまして、ある疫学調査で最高値が得られた DBP を精子に暴露させたところ、これは精液中に DBP を添加したわけですけれども、精子運動率が暴露 12 時間後から用量とか時間に依存して低下したという知見がございまして。この知見を踏まえまして、この成人の DBP 暴露と精子パラメーターの劣化につきまして、7 行目からなのですが、「以上のように、精液サンプル中の DBP 濃度と精子パラメーターとの間に関連がみられているが、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る。また、*in vitro* データからは、インドや中国で精液中 DBP との関連をみたデータは、精液をサンプリングした後に混入した DBP によって精子が影響を受けている可能性もあるということを示しているとも考えられる。」ということを追加していただいております。

以上がヒトの影響に対するコメント、これまでのデータに対するコメントでございます。

では、新たに説明する部分を説明いたします。70 ページ目をお願いいたします。30 行目になります。まず、「④母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響」、それから「子どもの神経行動発達」でございます。

ヒトの出生前の母親の尿サンプル中のフタル酸エステル代謝物濃度を指標として、出生前のフタル酸エステル暴露による生殖系や成長、神経発達等への影響が調べられております。また、血液——これは母体血や臍帯血。それから、羊水中等のフタル酸エステルの代謝物の関連の調査も行われております。

71 ページをお願いいたします。「a. 出生児の AGD、出生時の身体サイズ」をまとめてございます。3 行目にありますように、Swan ら 2005 年の報告、それから 28 行目に書いてありますが、Swan の 2008 年の 2 報目の報告で、米国の調査の結果がございまして。これを見ますと、3 行目のように、出生男児の AGD と出生前の母親の尿サンプルの関連が調べられております。影響についてははっきりしたものを申し上げますと、16 行目なのですけれども、この Swan の続報 (2008) なのですが、106 組の母親と男児ペアを対象を

拡大して、平均 12.8 か月齢の男児の AGD と出生前の母親の尿中フタル酸エステル濃度との関連性を調べたところ、18 行目の最後ですが、MBP と AGD との間に負の関連がみられ、 $p=0.049$  でございました。そういう負の関連がみられたという報告がされてございます。

また、29 行目には台湾のデータがありまして、こちらは羊水中の濃度の関係が調べられております。ただ、72 ページ目にありますように、6 行目では、Suzuki ら (2012) が日本人の母子で調べたところ、MEHP では尿中濃度と AGI の関係に有意な負の関連があったのですが、MBP ではなかったという、一貫しない報告、傾向がみられております。

そのほか、11 行目から身体サイズなどについて調べられたものもあるのですが、結果をまとめますと、73 ページのように、8 行目ですが、「以上のように、妊娠中の母親の DBP 暴露によって AGD が短縮することを示唆する結果が得られ、動物実験の結果とも整合性があった。」しかしといたしますか、「また、出生時の身体サイズとの関連は、一部を除き、ほとんどが有意ではないとする報告であった。」以上が AGD と身体サイズ関係でございます。

また 73 ページ、12 行目、「b.性ホルモンレベル」につきまして、Lin ら (2011) の台湾の報告では、尿中 MBP 濃度と性ホルモン、母親の妊娠第三期の尿中フタル酸エステルと性ホルモンの子供の臍帯血中の性ホルモン濃度に関連はなかったという報告でございます。なお、67 ページに戻ってまいりますと、こちらにつきましては、32 行目、Main らの報告 (2006)、これはデンマークやフィンランドの報告で、尿中の、母乳中の MBP 濃度と 3 か月齢の男児の血清中の遊離テストステロン濃度に負の関連があったという報告が、また、一方あります。以上がホルモンレベルに関する報告です。

それから、73 ページ、20 行目から「c.神経行動発達」の調査があります。こちらも母親の妊娠期のフタル酸エステル暴露と、出生児の遊び行動の性差、それから新生児期から乳幼児期の神経行動発達、それから児童期の自閉症との関連が調べられています。

まず一番初めの 25 行目の Swan らの報告 (2010) ですが、こちらにつきましては 30 行目にありますように、母親の妊娠中のフタル酸エステル代謝物濃度に対して、遊び行動における子供の性的二型性検査、これを 4~5 歳ぐらいの子供に対して行っております。33 行目にありますように、その結果、男児におきまして、MBP 濃度の増加は複合スコアの低下、具体的にいたしますと、より男の子らしくない遊びのスコア、これが正に関連する傾向があったという報告でございます。

次のページめくっていただきまして、一方、74 ページ 4 行目、Yolton らの報告 (2011) では、妊娠中の 16 週と 26 週の尿中の母親のフタル酸エステル濃度と、それから新生児の神経行動発達評価が行われております。その結果、有意な関連性は 26 週の尿中代謝産物のみ認められました。7 行目になります。新生児にみられた影響といたしましては、13 行目からなのでございますけれども、覚醒レベルですとか、自己制御とか、ハンドリングの必要性

の低下などという形で、指標としてはそうなのですけれども、まとめていいますと、15 行目にありますように、MBP の尿中濃度が高くなると、新生児の行動の組織化の向上に関連したという結果となっております。

一方、18 行目の Kim ら (2011) の韓国の母子に対するコホート、それから 28 行目の Whyatt ら (2012) の米国の母子コホートにつきましては、むしろ、そういう評価をしますと、MBP 濃度が高いと精神発達指標ですとか、運動発達指標というものがベイリーの乳幼児発達検査があるのですけれども、そちらが、むしろ、どちらかというと低くなるというふうな 2 つの報告が出ております。以上が主な母子の神経行動への影響です。

75 ページ目に参りますと、一番下に Kim らの韓国らの子供の報告 (2009) がございます。34 行目からですが、こちらは母子の母親の尿中ではないのですけれども、子供の尿中濃度と子供の ADHD ですとか知能指数を測っています。

75 ページ 34 行目の Kim らの報告 (2009) ですと 8~10 歳の韓国の児童の尿中濃度と、それから ADHD に関する試験を行っておりまして、ADHD のスケールとは関係なかったのですけれども、4 行目にありますように、MBP が高いと ADHD 児の不注意や衝動性を測定する持続的遂行検査でエラーが起こることについて相関関係が、正の関連が認められたという報告があります。一方、76 ページ 10 行目、Cho らの試験 (2010) ですと、児童の尿中、小学生の尿中の MBP 濃度と知能検査を行いまして、こちらは関連がなかったという報告でした。まとめますと、18 行目のように「妊娠中の母親の DBP 暴露と、子どもの神経行動発達の変化について、幾つかの前向きコホートの研究において関連が示されて」いると。「男女差も報告」されていますが、「作用機序については不詳である」というふうにまとめていただきました。

また、「甲状腺機能」についても幾つか報告がされておりまして、まず 76 ページ 26 行目なのですけれども、これはフランスの調査ですが、母子の臍帯血中の甲状腺ホルモンとそれから母乳中の DBP 濃度を測っておりまして、そちらで正の関連がみられるところがあるところが 29 行目から 30 行目に書いてございます。

また、77 ページ目に移っていただきまして、6 行目、そのほかに、これは台湾の調査なのですが、台湾の Huang らの調査 (2007) がございます。こちらは、妊婦の尿中濃度と妊婦の血清中の甲状腺ホルモンを測っておりまして、11 行目に結果がありますが、MBP 濃度の妊婦の尿中濃度と、それから血清中の遊離及び総  $T_4$  の間に負の関連がみられたという報告があります。

そのほかの試験につきましては、特に関連はみられておりませんで、一部の報告では、甲状腺ホルモンの減少傾向が認められていますが、作用機序が不詳であり、子供やその他の成人に有意な関連は報告されていないとまとめていただきました。

また、77 ページ目につきましては、環境中に PVC、フタル酸エステルを使っている家具などがあると、アレルギーのオッズ比が上がったという報告がございます。

次に、78 ページ 19 行目、「肥満度への影響」、これも報告されております。「肥満度

への影響」につきましては、78 ページ目の Hatch らの報告 (2008) ですとか、それから 34 行目、Stahlhut らの報告 (2007)、こちらにつきましては、米国の NHANES の調査でございます、横断的に調べているのですが、例えば、78 ページ 29 行目のように、MBP 濃度の増加に伴いまして、男性では増加傾向が、女性では減少傾向がみられたと、そういう報告があります。一方、79 ページ目に移りまして、13 行目では、Teitelbaum ら (2012) の米国の子供のコホートがあります。こちらにつきましても、若干ですが、17 行目につきまして、体型別に解析した場合に一部の過体重の女兒において、Low-MWP といいますか、幾つかのフタル酸エステルを合計したものと関連があったという報告があります。いずれにせよ、このような横断的調査、コホートにしましても、男女差があるなどの報告がありますが、全般的に一貫した報告はみられておりません。

それから、79 ページ目の 29 行目、それから隣に行きまして 81 ページの 1 行目からにつきましては、やはり NHANES の報告を用いまして、尿中フタル酸エステル濃度と酸化ストレス及び炎症の増加が関係するのではないかということが 80 ページ目の 10 行目のほうにまとめてございます。また、12 行目も韓国における尿中濃度と血中の酸化ストレスマーカーに関連があるという報告です。いずれにしても、酸化ストレスマーカーなどが割と広い範囲で調べられていると考えてよろしいかと思えます。

まとめますと、80 ページ 20 行目のように、報告されている DBP 暴露と腹囲、BMI 又はインスリン抵抗性との関連には、男女差の存在が示唆されるが、一貫性はみられていない。DBP 暴露と酸化ストレスや炎症の増加に関連すること可能性が示唆されているという形でこの項目をまとめていただきました。

最後になりますが、80 ページ 24 行目から新しくまとめとして吉永先生にコメントいただいた部分です。こちらにつきましては読み上げさせていただきますと、「生体試料、主として尿中の DBP 代謝物を DBP 暴露の指標とした、男性又は女性の生殖系に対する影響、妊娠・授乳中の母親の DBP 暴露を介した出生児への影響などが調べられている。全体的に、DBP 暴露と調べられたエンドポイントとの関連について、一貫した傾向の結果が得られず、報告数自体も少ないことから、さらに調査結果の蓄積が必要と考えられる。」

また、1 行あきまして、「疫学調査において、DBP の暴露指標として、主に代謝物である MBP の尿中濃度が利用されている。コンタミネーションの問題のある環境媒体中の DBP 濃度に比べ、代謝物は環境中に通常存在しないため、サンプルのコンタミネーションのおそれが少なく、さらにヒトが複数のルートから受けた暴露を総合的に反映することから、暴露指標としての信頼性は高い。しかし、DBP のように吸収・代謝・排泄の速い化合物の尿中代謝物濃度は長期暴露を反映するものではなく、サンプリング時期周辺の比較的短期間の暴露状況を反映しているものと考えらるべきである。」81 ページ目に映り、「したがって、エンドポイントの性質にもよるが、疫学調査結果を判断する際には、暴露時期と影響を観察した時期の隔たりに留意するべきで、そのような点に配慮していない調

査結果の解釈には慎重さが必要であろう。そのほか、精液及び血中の DBP 濃度や母乳中の MBP 濃度が用いられているが、暴露指標として適切かどうか、体内動態の観点からの検討が必要である。」以上がいただいたコメントです。

○能美座長 ありがとうございます。

今ヒトでの影響ということが紹介されたわけですがけれども、この点につきまして専門委員の先生方から何か御意見、コメントございますでしょうか。

いかがですか。小野先生、もしありましたら、どうぞ。

○小野専門委員 今、紹介いただいた文献というか、報告に対してのコメントではないですけれども、思い出したのが動物試験、今紹介いただいた中で甲状腺機能への影響で T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> の低下というのが報告があるという話がありましたけれども、動物試験でラットに DBP を投与して、T<sub>3</sub> だとか T<sub>4</sub> だか、どちらだか忘れてしまいましたけれども、が低下するという報告がたしかありまして、その論文では、甲状腺系とあとエストロゲン、アンドロゲン系全部測っていて、E<sub>2</sub> も T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> も両方低下したと思うのです。そういった観点から、多分ステロイド生合成の全体に影響しているのではないかと僕は思っていたのですけれども、それを後で事務局に送りますので、入れてもらったほうがいいのかなと思いました。

○能美座長 ありがとうございます。

読んで紹介していただいてよくわからなかったのが 74 ページの 15 行目、「新生児の行動の組織化の向上に関連した」というのですけれども、「新生児の行動の組織化」というのはどういうことを意味しているのでしょうか。

○今井専門官 13 行目からいいますと、覚醒レベルですとか、自己制御というところで、その点について具体的に説明させていただきますと、「覚醒レベルの低下」といいますのは、眠ったような状態で少し刺激しただけでも覚醒するという、覚醒するレベルが低くなるということになります。「自己制御」は自分の姿勢を保つことですか、そういうことがよくなるということ、それから、「ハンドリングする必要性の低下」は、子どもをあやしてやったりとか、なだめてやったりする必要性が低下するということで、総合していいますと、新生児が自分で自分の体を制御してやっていくという、むしろプラスの方向のことと考えてよろしいかと思えます。

○能美座長 この場合は、むしろ DBP 暴露が高いほど、こういう組織化が向上しているのだというふうなお話ですね。

○今井専門官 そうなります。

○能美座長 わかりました。

あとは 73 ページの 8 行目、「妊娠中の母親の DBP 暴露によって AGD が短縮することを示唆する結果が得られ、動物実験の結果とも整合性があった」ということで、これは前の DEHP なんかも同じような結果かなと思うのですけれども。

○今井専門官 まず初めに説明しました Swan らの知見なのですけれども、書いており

ますのは 71 ページになりますが、こちらはこの試験では MEHP、DEHP の代謝物も測っておりまして、MEHP でも AGD が短縮しております。尿中のフタル酸代謝物の濃度を一斉に分析して、どのフタル酸が関連があるかということ調べた文献でして、このとき MBP と MEHP には AGD の短縮と関連がみられたということでございます。

○能美座長 代謝物のほうが器具ですとか実験機材なんかに入っている外からのコンタミネーションという可能性はないので、そういう意味ではより信頼できる値になるということです。わかりました。

何か。曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 質問なのですけれども、80 ページの吉永先生のコメントに質問で、吉永先生のコメントの上の段の 4 行目の「報告数自体が少ない」というのは、これはどれを指しているのでしょうか。結構ヒトの報告が多いのかなと、この評価書を見ると思ったのですけれども。

○今井専門官 ある程度一貫した影響がみられているという報告がないということかと。

○曾根専門委員 ないという意味なのですか。

○今井専門官 はい。厚みが——いろいろなエンドポイントは見ているところはあるのですけれども、例えば比較的尿中濃度と精液中のパラメーターを調べている試験とか数多くあったりしますけれども、そのほかについては、さほどはないというところで、エンドポイントが絞り切れていないという点もあるのかもしれない。

○磯部評価第一課長 多分この項目でも、一定のサマリーといたしましょうか。こういうのはつくったほうがより意味がわかりやすいので、専門調査会で御議論いただきたいと思うのですが、吉永先生、たたき台をつくっていただいたので、この辺、どういうふうにするのか。議論をいただいて、また事務局で整理してという形にしたいと思いますので、コメントをいただければありがたいと思います。

○能美座長 前の DEHP のときもそうでしたけれども、化学物質の中では、これらの物質というのは、かなりヒトとの関連では随分調べられていることではないかなと思うのです。調べやすいといいますか、そういう尿中の物質を分析しやすいですとか、生まれてきた子どものちょうど測りやすいような指標があるということで、そういう意味では比較的データのあるほうかなとは思いますが。

○磯部評価第一課長 文章を、修正したほうがいいのではないかと思います。

○能美座長 吉永先生が来られたときに、もう少し伺いすると、また専門家の立場として、いや、これではならないとかあるのかもしれない。

ほかはよろしいですか。

それでは、今日は動物に対する影響ということで生殖・発生毒性試験の結果について議論いただいて、特に今後 TDI を設定していく上で重要と思われる文献について、集中的に議論いただいたというところです。

それから、あとはヒトに対する影響ということで、今井専門官のほうから今説明をいた

だいて、不十分ではあるかもしれませんが、ヒトの尿中の暴露量と、さまざまな、生まれてくる子どもに対する影響についての調査報告があるというふうな紹介があったかと思えます。

今後の——今日はもうそろそろ時間もなくなってきましたので、全てを議論することはできませんので、次回、年が明けて 1 月以降ということですが、発がん性試験ですとか、摂取量の推定、それから最終的には食品健康影響評価ということを議論していきたいというふうに思います。

事務局は、本日の議論を踏まえて次回の専門調査会での審議に向けて準備を行っていたきたいというふうに思います。よろしいでしょうか。よろしく申し上げます。

そのほか議題（5）その他ということがありますけれども、事務局から何か報告がありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の会合は、日程を調整の上、御連絡させていただきます。

○能美座長 以上で、第 25 回の器具・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。御苦労さまでした。