

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第31回会合議事録

1. 日時 平成26年9月17日（水） 9:00～12:05

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) フタル酸ベンジルブチル（BBP）に係る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、石原専門委員、小野専門委員、小林専門委員、
曾根専門委員、田中専門委員、中江専門委員、那須専門委員、
松永専門委員、六鹿専門委員、横井専門委員、吉永専門委員
（食品安全委員会）

山添委員、佐藤委員

（事務局）

東條事務局次長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、
今井課長補佐、松本評価専門官、内山係長、五十嵐技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、器具・容器専門調査会専門委員名簿 資料1 器具・容器包装評価
書（案） フタル酸ベンジルブチル（BBP）

資料2 実験動物等における影響（内分泌系及び生殖・発生への影響）

資料3 実験動物等における影響（遺伝毒性、その他の知見）

資料4 ヒトに対する暴露量の推定

6. 議事内容

○能美座長 おはようございます。ただいまから第31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して、ありがとうございます。

本日は、専門委員12名全員の御出席をいただいております。

専門参考人の井口先生は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会から、山添委員、佐藤委員に御出席をいただいております。どうぞよろしくお願いたします。

本日の議事は「(1)フタル酸ベンジルブチル (BBP) に係る食品健康影響評価について」と「(2) その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配布資料の確認をお願いします。

○今井課長補佐 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに4点ございます。

資料1「器具・容器包装評価書(案) フタル酸ベンジルブチル (BBP)」。

資料2「実験動物等における影響(内分泌系及び生殖・発生への影響)」。

資料3「実験動物等における影響(遺伝毒性、その他の知見)」。

資料4「ヒトに対する暴露量の推定」。

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは、次に事務局から、「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。

○今井課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2の(1)に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員の先生方はいらっしゃいません。

○能美座長 提出いただいている確認書の記載に相違はございませんでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、議事「(1)フタル酸ベンジルブチル (BBP) に係る食品健康影響評価について」に入ります。

前回の会合では、実験動物等における影響のうち、亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験、内分泌系及び生殖・発生への影響を中心に御議論いただきました。

最初に資料1と資料2の①～⑦について、前回以降の修正点を事務局から説明してくだ

さい。お願いします。

○松本評価専門官 まず、資料1から御説明します。資料1については評価書(案)となっておりますが、17ページ以降に「2. 実験動物等における影響」として、「(1)急性毒性試験」、「(2)亜急性毒性試験」、「(3)慢性毒性試験及び発がん性試験」、「(4)神経系への影響」、「(5)免疫系への影響」として、前回までに審議を終えた動物試験について追加をしております。そのほか、後ろの参照に文献を新たに追加しています。

次に、資料2について御説明させていただきます。資料2につきましては、1ページの17行目から①の試験がございますが、3ページ目の表1にございます200 mg/kg体重/日投与群の精巣上体の精子数の減少については、毒性所見とするか判断不能としたため削除しております。

5行目から②の試験ですが、これについては4ページの6行目から、正常である生殖指標について記載するという前回の審議を踏まえまして追加をしております。ここで用語ですが、繁殖力という言葉を使っていたのですが、田中先生からの御指摘がありまして、繁殖能としております。繁殖力以外に繁殖能力など複数の用語を使っておりましたので、以後、繁殖能に統一しております。

4ページの21行目からでございます。本専門調査会としてのLOAEL、NOAELの記載を整理しております。

24行目につきましては、親動物の生殖能についても記載をしています。

5ページの3行目から③の試験がございます。これにつきましては6ページの11行目から本専門調査会としてのLOAEL、NOAELを整理して記載し、14行目に生殖能について記載を追加しています。

表3につきましては、F0の雌の1,000の投与群のところの出生時及び生後6日の平均生存同腹児数の減少が児動物のところと重複しておりましたので削除しております。

7ページの④の試験でございます。④の試験はa～dまであるのですが、毒性と判断した所見がなかったことから表を全て削除しております。

5行目からaの試験でございます。

19行目、こちらにSharpeら(1998)にありますSharpeら(1995)に関する考察の書きぶりを修正して記載しております。那須先生、曾根先生に修正をいただいております。

9ページの17行目、cの試験につきましては10ページの17行目、専門調査会として0.385投与群で見られた児動物の生後1～4日の死亡率の増加について毒性所見とするか判断不能であった旨を記載しております。

11ページの20行目、dのBayer AGの試験についてですが、12ページの5行目から本調査会としての判断を記載しております。

13ページの9行目からeとして、a～dの4つの試験の評価を記載しておりますが、14行目からa～dの試験に対する調査会の判断を記載しております。結論としては28行目に

ございますように、これらの試験のNOAELを設定することは適切ではない。したがって、4つの試験結果をTDIの設定根拠として用いることは適切ではないと判断しております。

14ページの7行目から⑤の試験として、二世世代生殖毒性試験がございます。親動物の生殖能について前回NOAELを最大用量の400 mg/kg体重/日と判断していただいたところですが、事務局のほうで原著を再度確認したところ、22行目がございますが、受胎率についてはF0の親動物で対照群を含め影響は見られなかったが、F1の親動物では対照群を含め、低い成績であったとの記載があることから、事務局から修正案を作成して先生方に32行目にございますような質問を投げかけております。この質問に関しては15ページの3行目、5行目にございますようにコメントをいただいております。

15ページの10行目、精細管のびまん性萎縮に対して、18行目からは精巣の軟化等に対する調査会の判断とその理由を記載しております。

29行目からは、親動物、児動物のLOAELを整理して記載しております。

17ページ、表の中ですが、精巣の精細管のびまん性萎縮に関しては調査会の判断のとおり削除しております。

18ページの⑥の試験についてでございます。

19ページの5行目から、臓器重量の変化に対する記述。16行目からはホルモンレベルの変化に対する記述がございますが、調査会の判断とその理由について記載させていただいております。

34行目で、親動物、生殖能及び児動物の調査会としてのNOAEL、LOAELを記載しております。

20ページの表5につきましては、調査会の判断のとおり修正をしております。

23ページの2行目から⑦Ty1らの試験でございます。これにつきましては13行目、F0の親動物の雄750 mg/kg体重/日投与群で腎臓の絶対及び相対重量の増加が見られ、250においては腎臓の絶対重量が見られたが、相応する病理組織学的変化が見られないことから、毒性所見としないと前回の審議で判断していただいたことですが、19行目、事務局からの質問にありますように、前回の調査会において臓器重量の変化につきましては、絶対重量または相対重量の一方のみに有意差があつて、絶対重量と相対重量に同じ傾向がなく相応する病理所見、病理組織学的変化が見られない場合は毒性所見としないという判断をいただきました。

また、22行目ですが、Nagaoらの試験では腎臓の絶対及び相対重量の増加があり、これは腎臓の病理組織学的異常は認められないものですが、それを毒性所見と御判断をいただき、25行目ですが、腎臓の相対重量増加について絶対重量に有意差はないが増加傾向があれば毒性所見であると御判断をいただきました。

このことから、このTy1の試験についてですが、28行目、F0の親動物の雄750の投与群で腎臓の絶対重量、相対重量の有意な増加、250での腎臓の絶対重量のみの有意な増加、相対重量には増加傾向があることについて毒性であるか、先生方に再度質問をさせていただきます。

ました。これに関しては24ページに曾根先生からコメントをいただいております。

そのコメントを受けまして、8行目、事務局より23ページの13～16行目の修正案になります案を提示させていただいております。

19行目、臓器重量等の変化に対する調査会の判断及びその理由について、25ページにかけて記載させていただいております。

26ページから表6がございます。この表につきましては前回審議を踏まえて事務局のほうで修正させていただいている際に幾つかの臓器重量の変化に関しまして、先生方に再度御確認させていただいた所見がございます。この表は左から投与群、右に向かっていきますと、F0の親動物、F1の児動物、F1の親動物、F2の児動物が並んでいるところです。

まず、27ページ、左から3つ目、750の投与群、上から5 cmくらいのところの雌雄の胸腺の絶対重量の減少、一番右F2の児動物も雌雄の胸腺の絶対重量、その少し下のF2の児動物の雌雄の脳相対重量の増加につきまして毒性とするか御質問させていただき、先生からコメントをいただきました。そのコメントの内容と毒性所見のみを表に記載するという調査会のルールに従い削除になると考えております。

F1の親動物、右から2番目のセルですが、27ページ、250のちょっと上になるところですが、750の卵巣の相対重量の増加、そのすぐ左上にありますF1児動物の子宮の絶対重量の減少の2つにつきましても同様に削除となると思われます。

今、申し上げました子宮の絶対重量の減少の1つ上になりますが、F1の児動物卵巣の絶対重量の減少とF2児動物の750の卵巣の絶対重量の減少につきましては、先生方から御意見をいただいているところですが、先生方の御意見が分かれておりますので、特に御審議をお願いしたいと考えているところです。先生方のコメントにつきましては、28～29ページに事務局からの質問とともに記載させていただいております。

30ページにつきましては、今、申し上げました臓器重量の変化に対する調査会の判断とその理由が案として記載させていただいております。審議結果によっては必要な修正をさせていただきたいと考えております。

最後になりますが、少し戻りまして、26ページの12行目でございます。親動物、親動物の生殖能、児動物の調査会としてのNOAEL、LOAELを記載させていただいております。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

これまで審議をいただいた部分について、もう一度おさらいさせていただいたということだと思いますけれども、かなり細かい点もありますし、専門の先生の御意見が割れているところもありますので、議論させていただければと思います。

一番最初に資料1の評価書について、もう既にこれは議論が済んでおるところですけれども、急性毒性、慢性毒性、発がん性、神経系などへの影響ということで、改めて何か御意見はございますでしょうか。

よろしければ、後でもし何かあれば戻ってとも思いますけれども、資料2の内分泌系、生殖・発生への影響について、これから少し議論をさせていただければと思います。

資料2につきましては、①～⑱まであるわけですが、これまで①～⑦まで議論されてきたというところですが。特に少し議論をさせていただければと思うのは⑤のところですが。

資料2の14ページの「⑤二世世代生殖毒性試験」がありまして、これについては14ページの27行目に二重下線が引いてありますが、これはコントロールの受胎率が低いので、毒性所見とするのは難しいということで、この試験の生殖能についてはLOAEL、NOAELは設定しませんと、調査会としては判断したということです。これはよろしいですか。

それから、資料2の23ページの「⑦二世世代生殖毒性試験」がありまして、Ty1らの試験があるわけですが、これはEFSAのほうでTDIを決めるときに使っている試験の結果で、重要なデータなわけですがけれども、それらの結果を26～28ページにかけて、表6という形で事務局のほうでまとめています。ここについて細かい議論になるのですがけれども、何か問題がありますか。あるいは専門の先生の間で意見が分かれているところがありますので、細かい議論になりますけれども、少し議論をさせていただければと思うところですが。

最初、750 mg、26～27ページにかけて、F0の雄の腎臓の絶対重量及び相対重量は毒性ととるということでしたか。

○今井課長補佐 23～24ページにかけまして、事務局から質問をさせていただいております。曾根先生から、毒性と判断してよいという御意見をいただいております。

○能美座長 この27ページの表では、「事務局質問」というのがありますけれども、線が引いてあるところですが。

○今井課長補佐 前回御議論いただきまして、表から落とすと御判断いただきました。

○能美座長 あと、27ページの下のほうで、250のところでも雄の腎臓の絶対重量、「事務局質問」と書いてありますが、これも線が引いて、毒性ではないのではないかとということですね。

○今井課長補佐 今回、曾根先生からいただきましたコメントを踏まえまして、事務局案を24ページの7～11行目にかけて書かせていただいておりますが、750で見られた腎臓の絶対及び相対重量の増加は毒性所見として、250で見られた腎臓の絶対重量増加につきましては相対重量に有意差がありませんことと、病理組織学的変化も見られないことから、毒性所見としないという判断でよろしいか御相談させていただければと思います。

○能美座長 そうすると、27ページの表の750のところには今は横線が引いてあるわけですが、

これは復活させるかどうかということですね。皆さん、議論の焦点は御理解いただけましたでしょうか。

○曾根専門委員 750ではなくて、250の腎臓。

○今井課長補佐 曾根先生から、750で見られた所見は毒性所見と判断してよいという御意見をいただきましたので、そこは毒性所見とし、250で見られた所見は前回御審議いただいたルールに従うと毒性ではないという御判断でよろしいのかどうか、御相談させていただければと思います。

○能美座長 その点はいかがですか。曾根先生、もしあれでしたらコメントを。

○曾根専門委員 ここに記載のとおり、24ページの【事務局より】のTableの抜粋の数値を見ていただくと、絶対重量、相対重量とも有意差がある場合には、病理所見がない場合でも毒性をとるということですので、750 mgは毒性ととる。この250の濃度に関しましては相対重量に有意差がないので、そこが日によって私も判断が、その全体的なルールとしては相対重量に有意差が認められませんので、毒性と判断しないと。

○能美座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そのルールは、例えば24ページの表であれば、250 mgで何も変化もない場合に750 mgの場合を毒性ととるというルールです。750 mgの腎臓の変化を毒性ととるのであれば、それより下の250で絶対重量が有意に大きくて、相対重量も有意差がつかないけれども、少しだけふえている傾向があるので、そういう場合、生物学的な反応として一連の反応が徐々に用量がふえることによって大きくなってきて、たまたまこの場合、最高用量で統計学的な有意差というものがついたと考えるべきです。真ん中の用量では片方がつかなかったけれども、そういう傾向があると、そういうふうにとるので、一番上をとってしまうのならば、この250はとるべきです。

○能美座長 250の相対重量に有意差がなくても毒性ととったらいいのではないかという御意見ですか。

○中江専門委員 生物学的には、普通そうします。750をとらないのなら、当然250もとらないです。

例えば、750でどちらかの有意差がなかったと。相対でも絶対でもいいですけども。それで病理組織学的変化もないというような変化であれば、その場合、250では絶対でつき、

750では相対だけがついている、これはどうでしょうかと。それは、よくわからないね、しかも病理組織学的変化がないから、この腎臓の変化を毒性の変化ととらないよねという判断をするわけです。

でも、今回の場合は、たまたま750でそういうふうについてしまったので、とらざるを得ない。この場合に、下の用量を見たらこういう変化であったのであれば、これは一連の変化のより軽いものを反映しているのとらざるを得ない。そうでないと一貫性がないです。一番下の用量まで行くと、これはもうどうしようもない。こんなものはとりようもないですねという話になります。結局、これは一連の腎臓の変化がありましたと。F0の雄では腎臓の肥大というか腫大があったと。それはどこから出てきたかという、総合的に判断した場合は250からですと。そのようにとるのが常道だと思います。

○能美座長　そういう中江先生の御意見ですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員　基本的には中江先生の意見に賛成です。750は両方有意差が出ていますので、ほかの用量を見ていっても、絶対、相対ともに一応、用量依存性で上がってきていますので、250は絶対重量のみの増加ですけれども、相対重量も用量依存的にほかのコントロール、その次の群と比べて上がっていますので、ここは250からとるという形で、もしルール上、絶対、相対、片方のときはとらないというルールが気になるようであれば、注射とかに250は絶対重量のみ有意だけれども、毒性と判断したみたいに書いてもいいとは思いますが。

○能美座長　那須先生、何か御意見は。

○那須専門委員　私は毒性ととってもいいと思いますけれども、その前にこういうのは体重との相対の比較をするので、体重の変化がどうであったかというのを記載しておいていただいたほうがより明白になるのではないかと思います。例えば、体重は変わらなくて、臓器重量もふえたのだったら、やはり今の理論がより明白になってくるのではないかと。ただ変化のあったものだけを出すだけではなくて、こういう議論が出てくる場合は体重の変化がどうであったかということに記載していただければ、より明白になると思います。

○能美座長　これは体重のデータはありましたか。

○曾根専門委員　文献集④生殖発生毒性・作用機序の309ページのTable 2の中央のところで、用量依存性はなくて、コントロールの体重が599、750 ppm投与群が583、3,750 ppm投与群が621、最高用量が586 gです。

○能美座長 体重だけを見ると250 mg投与群では、むしろ体重はふえている。それに引張られて絶対重量がふえたのだという解釈が成り立つ。一番高い用量では、動物の体重は若干減っているか、コントロールと同じくらいで、ただし、腎臓の絶対重量、相対重量は上がったのだという解釈。どうでしょうか。最高用量では絶対重量、相対重量とも雄の腎臓の量はふえていますので毒性ととって、真ん中の250については毒性ととらないという考えではいかがですか。動物の体重がふえた、だから、そうだったと。

○中江専門委員 体重は、確かに数値上ふえていますけれども、有意差がありません。それと、先ほど来申し上げているように、相対重量も、逆にこれは有意差がないけれど、若干ふえています。それは同じことです。

○能美座長 ほかの先生方、いかがですか。

○那須専門委員 有意差がないと、傾向が出ていても、それは有意な差だと見えないと思いますので、dose dependentで出ていそうだとということですから、750の毒性変化は非常に確からしく強くなると思いますけれども、有意差がないところはとれないと思います。

○能美座長 それは、この相対重量ということですか。

○那須専門委員 はい。

○中江専門委員 用量相関性を言うのであれば、そちらだけをとらないというのはおかしいです。先ほど申し上げましたけれども、これはこれを一連の変化ととるかどうかなので、もし皆さんが250はどうしてもとらないとおっしゃるなら、これは750でしか変化が起きなかったと調査会は判断したということになります。それはそれで、皆さんがそれでよろしいのなら私は構いませんが、いや構うのは構うけれども、強く反対はしませんが、生物学的な常識的にこういう状況では一連の変化としてとるのが普通です。

○能美座長 ほかに御意見はいかがですか。確かに中江先生のおっしゃるように、24ページに事務局がまとめてくれた表を見ますと、用量依存的に雄の腎臓の絶対重量、それから相対重量のほうも用量依存性が出ていっているように見えるわけですが、一方で有意差はないものの、その体重の増加ということもあって、この場合ですと确实なところをとるという意味では、750のところは毒性所見として、250の場合をとらないという形ではいかがでしょうか。

中江先生にしてみると、それはということだと思いますけれども、何も体重の移動とかがなければ、変化というものが余りなければ、私も用量依存性があるというふうには

思うのですが、用量依存性があったとしても一番下のところから、それをとっていかなければいけないのかなという気がします。最初は何かしら兆候が出てきて、さらに明確になって有意差が出て、というのはいろいろな生物現象では見るところだと思うのですが、それをどこから記載するかとなると、明々白々としたものとしては、絶対重量、相対重量の両方について有意差がついたというところであれば、一番確実なのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○小野専門委員 統計学的有意差は単なる目安でして、生物反応が起きたかどうかという目安だと思います。この場合は用量依存性が明らかにあるので、250は反応としては出ているのだと思います。もう一つ考えなければいけないと思うのは、では、毒性かどうか。今、無毒性量と言っているのですが、この250の反応は出ています。無影響量という言葉がありますけれども、それをとるのなら明らかに250をとるべきですが、今この250での変化。その上の用量でも病理変化が出ないというときに、ここまで毒性とするべきかどうかを議論したほうがいいのかという気がします。

○能美座長 その点はいかがですか。

○曾根専門委員 毒性が何かということに、不可逆的な反応が毒性という定義とするならば、このデータだけではわからないのですが、絶対重量があるし、何らかの影響があるということは、兆候でも影響をとるという立場をとるのかとらないのか。生物学的な影響の度合いが弱い場合でも、その影響があると250 mgがみなされるような用量依存性の中での影響とするならば、これをNOAELとはとれないので、その結果、影響があるとみなしていいのではないかと。

○能美座長 小野先生のお考えとしては、750の最高用量のところでは絶対重量、相対重量が両方ともふえていますけれども、これについては毒性だと。

○小野専門委員 これはとっていいと思います。

○能美座長 その下のところまで含めて毒性と言うのか、生物反応は起きているけれども、毒性と言うのですか、ということですね。

那須先生、何かお考えはありますか。

○那須専門委員 私は先ほども申し上げましたように、検定上、有意差が出ていないところを私たちは毒性ととれないと思います。いろいろな実験をしていますと、少し数値が下がっているなど思うところでも、それはその次のドーズになると、きちんと下がって有意

差があるというときには、それはそこが最小毒性量になって、少しデータは下がっているけれども、有意差がないところは無毒性量と私は解釈しています。

この場合も確かに量反应的な傾向だから、私たちがグラフで言うと、ちょっと上がってはいるのですけれども、そこに有意差がなければ、私たちはそれをもし毒性量としてしまうと、これは今後いろいろな問題が出てくると思います。その都度迷っていく。だから、一つは統計学的にきちんと出ているところで判断をしていくというのがいいのではないかと私は考えます。

○能美座長 ほかに何かよろしいでしょうか。では、この部分については750 mg/kgを毒性ととって、250については毒性ととらないという形でまとめさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○中江専門委員 議事録に、私は反対だと書いておいてください。

○小野専門委員 私も反対というわけではないですけれども、有意差がないからとらないという意見ではないというのが私の意見です。要するに有意差は絶対重量はあったけれども、相対重量がないから、もうそれで機械的にとらないというのではなくて、その出方を判断した上で、ここは毒性でないという形で、できれば本文のほうも250は絶対重量が有意であったけれども、調査会の判断として毒性ではないと判断したと。片側だけだから、もうとらないという、余りに機械的に決められてしまうと、以降は議論ができなくなってしまうと思います。

○中江専門委員 ちょっとだけ加えておきますけれども、統計学的云々に関しては、今、小野先生がおっしゃったとおりだと思います。先ほど座長が兆候という言葉をおっしゃいましたが、兆候があるのであれば、それがさらに大きくなった場合にそれが明確になるのであれば、では、その兆候は捨てていいのかと。例えば、人間の病気を考えたときに、ちょっと熱っぽくて放っておいたら、悪くなって肺炎になりました。その最初の熱っぽかったのは病気でないのですかということ、そのアナロジーを考えていただければ、私の申し上げていることはおわかりいただけると思います。

○能美座長 ありがとうございます。どうぞ。

○関野評価第一課長 いろいろな御意見をありがとうございます。うかがっている範囲においては、最終的に毒性所見と言い切るかどうかはともかくとしまして、250 mgについても何らかの評価書の中に言及しておかないとまずかろうと事務局、私としても思っている次第です。その場合に調査会での結論という形に最終的にはなるかもしれませんが、750につ

いてはいいとしまして、250については毒性所見とは言い切れないけれども、影響があることが懸念されるというか、影響があることが示唆されるような量でもあるというような、ニュアンスとして、文章はともかくとしまして、そういうようなことは残しておくべきかなど、今、御議論をうかがっていて思いました。

○能美座長 私もその意見に賛成です。文章をどのような形にするかというのは、また事務局と相談をさせていただいて、小野先生からもお話がありましたし、中江先生からより強く示唆された文言をこの評価書の中に入れていくというような形でまとめさせていただきたいと思います。

表6につきましては、このほかにも幾つか専門の先生方で御意見の分かれているところがありまして、28～29ページにかけて【事務局より】でまとめられているわけですが、1つは28ページの29行目「OF1児動物の雌の卵巣の絶対重量減少」について、那須先生からのコメント、曾根先生からのコメント、小野先生からのコメントという形になっておりますが、これについてはどのように考えればよろしいでしょうか。

27ページの表でいきますと、真ん中の左から3行目の下のほうに「事務局質問」が二重線で引いてありますが、そこに当たるとは思いますけれども、卵巣の絶対重量が下がっているということですね。それについて毒性所見と考えていいのでしょうか。それとも、これは削除をしたほうがいいのでしょうか。そういう御質問かと思えます。

改めてになりますが、那須先生、いかがでしょうか。

○那須専門委員 私は評価書をよくチェックしなかったのですが、雌動物の場合には性周期によって重量がうんと変わるとは思いますので、性周期をそろえて解剖しているかどうかということですね。そのところを注意しないと。

○能美座長 むしろ、そろえていない場合のほうが毒性が見えてくるということですか。逆ですか。

○那須専門委員 性周期をそろえないと、毒性ははっきり見えないと思います。

○能美座長 それでは、曾根先生、この点についてはいかがですか。

○曾根専門委員 先ほどの議論とも関係してくるのですが、私のコメントの基準としましては、有意差のない場合の相対重量、絶対重量に関しまして、用量相関性がある場合には、どちらか一方に有意差があれば、毒性があるという判断基準にしました。片方に有意差があつて、片方に有意差がない場合に、用量依存性がない場合には明らかに毒性がないということで、この一連のコメントはそういう基準でしています。ですので、28ペー

ジのF1親動物の雌の卵巣の絶対重量増加につきましては、用量依存性が絶対重量増加には明確なものが得られませんので毒性判断しないということで、小野先生と同じだと思います。

F1児動物の雌雄の胸腺の絶対重量に関しましても、有意差のない絶対重量において明確な用量依存性がないので毒性所見としないということで、小野先生と同じ判断です。

F1児動物の雌の卵巣の絶対重量減少につきましては、こちらのほうは逆に有意差のない絶対重量に用量依存的な減少が認められるので毒性所見としていいということで、これは先ほどの文献集④の309、310、311ページにあるデータから判断しています。

F1児動物の雌の子宮の絶対重量減少に関しましても、明確な用量依存性が認められないので、毒性所見と判断しないという結論にしています。

F2児動物の雌雄の胸腺の絶対重量減少ですけれども、これも絶対重量に明確な用量相関性が認められないので、毒性所見とは判断しませんでした。というように、その下のF2児動物の雌雄の脳の絶対重量増加、雌の卵巣の絶対重量減少に関しても同様な基準で判断しました。これらは先ほどの311ページ、312ページです。

○能美座長 小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 私は卵巣以外のものに関しては、基本的に削除というコメントです。卵巣については最初の事務局から送られてきたものが、実はF1親動物は増加だったのですけれども、低下と書いてあったので、横並びで見ると、卵巣と子宮は那須先生が言うように、性周期の影響を受ける臓器でなかなか判断が難しいのですけれども、全ての親動物、児動物で低下と最初はなっていたので、全部で一貫しているのです、これはとるべきだろうと、ほかのところを書いてあるのですが、実は1カ所増加だったので一貫していなかったということになってしまいます。

ただ、F1の親動物はそういう意味で、F1の親動物の絶対重量の増加は、ここは絶対重量は逆に低下というか、ほとんどほかの群と変わらない状態ですので、F1親動物の卵巣重量については影響ではないと。絶対重量増加なので、多分これは体重低下のせいだろうと。それ以外のF0の親動物は絶対、絶対とも、きれいにと言ったら変ですし、きちんとと言うのも変ですけれども、低下していて、F1、F2とも児動物で絶対重量の低下が認められますので、体重の影響とかもある可能性は捨て切れないのですが、とっておいてもいいのかなというのが判断です。

ただ、ほかの先生は、これは性周期に影響もあるし、毒性でないだろうということであれば、削除ということでもよいかと思います。気になったので、とっておいたほうがいかなというくらいの意見です。

○能美座長 済みません、29ページの4行目の【小野専門委員コメント】で、「一貫して

認められているので影響と思われます」というのは、今のお話ですと、どうかなというところですか。

○小野専門委員 一貫していなかったと言うのも変ですけども、F1の親動物に関しては影響が出ていなかったということです。最初は送られてきた表だけを見たので、全部低下になっていたのです。

○能美座長 それでも、これは毒性と考えたほうが良いというお考えですか。

○小野専門委員 F1の親動物を除いては。ただ、児動物F1、F2は絶対重量の低下のみですので、相対重量も一応、低下傾向はあったのですけれども、ちょっと待ってください。相対重量は低下傾向と言えるほど低下はしていませんが、一応コントロールよりは低い値という程度ですけども、児動物の卵巣重量ですね。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 まず、文献集④生殖発生毒性・作用機序の310ページを見ると、親動物に関してはstage of estrus at necropsyがNSD、すなわちほとんど変わらないということなので、性周期は合っている。311ページからの児動物については、その表記がないですが、児動物なので一番年寄りと言ったら変ですけども、最高齢のPNDが21だから、性周期云々をする必要があるのかどうかというのがあります。

今、問題になっているのは児動物ですけども、体重は同じく311ページを見ると、一番上、こいつは下がっているのです。この場合は、先ほどのと違って、親動物のことを無視すれば、この児動物の卵巣の変化は体重に引っ張られた可能性がある。なぜなら、相対重量がほとんど変わらないから。0.068は0.071よりも小さいですけども、標準偏差は0.002だし、変化に用量相関性はありませぬから。そう考えると、児動物だけを見る限り、この絶対重量の変化は、ヒストロジーに変化がないのであれば、毒性ととりにくい。

親動物を見ると、先ほど申し上げたように、310ページのところで性周期は合っているという状況で、卵巣はF0に関してはどちらも下がっているわけですね。これはどちらも下がっているし、body Weightには310ページで変化がないので、若干下がっていますけれども、これもそれこそ統計学的有意差がなく、用量相関もないので、これは体重が変わっていないと考えるべきなので、その意味からもこのovaryの変化は毒性であろうと。F1はややこしいので言いませんけれども、F0に関してはそういうことになります。

F1に関してはややこしいからと言ったのは、先ほどお話も出たけれども、これはovaryに変化がない。むしろ相対重量が上がっているけれども、絶対重量は変わらないので、変化はないということになると、全体として見た場合、F0の親は変化があるとらざるを得

ないけれども、少なくともF1の子供はとらないほうが無難でしょうというのが私の意見です。ちなみにF1の親もovaryに関してはとらないほうがいいと思います。

○能美座長 その点、曾根先生はいかがですか。

○曾根専門委員 今、見直してみますと、用量依存性は見当たらないですので、私の見間違いかもしれません。体重が減少することで絶対重量が小さい。それでも、相対重量が小さめではあるのですね。ふえているのではなくて、むしろ体重が低ければ。

○能美座長 どうでしょうか。この点はどういうふうにまとめていくかということですが、体重が落ちていて、卵巣の相対重量は下がっているけれども、用量依存性があるわけではないということですね。小野先生からの御意見としては、F0から一貫というわけではないですよというお話もあって、これはどうなのでしょう。この部分は毒性とはとらずに、という形で結論にさせていただいてよろしいでしょうか。もう一度データをみていただいて。

○小野専門委員 F1、F2の児動物に関しては体重低下が明らかですので、ここは絶対重量のみ、多分体重に引っ張られたと判断するほうがよいと、今データを見て思いましたので、その形を私は提案させていただきます。F0の親動物は絶対、相対とも下がっていますので、これは残すべきだと思います。

○能美座長 今の御意見はいかがですか。中江先生、那須先生、いいですか。そのような形で事務局はよろしいですか。

では、ここの「事務局質問」のところは両方とも毒性ととらないという形でまとめるということにします。

⑦までは今までのところで復習といいますか、おさらいをして、議論が分かれているところについてはまとめさせていただいたところですが、これまでのところはよろしいでしょうか。

それでは、今の議論を含めて、事務局のほうで文章を修正していただいて、次に進みたいと思います。

では、次の⑧からの試験について議論をしたいと思いますので、資料2の⑧～⑮の試験について、事務局から説明をお願いします。

○松本評価専門官 資料2の⑧から説明させていただきます。32ページからとなっております。

32ページの30行目から「⑧出生前発生毒性試験」、マウスを使ったものでございます。

これについては31行目からありますように、NTPからの引用になりますが、PriceらはCD-1マウスを用いまして、BBP、0、182、910または2,330 mgを妊娠6～15日に混餌投与しております。母動物は妊娠17日にと殺、解剖されております。

33ページの1行目のとおり毒性と判断した所見を表17に記載しております。

2行目から、本文の一重下線、これにつきましては、表中に記載しておりますので、毒性所見は表に記載するというルールに従いまして、審議後、削除させていただきます。

12行目からは、NTPの評価、NOAELを記載しております。

16行目からは、本専門調査会としてのNOAEL、LOAELの判断を記載させていただいております。表7につきましては投与群と母動物、児動物、それぞれ毒性所見を記載させていただいております。表については34ページにもございます。

34ページの一番下から四角で囲ってございますが、事前に小野先生からコメントをいただいております。これについては2,330の母動物における肝臓、腎臓の変化に関して御意見をいただいております。

6行目からは、事務局から2,330 mgで見られた母動物の飲水量増加に関して毒性所見であるか、先生にお伺いしております。小野先生、曾根先生からコメントをいただいております。

次の試験ですが、35ページの19行目から「⑨出生前発生毒性試験」、これはラットを使ったものです。これについてもNTPからの引用になりますが、Fieldら(1989)がCD(SD)ラットを用いまして、BBPを0、420、1,100または1,640 mgを妊娠6～15日に混餌投与した試験となっております。母動物は妊娠20日にと殺、剖検されております。

毒性と判断した所見については、36ページの表8にございます。25行目以降、下線部は削除というのは先ほどと同様です。

36ページの1行目からは、NTPの評価を記載しております。

7行目からは、本専門調査会としてのNOAEL、LOAELの判断を記載させていただいております。毒性所見に関して事務局から事前に質問を投げかけております。37ページの2行目から、まず1点目が母動物における肝臓の相対重量の増加に関して、小野先生、曾根先生、那須先生からコメントをいただいております。

もう一つが、15行目からでございますが、1,640、1,100で見られた絶対摂餌量の減少、体重当たりの摂餌量の増加。また、20行目でございますが、相対飲水量の増加に関して毒性所見としてよろしいでしょうかという質問をしております。小野先生、曾根先生からコメントをいただきましたので、記載させていただいております。38ページに那須先生からのコメントも記載させていただいております。

38ページの11行目から⑩の試験として、Emaら(1990)の試験でございます。Wistar系ラットを用いまして、妊娠0～20日にBBP、0、185、375、654または974 mgを混餌投与しております。母動物は妊娠20日にと殺、剖検しております。

毒性所見については39ページの表9に示しております。

20行目からですが、375 mgで見られました雌雄の生存胎児体重の有意な増加に関して、著者らの考察を記載しております。

29行目からは、著者らの判断したLOAEL、NOAELを記載しております。

32行目からは、NTPの評価を記載し、39ページの3行目からはEUの評価を記載しております。表9に関しては投与群、母動物、胎児、それぞれ毒性所見を記載しております。

39ページの9行目、事務局から質問を投げております。654 mgでの胎児体重の減少と375投与群での胎児体重、一腹当たりの生存胎児数の減少が毒性所見であるか伺っております。

コメントにつきましては、40ページ、曾根先生、田中先生からいただいております。コメントをいただくとともに15行目以下ですが、本専門調査会としての判断を案という形で御提示させていただいております。曾根先生からは、この案でよいというコメントをいただいております。

次の試験は27行目から、⑪の試験としてEmaら(1992a)の試験でございます。Wistar系のラットを用いまして、妊娠7～15日、先ほどの試験より投与期間が短くなっておりますが、BBPを0、500、750、1,000 mgを強制経口投与して、妊娠20日にと殺、剖検しております。

毒性と判断した所見については、41ページの表10に記載しております。

41ページの5行目にNTP、9行目にEUの評価を記載しております。

22行目からは、本専門調査会としての母動物、児動物についてのLOAEL、NOAELを記載させていただいております。表はごらんとおりです。

42ページの3行目から、⑫の試験として、Ema and Miyawaki(2002)の試験を記載してまします。Wistar系ラットを用いまして、妊娠15～17日、BBPを0、250、500、1,000 mgを強制経口投与、妊娠21日にと殺、剖検をしております。

毒性所見に関しては42ページでございます表11に示しております。

12行目に関しては、本専門調査会としての母動物、児動物についてのLOAEL、NOAELを記載しております。

42ページの表については、投与群、母動物、胎児の毒性を記載しております。

43ページの3行目から「⑬マウス及びラットにおける胚毒性の比較」という試験を記載しております。これについてはOF1マウスとSDラットを用いてBBPの単回投与による発生毒性試験となっております。

8行目でございますが、マウスを用いた試験におきましては、妊娠8日にBBPを0、280、560、1,120、1,690 mg投与しております。ラットに関しては10行目でございますように、妊娠10日にBBPを投与しております。

毒性と判断した所見に関しましては、44ページの表12に記載しております。

17行目に関しては、本専門調査会としてのNOAEL、LOAELの判断、マウス、ラット、それぞれ記載しております。

44ページの表に関しましては、まず、44ページでございますのはマウスの毒性の表となっております、45ページに関しましてはラットに関する表を作成しております。この試

験に関して、著者らは43ページの14行目にあるのですが、ラットとマウスを比較しますと、ラットの胚よりもマウスの胚のほうがより低用量で影響を受けたと、このように報告しているところがございます。

45ページの9行目「⑭発生毒性に関する臨海影響用量の検討」として、Piersmaら(2000)がラットを用いまして、10用量のBBP、270から2,100 mgを妊娠6～15日、または妊娠6～20日に強制経口投与したものでございます。これについて用量反応データをベンチマークドーズ法を用いて解析いたしまして、エンドポイントごとに臨界影響用量を算出しております。

46ページの2行目にありますように、表13におきましては著者の判断を記載させていただいております。

7行目、著者らの判断といたしまして、9行目、本試験全体のベンチマークドーズを精巢位置異常の1%増加に基づく95 mg/kg体重/日と評価しております。

12行目はNTPの評価、16行目はEUの評価を記載しております。

19行目にございますとおり、EU RAR(2007)においてもこの試験を記載しておりまして、その記載に基づく所見を表14に記載しております。この表の作成に当たっては、小野先生に修正をしていただいております。

表については48ページの11行目以降にもございまして、短期暴露、長期暴露がございしますので、表が2つに分かれております。この試験に関しまして、50ページにございますように、事務局から質問をさせていただきまして、この試験の評価をどのようにしたらよいでしょうかということで、小野先生、曾根先生からコメントをいただいております。

これをもとに13行目以降でございしますが、本専門調査会としての判断案を示させていただいております。

17行目、⑮として、ウサギを用いた出生前の発生毒性試験でございします。これについてもNTPからの引用でございします。Monsanto(1978)がNew Zealand whiteウサギを用いた試験でございまして、用量としては0、3.0、10 mgを妊娠6～18日に経口投与、妊娠29日にと殺しております。結果といたしましては、母動物毒性、胎児に関して毒性は認められなかったということです。

この試験の結果に関して、27行目でございますが、事務局から質問をさせていただいております。NOAELを設定するために必要な試験データの詳細が不明、NTPからの引用でございしますので、試験データの詳細がわかりません。本試験のNOAELは判断できないと考えます、という質問で、小野先生、田中先生からコメントをいただいております。

以上になります。

○能美座長 どうもありがとうございました。これで⑧～⑮まで、今、事務局から説明をいただいたところです。

32ページの「⑧出生前発生毒性試験」、マウスについて、その結果が表7という形で33

～34ページにかけて、事務局のほうでまとめているというところです。

33ページの16行目に、本調査会としてはという形でLOAEL、NOAELの判断をこのようにしましたということで、親動物、児動物、いずれの場合も910 mg/kg体重/日をLOAELにして、NOAELはその下の182という形で調査会としてはまとめたいということです。

ただ、一番高い用量で、2,330 mg/kg体重/日で母動物の飲水量がふえているということをも毒性として見るべきでしょうかということ、これは35ページの四角く囲んである中の5行目【事務局より】と書いてありますが、母動物の飲水量がふえることを毒性として考えるべきでしょうかということ、小野先生、曾根先生からのコメントをいただいているところです。

これについて、小野先生、曾根先生からコメントをいただければと思いますが、小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員 飲水量についてですか。これは原著がなくて、NTPのレポートにあったTableからこの表が作成されているだけで、飲水量が増加としか、ほかに情報はなかったのですけれども、特に飲水量が増加するような、いわゆる腎臓影響とか、そういうのがあったという感じでもない、毒性所見ではないと判断して、削除でよいと記載しております。

ただ、曾根先生のコメントを見ると、関連した影響があるという話ですね。もし関連した影響があるのであれば、それは採用でもいいかと思えます。

○能美座長 曾根先生、いかがでしょうか。

○曾根専門委員 文献集④の901ページにDam Feed Consumption、907ページにDam Water Consumption、飲水量、913ページがOrgan Weights Summary Table、この3つを眺めまして、35ページに書いてありますように、1.25%では体重の低下、飲水量が二次的な影響か、どういう毒性影響によるものかどうか、判断はできかねますが、その体重の低下、飲水量の増加、肝臓の絶対重量の低下、腎臓の絶対重量の増加というような一連の影響がありますので、総合的に判断をすると、その用量は影響があるのではないかと。ただし、飲水量だけを取り出して毒性影響かどうかというのは、判断できません。

○能美座長 ほかの先生方はいかがですか。

○那須専門委員 私もちよっとコメントを書いたと思うのですけれども、全然関係ない実験でのコメントだから、ここに載らなかったのだと思うのですが、私はトルエンの暴露実験をやったときに、やはり飲水量はふえます。尿量もふえます。脳内ホルモンへの影響があるのではないかと思いますので、私はこれはこの毒性所見ではないかと考えております。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがですか。

○曾根専門委員 Tableがいずれも一番右側のカラムがコントロールなので、見にくくて読み間違ってしまうのですけれども。

○能美座長 これは、有意差は別にあるわけではないですか。

○曾根専門委員 それは検定していないので。ただし、モノグラフのTableには有意差があるものは矢印で上向き、飲水量も上向きになっていますし、モノグラフのII-48。

○能美座長 モノグラフは何ページになりますか。

○今井課長補佐 文献集①の1, 295ページです。

○曾根専門委員 Table7-8では、記載されているものは有意差があるものになっていますので、このTableから言うと、有意差があるようです。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 さっき那須先生がトルエンでふえるとおっしゃったのですけれども、関係ないということではなくて、実はこれはベンジルアルコールはトルエンからも、同じものが出てきて、それが尿中に出ていくので、関係ないことはないと思います。

○那須専門委員 そうですね。ありがとうございます。

○能美座長 表を見ますと、統計的な有意差はあるということですね。いかがでしょうか。その有意差があって、那須先生、山添先生のお話を伺いますと、あくまで推定ですけれども、メカニズム的にも意味があるのではないかということなので、毒性として記載したいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、そのような形でまとめたいと思います。

○今井課長補佐 1点、確認させていただきたいのですけれども、毒性ととる理由は35ページの曾根先生からいただいたコメントに書かれております体重の低下、肝臓の絶対重量の低下、腎臓の絶対重量の増加、これらの所見を総合的に判断するというのでしょうか。

○能美座長 評価書にどういうふうに記載するかということですか。こういう書き方もそうだと思いますし、あとは今、統計的な有意差があるということが1つです。統計的な有意差はありますね。その点と、今、山添先生、那須先生から言われてメカニズム的な考察が1つだと思います。それをどこまで記載するかというのは難しいですけども、記載内容については少し後で検討させていただくという形でいかがでしょうか。結論として、表には記載する。評価書にそれをどういう形で記載するかはあると思います。それでよろしいですか。

では、⑨のほうへ進みたいと思います。「⑨出生前発生毒性試験」についてということで、これも調査会の意見としては、36ページの7行目から調査会の結論としてLOAELが1,100 mg/kgで、NOAELが420という、これは親のほう、児動物のほうともにそういう値を提案しているということです。

ただ、これについても今のように1つは、37ページに四角く囲んである【事務局より】ということで、2つほど事務局から質問が来ています。1つは37ページの3行目にありますように、1,100 mg/kg体重/日投与群の母動物における肝臓の相対重量増加について毒性として、よろしいでしょうかということですね。これについて、小野先生、曾根先生、那須先生からコメントをいただいているところです。

これについては小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門委員 こちらも私はもとデータを見ないで、NTPのTableだけで見ただけで、データを持っていなかったので病理所見はないですし、相対重量のみでしたので削除というコメントを出しましたがけれども、元データのほうで絶対重量も増加しているということであれば、採用でも構わないとは思いますが。

○能美座長 曾根先生、これについては。

○曾根専門委員 このコメントに書いてありますとおり、元データが文献集④の1,005ページからで、文献集①のモノグラフのTable 7-5のデータから、このようなコメントをさせていただきました。

○能美座長 こちらは文献集のほうは何ページですか。

○曾根専門委員 文献集①の1,292ページです。

○能美座長 ④の文献集のほうは何ページになりますか。

○曾根専門委員 1,029ページです。

○能美座長 1,029ページの肝臓ですね。最高用量では、むしろ落ちているような形になるわけですね。

○中江専門委員 絶対重量。体重が落ちているから。

○能美座長 なるほど。相対重量は有意に増加しているということですか。

○曾根専門委員 体重の影響かもしれない。

○能美座長 体重が全体的に減っている中で、肝臓は相対的に重量がふえている。それに統計的な有意差はあるのだということですね。毒性ととってもいいのではないかと。

○曾根専門委員 そう書きましたけれども、とらなくてもいいのかなと。体重が有意に落ちているので、見かけ上はそうなっている可能性はあります。

○能美座長 用量依存性はどうか。相対重量。

○曾根専門委員 事務局のほうで計算していただいたような気がします。

○今井課長補佐 机上配布資料1になります。検定をするようにという御指示でしたので、1ページ目のデータを使ってDunnnett検定をしたのが2枚目からになります。1行目に肝臓の絶対重量か相対重量かという記載をしておりますけれども、3ページと5ページ目が肝臓の相対重量の検定結果になります。下線を引いてお示ししたところが、有意差が出ているところです。

○能美座長 机上配布資料の3ページの肝臓の相対重量を見ると、一番高い用量では相対重量に統計的な有意差がついていますということですね。ただ、絶対重量のほうはつきません。

○中江専門委員 この有意差統計はともかくとして、用量に相関して0.5は、むしろ平均値的に上がっているのだけれども、減っていますね。1.25、2.0。この検定してもらったもので絶対重量は変わらないのだから、それは当たり前のこととして、相対重量はふえていきますね。有意差がついて当たり前です。モノグラフのほうも確かに1,100と1,640で相対重量が上がっていると書いてありますけれども、その1,640ではわざわざwith no

pathological effectsと書いてあるとすれば、ルール上、これは毒性ではないです。非常にクリアです。

○能美座長 一番高い用量でも肝臓の相対重量はふえているけれども、病理学的な影響はないと。

○中江専門委員 先ほどの話とはちょっと違う意味で、あのルールはどうして決めたかという、こういうことがあるから決めているわけなのです。相対重量は確かにふえているけれども、絶対重量はふえていない。生理学的変化もない。しかも、それが最高用量であるということなら、ルール上、これは毒性ではないということになります、これはほかの調査会でもとっています。それだけで本当はザツ・オールです。

だけれども、さらによく見ると、今、言ったように体重が減っているから、相対重量が上がっていて絶対重量は変わらないわけだから、相対重量の増加はそれに基づく計算上の問題だと。これはアディショナルなインフォメーションであって、こういうアディショナルなインフォメーションがもともとずっと重なってきたから、あのルールができたわけですから、その非常に典型的な例なので、これはクリアに関係ない。要はバイ・ルールでジャッジメントできます。

○能美座長 いかがですか。那須先生、よろしいですか。

○那須専門委員 大丈夫です。

○能美座長 では、ここについては毒性とはとらないという形でまとめるということをお願いします。

○小野専門委員 ついでに言うと、その下にある肝臓の相対重量の増加も削除でいいと思います。同じような理由です。表8の今、議論していた1,640の肝臓の相対重量の「小野専門委員修正」と書いてあるその下に、腎臓の相対重量増加もありますけれども、これも同じように絶対重量は全く変わっていないのです。

○能美座長 この腎臓のほうも要らないと。

○今井課長補佐 腎臓は、病理組織学的検査は行われていないのですけれども、よろしいですか。

○中江専門委員 行われていないという根拠は。では、肝臓だけ何でやっているのですか。

○今井課長補佐 文献集①のモノグラフの1,257ページですけれども、3.2.1でPrenatal Developmentという項目がございますが、その第1パラグラフの下から2行目に、the kidneys were not examined histologicallyとあります。

○中江専門委員 そうであるなら、histological findingsがないわけですから、バイ・ルールです。というよりも、ルールを覆す根拠がない。

○能美座長 では、これはよろしいですか。腎臓の相対重量についても毒性ではないという形で、この表から削除しますという。

○今井課長補佐 肝臓は1,100のところも削除ということですか。

○能美座長 はい。あと、事務局からお尋ねは、37ページの16行目【事務局より】ということで、摂餌量の減少、体重当たりの摂餌量の増加は毒性とすべきか。また、相対飲水量の増加は毒性所見としてよろしいでしょうかということですが、小野先生、曾根先生、那須先生からコメントをいただいています。

小野先生、解説といたしますか、どういうふうな。

○小野専門委員 飲水量は先ほどと同じように、特に関連する所見がないものと私は判断して削除でいいという話にしましたけれども、先ほどの議論からすると関連もありそうだという話になりましたので、全体の一貫性を考えると、ここも採用ということでもよろしいかと思います。

摂餌量は、普通は摂餌量しかないのですが、絶対摂餌量と体重当たりの相対摂餌量と書いてありますが、絶対摂餌量は低下して、体重当たりの摂餌量は増加したというのは、要するに体重低下して摂餌量が下がって、体重当たりで割ってみたら増加になってしまったというだけの話で、余り意味はない値だと。体重低下のほうをとっていますので、特に記載の必要はないかなと思います。もちろん摂餌量低下もあったのでしょうから、記載すべきだということであれば、記載してもいいと思います。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 私のほうは、オリジナルデータを見まして、文献集④のDam Feed Consumptionが1,017ページ、Dam Water Consumptionが1,023ページ、Organ Weights Summary Tableが1,029ページというので、体重は低下しているけれども、絶対摂餌量が上がっている。摂餌量はGD18-20のところはコントロール56に対して、61、67、68と上がっている。Water

Consumptionは1,023ページのGD18-20を見ますと、コントロールが104.8に対して、105、121、128と上がっていますので、体重の減少にかかわらず、摂餌量、飲水量が上がっているので、毒性所見としていいのかなと思います。

腎臓の1,029ページですけれども、相対重量は削除ですが、絶対重量がわずかですが、コントロールに比べると各用量とも上がっているということは、何か影響があるのかなという判断をしました。メカニズムはわからないですけれども、この現象を考えると毒性と判断してもいいのかなと。

○能美座長 飲水量の増加は毒性であるということですね。

那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 私は、この生データを見ないで回答したのですけれども、飲水量は先ほどのディスカッションで、これは毒性影響と見ていいと思います。ただ、摂餌量が絶対量もふえているのですか。もし絶対量もふえているとすると、ちょっと問題かもしれませんが、体重が減っているので変わらないのであれば、そのために相対摂餌量がふえたということにもなるのかなと思ったのですけれども、今のこの表ですと摂餌量はふえていますか。

○曾根専門委員 文献集④の1,017ページを見ますと、ふえています。

○那須専門委員 そうすると、体重が減っているにもかかわらず、ふえているということですから。

○小野専門委員 今ふえていると言っているのは、下2段ですね。この試験は15日までしか混餌していません。15日までは明らかに減っています。普通の餌に戻したら食べるようになった。

○那須専門委員 そうしますと、摂餌量が減ったから体重が減っているので、体重が減ったから相対摂餌量はふえたように見えているのですけれども、多分体重が減ったということのほうが毒性所見ではないかと思います。

○能美座長 体重が低下したというのは、もう既に表8にも記載してあるわけですね。ですから、相対飲水量の記載をどうしますかというのが事務局の質問ですけれども、それについては毒性ととっていいのではないかというお答えでよろしいですか。

○山添委員 私もさっきよけいなことを言ってしまったのですけれども、薬物の影響では

あるというのは確かだと思うのですが、これが適応の範囲なのか、毒性と見るのか。そのところはちゃんと判断しておかないといけないのかなと思います。

○今井課長補佐 1点つけ加えさせていただきますと、尿量は測定していないと思います。

○山添委員 そうでしょう。だから、そこがわからないので。単にベンジルアルコールは分子量が小さいし、浸透圧は上がるし、そのために水分をとって希釈して、どんどん排泄されていだけなので、その適応の範囲で用量が上がれば、上がって行って、だけど、それで腎臓に重量とか大きく影響が出ていて、そういうものに障害があれば、毒性ととっていいですけれども、適応の範囲ということも考えておかなければいけないと思います。

○能美座長 これは最高用量で腎臓の相対重量の増加とありますけれども、こういうものと飲水量がふえていることは何か関係はあるのでしょうか。なかなか難しいです。

○中江専門委員 腎臓の相対重量のことは忘れてください。それと続けて、今、山添先生の言われたことは大変重要なことで、私もそうだと思います。エフェクトはエフェクトだけれども、明確にトキシック・エフェクトと言えるかどうかは、この⑩と⑨もそうだけれども、疑問です。そのジャッジは実を言うと大変難しいです。

例えば、この飲水量の変化でNOAELが変わったりするのであれば、すごく厳密に議論しなければいけなくなるけれども、そうでないのなら、これがエフェクトなのか、トキシック・エフェクトなのかをジャッジする根拠が我々にはないので、では、どうするのと言われると困るのだけれども、少なくとも表に入れますかと言われると、私個人は入れないほうがいいと思うのだけれども、それはつまりわからないのをどちらに振るかということです。

わからないけれども、エフェクトはエフェクトだから一応、この言葉を私は余り好きでないけれども、安全面に振って入れておきましょうかというのなら、それはそれでもいいし、あるいは本文に、こういうのがありましたけれども毒性学的な意義は不明確ですと書くか、そのどちらかで、エフェクトであるというのとはとらえていいと思います。

先ほど来のベンジルアルコールの話で、メカニスティックにも根拠が、あるいは少なくとも示唆されるものがあるので、書いておくのはいいと思いますけれども、繰り返しになって申しわけないですが、それがトキシックかどうかを判断する根拠を我々は持っていないので、それに沿った表記の方法をするのが望ましいと思います。

○能美座長 それは、もう一つ前に戻った⑧のところも同じということですね。⑧に戻って、⑨についても表には記載しないけれども、本文中にこういう効果があったということは記載するという形でまとめると。

○中江専門委員 それはどちらでもいい、というのであればすけれども、そうするか、あるいは表には載せておいて脚注を入れるか。あるいはもっと言えば、先ほど申し上げたように、私個人は好きではないけれども、安全側に振るという前提で表に入れておくか。細かく言えば、その3つのうちのどれかです。私個人の意見を言われれば、本文中に書いておくことが望ましいですけれども、その3つのうちのどれかを調査会として決定なされれば、それなりの一理はどれにもあるので、よろしいかと思えます。

○能美座長 ほかの先生方はいかがでしょうか。私の個人的な印象として、飲水量の増加が毒性なのかというのは、最初にこれを拝見したときに思った印象ですけれども、それが何らかの毒性に基づくという裏づけがあれば、記載してもと思いますが、そうでなければ、本文中に記載して、表から外すというような形でまとめてはどうかと思えます。

曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 ⑧と⑨に関してはかなりずっと悩んでいるのですけれども、私の立場は安全側に振る。先ほど中江先生もおっしゃいましたように、強い毒性でなくて弱い毒性の兆候もとっておいて、脚注に何か注釈をつけるほうが読み手側の判断ができるのではないかと。情報として、ちゃんと記載されていることになるのではないかと思えます。

逆に質問ですけれども、文献集①の1,292ページでは、1,640のドーズともFood and water intakeは高いと、矢印が上になっています。先ほど小野先生が、こういう場合は解剖時期の結果を記載ということで、GD15で暴露が終了したということなのですが、そう考えますと、私としては安全側に振って、表に記載するというのが意見です。

○能美座長 ほかの先生、御意見はいかがですか。どうぞ。

○今井課長補佐 今、曾根先生が御指摘いただいた文献集①の1,292ページのTable 7-5にありますFood and water intakeですけれども、本文が1,257ページにありまして、3.2.1のPrenatal Developmentの上から4行目の後半ですが、絶対摂餌量は減少で、relative feed consumptionが増加で、その下の行ですけれども、relative water intakeが増加になっていますので、この本文の記載をもとに資料の36ページの表8のほうに絶対摂餌量と相対摂餌量を入れさせていただきました。

○中江専門委員 先ほど小野先生もおっしゃったのですが、この摂餌量を何でこういう書き方をしているのか私が理解できないのは、摂餌量が実験期間に一貫して高い、あるいは一貫して低いのであれば、これでも構わないけれども、今回の場合は④のタイムディペンデントなものが書いてありますね。時期によって異なると。この場合、しかもそれが投与時期と投与後で異なるということは、普通こういう場合はグラフを書いて、そのタイムコ

ース全体で判断をするわけです。ここでは減ったとか、ここでもとに戻ったとか、あるいは逆にふえたとか、その逆もあります。それが先ほど、多分、小野先生が御指摘になったことだと思います。

したがって、ここの表で最後の、例えば、体重ではfinal body weightあるいはbody weight at necropsyをとります。けれども、それと摂餌量は意味が全く違うので、冒頭の繰り返しになりますけれども、一貫した変化を一本で表すのであればいいけれども、一貫していない変化を最終で言われても意味がわからない。したがって、この書き方は望ましくない。あくまで評価書評価をするということであれば、評価書評価なのだけれども、一応こちらのデータがありますから、少なくともこの摂餌量に関しては、NTPの書き方は正しくないという評価をすべきであると、私は思います。

○能美座長 表の中に何を記載するかという点ですけれども、今、私が話を聞かせていただいた範囲ですと、本文中に記載というような形でまとめてはどうかと。必ずしも、それが安全側を無視しているということではないと思いますが、表は確かに1つのまとめではあるのですが、肝心なのは評価書の中にきちんと書いてあるかどうかということが最終的には重要だと思いますので、本文中のほうに飲水量の変化について記載して、表のほうでは、それを削除するという形でまとめさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

あとは「⑩出生前発生毒性試験」で、事務局からのお尋ねが39～40ページにあります。これは曾根先生、田中先生からコメントで、お二人とも毒性影響ではないということなのかなと思うのですが、曾根先生、解説といいますか、どういうことなのかを説明していただければと思います。

○曾根専門委員 40ページの私のコメントは、39ページの一番下の著者らの375 mgでは雌雄の生存胎児体重が有意な増加を示し、生存同腹児数が有意に減少していたが、この2つの指標には用量依存性がないという根拠から、このようなコメントをいたしました。

○能美座長 田中先生、コメントをいただいておりますが、これについてはいかがですか。

○田中専門委員 コメントをしたとおりですが、654 mg/kg体重/日投与群は雌雄ともに胎児体重が減少しているから、これはもう毒性所見でいいと思うのですが、逆にその375 mg/kg体重/日投与群は胎児体重が増加しているということなのですが、これは恐らく一腹当たりの生存胎児数が減少している。一腹当たりの生存胎児数が減少というのは上の群では見られていない、用量相関性のない変化です。これについては影響ではないと思いますし、生存胎児数が減少したことによって、逆に1匹当たりの胎児体重が上がったということなので、これはどちらも要は偶発所見ということで、影響ではないという判断でい

いと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

40ページの18行目から、本調査会としてはということで事務局案が出されておりますが、母動物、児動物ともにLOAELが654でNOAELが375ということで、曾根先生からもこれでいいですというコメントをいただいております。これでよろしいでしょうか。

○中江専門委員 これは専門家の方の御意見を伺いたいのですけれども、私は専門的にはよくわからないのですが、上の用量で変化がないとおっしゃったのはどれでしたか。

○田中専門委員 一腹当たりの生存胎児数の減少ですね。

○中江専門委員 これは654でもありますね。974の一腹当たりの着床後の胚損失率が上がっていたり、総胚損失率が上がっていたりすることは、結果的に一腹当たりの生存胎児数の減少にはつながらないのでしょうか。同じ範疇の変化とは考えなくていいのでしょうかというのが私の質問の1つです。

もう一つは、1腹当たりの胎児数が減ったということと、胎児体重が1匹当たりふえるということはどう関係しているのでしょうかというのが質問の2つ目です。

○田中専門委員 一腹当たりの生存胎児数の減少が、確かに上のほうでも出ています。

○中江専門委員 654は有意差がないですね。

○田中専門委員 そうですね。この数値を見ると対照群が13.9匹に対して12.3で、375のほうは13.9に対して11.3でさらに下がっています。少なくなっているということで、これは用量相関的な意味で、普通は下がるということは胎児毒性というか、胎児が死亡したりとかするので、毒性としてとるのですけれども、その程度が上の用量よりも下の用量のほうが強くて出ているから、これは偶発所見と判断したのですけれども。

○中江専門委員 ちなみに、974での一腹当たりの生存胎児数はどうなっていますか。それを調べてください。なぜ聞いているかというと、13.9に対して11.3と、13.9に対して12.3は、確かに12.3のほうが多いけれども、ほとんど変わらない変化なのでないか。ということは、974のデータがないとちょっと言えないのだけれども、375と654について、375で既に飽和した変化が出ていれば、平均値がばっちり一緒にならなくても、また、統計学的有意差云々がありますけれども、ほとんど同じマグニチュードの変化であると考えてもよろしい。1匹あれば、統計学的な有意差は変わるでしょうから、ほぼ同じマグニチュードだ

と考えれば、375で飽和してしまえば、同じことです。

もう一つ、974を調べていただいている間に、私がさっき聞いた、その974で出ている一腹当たりの着床後胚損失率、あるいは総胚損失率が上がっているということは、生存胎児数の減少につながるのでは。

○田中専門委員 生存胎児数は得られなかった。

○中江専門委員 得られなかったのですね。ならば、これは一連の変化なのでないですか。一腹当たりの着床後胚損失率が100%、一腹当たりの総胚損失率が100%だから、生存体重以内ということは、375である程度の変化が出て、654でほとんど同じ変化で、974でさらに強い変化であるとも考えることもできる。そう考えれば、用量相関性はあるということになりますね。そうすると375の一腹当たりの生存胎児数の低下をとらないわけにはいかなくなります。専門的にはいかなるもののでしょうか。

○田中専門委員 済みません、654の雌雄の胎児体重の減少、毒性所見としてよいということで、これは認めています。ただ、375は逆に上がっています。増加しているということで、これは増加そのものは毒性所見としてはとらないのが通常ですね。

○曾根専門委員 私も事務局のコメントを今、見直しますと、胎児体重の減少は375の胎児体重の増加、一腹当たりの生存胎児数の減少について、という3つの項目についての質問だったのですけれども、恐らく私も田中先生も375の雌雄胎児体重増加については、というコメントと理解しまして、雌雄の胎児体重の増加に関しましては当然、生存胎児数の数が少なくなると一般的には一匹当たりの体重がふえますので、それは胎児数が減ったことによる体重増加なので、胎児の体重増加は毒性ではない。一腹当たりの生存胎児数は消されていますけれども、これは消さなくてもいいのかなと思います。

○中江専門委員 一腹当たりの胎児数が減ると体重がふえるというのは、素人で申しわけないのだけれども、一定の栄養量が少ない胎児に行くから、という考え方なのですか。何で体重がふえるのですか。

○田中専門委員 そういうことです。つまり、母体から胎児に対する栄養というのがある程度一定ですから、それに対して胎児数が少なければ、一匹当たりに得られるエネルギーというか、栄養分が多くなるということです。

○中江専門委員 わかりました。ならば、この胎児体重についてはおっしゃっているように、体重増加は毒性でないと考えたほうがいいわけですね。ただ、最初の話に戻って、一

腹当たりの生存胎児数について、曾根先生は毒性でもいいとおっしゃったのは、先ほど私が申し上げた一連の変化としてということですね。

○曾根専門委員 一連の変化ということです。

○能美座長 ほかに御意見はありませんか。

○佐藤委員 今の生存胎児数の話ですけれども、確かに生存胎児数が減っているかどうかという所見も大事だと思いますが、やはり田中先生に伺ったほうがいいと思うのですけれども、着床痕とか排卵の跡を見て生存胎児数を考えないと、生存胎児数だけで必ずしも言えないのではないかという気がします。そのデータの論文は。

○今井課長補佐 原著は文献集④の65ページです。

○佐藤委員 田中先生に見ていただいたほうがいいと思うのですが、Table 1の真ん中辺りのNo. of corpora luteaとかimplantationとかあって。

○田中専門委員 そうですね。これは対照群の一腹当たりのimplantationの数が15.0に対して、0.5とか1.0は13.5とか14.1で、着床数そのものが少ないです。それに引きずられてというか、生存胎児数という表現をすると何かあたかも死んだかのような感じがするのですが、それは影響ではなくて、そもそも数が少ないということではないかと思えます。

○中江専門委員 0.5と1.0ではほとんど変わらないです。平均値は多少違うけれども、標準偏差を考えれば、大して変わらないです。例えば、No. of corpora lutea per litterは、0が15.9に対して、0.5が15.1、1.0が15.5だから、ほとんど変わらないです。

No. of implantations per litterも、0.5と1.0を見ればいいのですね。13.5と14.1で、ちなみに2.0は13.6になるのだから、大して変わらないです。

確かにその次のPreimplantation loss per litterは0.5が10.5で、これはちょっと上がっているけれども、1.0も8.8だし、2.0は13.6ですから、0.5をとらなくて、1.0をとる理由が私にはよくわかりません。専門的にはそれで正しいのですか。

もっと言えば、その次のpostimplantation loss per litterに至っては平均値だけで物を言えという話になってくると、今度は0.5が16.4あります。1.0の12.1より、むしろ多いのです。だから、トータルで見たときに、これがどう違うのかが私にはわかりません。違うとおっしゃるなら、専門的に教えていただきたいです。

○小野専門委員 今、中江先生が指摘しているのは、654をとるなら375をとるべきだと。とらないなら両方とらないという話だと思います。著者らは用量依存性がないとかいう考察になっていますが、0.5はこの表を見ると、Postimplantation lossで16.4で有意差がないということになってはいますが、lossはかなり高いように感じます。Total lossで25%ですから、ここは影響と見るべきなのではないかというのが私の意見です。

○能美座長 小野先生としては、375のところをとっていいのではないかとということですか。この375の雌雄の胎児体重増加は外すということですか。

○小野専門委員 胎児体重増加はとらなくていいです。

○能美座長 ほかに御意見はいかがでしょうか。これをとると、LOAELが375になるのですね。

御意見をまとめますと、375の一腹当たりの生存胎児数については毒性所見としてとることですね。そうしますと、40ページの18行目、本調査会としてはというLOAEL、NOAELの判断ですけれども、母動物についてはこのままだけれども、児動物のほうについてはLOAELが1つ下がって375、NOAELが185という形になるということによろしいでしょうか。ありがとうございます。

○今井課長補佐 ありがとうございます。それでは、今、御議論いただいた一腹当たりの生存胎児数の低下ですが、著者らの考察と調査会の評価が異なりますので、文章で今、御議論いただいたことを追記させていただくということによろしいですか。

○能美座長 はい。

○中江専門委員 38～39ページにかけてのNTPの評価に関する文章を参考になさったら、いかがですか。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

○能美座長 次の「⑩出生前発生毒性試験」ということで、40～42ページまでですけれども、これについては委員の方からコメントは来ておりませんで、調査会の意見としては41ページの12行目からです。母動物についてはLOAELを500 mg/kg体重/日、NOAELは設定できない。児動物についてはLOAELが700 mg/kg体重/日、NOAELが500 mg/kg体重/日と判断したということにしております。よろしいですか。

⑩が42ページから始まっておりますけれども、出生前発生毒性試験ということで、これ

の結果が表11ということで43ページにまとめられています。これについても本調査会としてはということで、42ページの12行目から出ておりますけれども、母動物としてはLOAELが500、NOAELが250、児動物についても同様という結論にしております。よろしいでしょうか。

⑬は43ページからです。マウス及びラットにおける胚毒性の比較ということで、これにつきましては調査会の意見としては43ページの17行目、母動物のLOAELが1,120、NOAELが560、これはマウスのほうです。児動物については560がLOAELで、NOAELが280 mg/kg体重/日。ラットについては、母動物についてはLOAELが1,690、NOAELが1,120で、マウスのほうが感受性が高いということでした。児動物についてはLOAELが1,120、NOAELが560となっております。よろしいでしょうか。

○中江専門委員 私は前回来ていないのであれですけども、ラットの母動物の1,690の死亡数1/9匹、しかも統計学的有意差の記載はないと書いてあります。これは毒性としてとるのですか。1匹死んだだけですね。これはそれをもって死亡数を、ゼロよりは一応多いけれども、増加とわざわざとるほどのことなんでしょうか。

実は同じことがマウスにもあって、体重増加量があるので、それは別にいいですけども、この死亡数は上2つの用量で死んでいますが、特にその下の1,120はまた1匹だし、上は3匹死んでいるけれども、この1を見れば24時間以内の死亡と書いてあります。余りこういうことを言うとはよくないのだけれども、これは強制経口ですから、それで24時間以内となると、ちょっとあれという気はしないでもない。

それは憶測なので、あれですけども、3/15はともかく1/19とか1/9とかをとるべきなのでしょうか。これは何で死んだかと書いてありますか。

○今井課長補佐 文献集④の1,231ページからでして、マウスのデータが1,233ページのTable 1で、そのBBPのところですか。死亡数が左から4番目になります。ラットが1,235ページのTable 3になります。

死亡した理由は見当たりませんが、本文では、1,233ページの右側のカラムの「3. Results」のMaternal deathsで始まることから書かれております。ラットも1,235ページの3.2の「Rat in vivo studies」のところに出てまいります。

○中江専門委員 マウスのほうは3/15以外に、妊娠していない動物も2匹死んだと書いてあります。それが何匹いたのかはわかりますか。non-pregnantで2匹死んでいることも考えれば、マウスの最高用量の死亡数増加はとってもいいかと思えます。ただし、24時間以内というのは、気になることは気になりますが、憶測でしかないので言えないですから。だけれども、マウスの2番目の用量とラットの一歩上の用量の1匹については当然有意差もないだろうし、どうかかわらないので、とるべきなのですか。

マウスはいいのですけれども、とろうがとるまいが体重増加量の変化があるので、母動物のNOAELは変わらないですから、どちらでもいいです。ラットの場合はこの死亡数をとらないと母動物のNOAELが変わるので、よく考えたほうがいいかなと思います。

○能美座長 ほかの先生方はいかがですか。数的には確かに有意差はないところだと思います。

○中江専門委員 続けて申し上げると、マウスの場合はさらに体重増加量の低下があると申し上げたけれども、それが毒性であれば、それと死亡をリンクさせることができないことはない。実はできないですけれども。なぜできないかというと、24時間以内の死亡だから。けれども、広く、広く、広く考えれば、リンクできないこともない。

しかし、ラットに関しては、ほかの毒性所見が全くないので。一番上のドーズだけが1匹死んでしまったということですからね。これを偶発所見なのかどうかを判断する根拠は我々にはない。原著にも何も書いていない。ディスカッションもざっくり読みましたが、何も書いていない。ということは、個人的には、余りとらないほうがいい。もちろん、先ほどの話と一緒に本文に書いて、この死亡の意味はわからないと書くほうが望ましいと思います。

ただし、繰り返しになるけれども、ラットの場合はそうしてしまうとNOAELが変わるので、上が変わるのだから、全体的に言うと別に構わないのです。下が変わるとまずいけれども、上が変わる分には別にどちらでもいい、と言ったらいいですが、それはともかく、ただ、その判断はしないとイケないので、それは御議論いただければと思います。

○能美座長 どなたか御意見はございますか。死亡例は一番強い毒性かなとは思いますが、一方で、この表を見てみますと低用量のところでは死んでいるものもなく、こういうものは偶発的に起きるものなのですか。それとも、1匹とは言いながら、こういうことは滅多に起きるものではないというものか。そこら辺はどうでしょうか。実験施設などによって違って来る。

○中江専門委員 起きるか、起きないかと言われれば、起きることはあります。何度も申し上げているように、憶測でしかないけれども、強制経口投与であるというところと、特にマウスは24時間以内というところに若干気になる点があります。ただ、これはしつこいようですけれども、憶測ですから、それを根拠にはできません。座長の御質問については、そういうことはあり得ますとしか言いようがないです。

○能美座長 事務局として、これについて何かお考えはありますか。

○山添委員 47ページの表14にラットの強制経口投与の短期暴露のデータがあつて、48ページの1)に記載があつて、死亡数は2,100と1,600で一応あることはあります。強制経口投与をすると理由はわからないけれども、この辺のところで死亡例が出ていることは確かなような気がします。

LD₅₀の場合、データはそんなにきれいに数字は出なくて、こういう用量をもう少し細かく刻んでいくとある程度は出ますけれども、こういう形で出るとはしばしばあるので、これはミスとかそういうことではなくて、このような形で出るとはあります。

○能美座長 那須先生、何かお考えはございますか。

○那須専門委員 これは私の経験例でしか言えないです。マウスの場合にはちょっと難しく、気管支に入れてしまうことがある。そうすると一日以内に亡くなってしまふ。さっきから中江先生が言葉にされなかったのを私が今、言葉にしますと、そういうこともあり得るといふことです。

○能美座長 ラットはいかがですか。

○那須専門委員 ラットもたまにあります。マウスのほうが頻度は高いです。これもマウスのほうが頻度が高いので、そういう手技上の問題はあつてと思います。

○能美座長 曾根先生、どうぞ。

○曾根専門委員 中江先生や那須先生のおっしゃるとおりですけれども、事故だという根拠がこの論文にはないので、データの信頼性が欠けると否定する根拠がない。ただ、有意差はないわけですから、表には削つて、48ページの書きぶりのように欄外に書くのがいいのではないかと思います。

○能美座長 LOAEL、NOAELの論議としては、1,690はどうですか。

○曾根専門委員 これはもともと◎にしていないので、NOAEL、LOAELの判断材料にしないということですね。

○能美座長 最終的には、そうだと思います。ただ、調査会として、どういうふうを考えましたというのの一つ一つについて記載していますので、欄外に移して、ラットの母動物については全て毒性所見がないという形になるわけですか。

○曾根専門委員 判断できるものがないというのがいいのではないかと思います。この胎児に関してはそのままです。

○能美座長 今、曾根先生のほうから、そういう御提案がありましたけれども、表12のラットの1,690の死亡数はこの表からは削除して、ただし、本文には記載する。LOAEL、NOAELの判断としては、ラットの母動物については判断できませんということですね。児動物については44ページの5行目、児動物についてはLOAELが1,120でNOAELが560でそのままだということです。いかがでしょうか。よろしいですか。

では、そのような形でまとめさせていただきたいと思います。

あとは「⑭発生毒性に関する臨界影響用量の検討」ということで、ラットを使った投与期間が異なる試験の結果で、結果が表13、14という形でまとめられています。事務局からの質問としては50ページの1行目からです。

これはベンチマークドーズという形でもととのオリジナルがベンチマークドーズをとって評価しているということなので、どういうふうに評価をしたらよいのでしょうかということで、小野先生、曾根先生からは、参考データとして受け止めたらよいのではないかと回答をいただいています。事務局としては、本試験のベンチマークドーズとNOAELを比較することはできないと判断したという形でまとめております。

この点、小野先生はいかがですか。この点はよろしいですか。

○小野専門委員 ベンチマークドーズ自体が悪いという話ではなくて、食品安全委員会のほうでどう使うかが明らかに決まっているものでもないですし、これも絶対にそうだという話ではないのですが、ここのベンチマークドーズを求めるときにベンチマークレスポンス、ここではCESとなっているのかな。CESがベンチマークレスポンスに相当するのですが、通常は10%、生殖・発生の場合は5%を使うのがよいというような、論文などでそうなっているのですけれども、彼らは何か項目によって5%だったり、20%だったり、最悪1%だったりという、何かばらばらの値を使っているように、もとデータがあれば計算し直すということも可能ですが、もとデータ自体が公開されていませんで、この計算値しか私たちは入手できない。この計算値をそのまま何かを使うというわけにはいかないだろうということで、参考データでいいのではないかと思います。

その後、EUの評価書などを見ると、EUのほうではベンチマークドーズの値自体は無視して普通のNOAEL評価をしていたので、彼らはもとデータを入手したのかどうかはわかりませんが、それを評価書評価という形でもいいのではないかと私は事務局のほうに提案して、EUの評価書のほうから作表してもらったというのが、その後ろの表です。

○能美座長 47ページの表14を小野先生が修正したということですね。

○小野専門委員 ちょっと追加していいですか。ただし、これはオランダのRIVMという国立機関で実験されたものですが、RIVMのサイトを見ると、多分この試験であろうと思われる、もとのレポートがありまして、それがまたデータはついていないのですけれども、本文だけダウンロードできます。その本文の文章に何mgで何が見られたと書いてあります。本文だけダウンロードできて、そこから表にしてもらったのが机上配布資料2です。

よく読んでみると、EUの評価書に書いてあることと、RIVMのレポートの本文はどうも所見が一致しない部分があったりして、こちらはもとデータがないので、どちらが正しいとも判断のしようがありませんし、せっかく事務局のほうで一生懸命、文中から拾って作表してくれたので、出してもらっていますけれども、どちらが正しいとかいう判断ができないので、もし何ならこの辺も全部削除して、本当に参考という形でもいいのかなと私はちょっと思っています。

○能美座長 その場合、EUのNOAEL、LOAEL。

○小野専門委員 あくまで参考として記載してもいいとは思いますが。

○能美座長 EUの考えは46ページの16行目から書いてあるものですね。これ自体を参考のほうに移したらいいのではないですかということですね。

曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 やはり、もとデータがないので評価ができないですので、参照データとしたいと思います。

○能美座長 ほかの先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

では、⑭自体を参考データ、参照データのほうへ移すという形でまとめさせていただきたいと思います。

⑮ですけれども、出生前発生毒性試験のウサギということで、ウサギはなかなか今までなかったかと思います。事務局からのお尋ねが50ページの26行目からになります。NOAELは判断できないと考えますけれども、いかがですかということで、小野先生、田中先生から、それでよいのではないかというコメントをいただいています。

小野先生、この点について解説といいますか、コメントをしていただければと思います。

○小野専門委員 これも試験の詳細は確か無かったと思います。特に何も影響はなかったですよ。ガイドライン試験ですけれども、なかったですよという話しかなかったので、こういう情報として入れたらいいと思いますが、特にNOAELとかの判断をするようなものではないと思います。

○能美座長 一種の参考データみたいな形にしたほうがよろしいですか。

○小野専門委員 多分、ほかにウサギの発生毒性の試験はなかったですね。発生毒性のウサギの試験が絶対に必要とまでは言わないですが、ちょっと気になる部分でもありますので、これはウサギで発生毒性がこの用量までないというデータとしては載せておいたほうが良いと思います。参考というよりも、そういうものとして載せておいたほうが良いと思います。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 今、小野先生が言われたとおりで、生殖・発生毒性試験の特にSeg IIという催奇形性試験においては必ずガイドラインでは2種、げっ歯類と非げっ歯類を求められるものですから、評価としては必要だと思います。ただ、言われるように、詳細が本当にわからないので、これをもとにLOAELとかは出せないということは一緒です。

○能美座長 ありがとうございます。

⑮まで一応、事務局から説明していただいたところまでNOAEL、LOAELを確定、議論を確定してきたというところですが、全体を通じて何かありますか。どうぞ。

○中江専門委員 最後の⑮のウサギの件で、これも確認をしておきたいです。詳細わからないといっていて、それはそうなのでしょうけれども、これはNTPに載っていて、その評価書では母動物も胎児も一切何も毒性が認められない、奇形がない、発生毒性がないという評価をしているわけですね。こういう場合に、我々は、というか、食品安全委員会は、基本的に評価書評価なので、その評価書に書いてあることが疑わしいという場合、原著をとりましょうと。疑わしくて、かつ原著をとれなければ、判断しないということにしましょうというのが原則的なルールだと思います。そのルールにのっとりた場合に、これは、NTPの判断が疑わしいと御判断なさっているのですか。

○能美座長 それは事務局にですか。

○中江専門委員 どなたでもいいのです。今の方針にのっとれば、このNTPの評価が疑わしくないのであれば、評価書評価をする。すなわち、これのhighest doseがNOAELであるというのがルールです。そうでなくて、これは疑わしいと。先ほど申し上げたように、疑わしいから原著をとりましょうと。でも、とれないので判断できない。詳細がわからないというのが、この調査会、というよりも食品安全委員会の各調査会のルールであると私は認識

しています。そのルールにのっとれば、これは、疑わしくて、かつ原著がとれないというケースに相当すると考えていいのですね、という質問です。

○今井課長補佐 原著はとれませんでした。

○中江専門委員 原著はとれないのだけれども、原著をとるとというのは、評価書評価が疑わしい場合に原著をとるトライをしましょうということにするので、そもそも論として、この場合はNTPですけれども、評価書評価が正しい、あるいは信頼できるのであれば、それを踏襲するのが食品安全委員会のやり方であると私は認識しています。

したがって、ここで詳細がわからないからNOELやLOELの判断をしないというのは、逆を返せば、このNTPの評価は疑わしい。あるいは疑わしいとまで言うのはあれかもしれませんが、信頼性が低いと判断したと考えるとよろしいですか。

○小野専門委員 事務局に質問ですけれども、この試験に関して、NTPはNOELを判定していますか。判定していないのであれば、我々はNTPの評価をそのまま踏襲したということです。私は別に疑わしいとは言っていません。NTPもNOELの判定をしていないということです。

○能美座長 よろしいですか。ありがとうございます。

ほかに何かございますか。どうぞ。

○佐藤委員 ⑭のベンチマークドーズを出している、この試験研究なのですけれども、これを参考にするのはいいと思うのですが、50ページの14～15行目にかけて、特に15行目の「本試験のベンチマークドーズとNOELを比較することはできないと判断した」とあるけれども、これは表現を変えたほうがいいのではないかと思いますけれども、小野先生、何か適当な表現を考えていただけますか。ベンチマークドーズとNOELは比較できないのが当たり前の話だと思しますので。

○小野専門委員 わかりました。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかによろしいですか。非常に熱心な御議論をいただきまして、休憩もとらずにあつという間に3時間がたって、ちょうど12時ということですからけれども、ここまでのところでまとめさせていただきまして、事務局のほうとしてはきょうの議論を踏まえて、改訂案を作成してください。改訂案ができましたら、専門の先生方に送ってもらって、専門の先生方におかれましては大変お忙しいとは思いますが、ぜひ御自分の担当の部分、担当

以外の部分につきましても御意見、コメントがありましたら、事務局のほうへ送っていただけますと非常に助かりますので、ぜひよろしくお願ひしたいと思ひます。

どうぞ。

○中江専門委員 済みません、表記上の問題で2つほど。26ページの表6のTy1のものですけれども、これは親動物の750の全身毒性のすぐ下に「↓雌雄の体重増加」になっていますが、これは増加量ですね。

それから、話を戻してしまつて申しわけないのですが、資料1で、これは私が言ひ忘れたか、あるいは見忘れたのかもしれないのですが、31ページと36ページ、非発がん毒性とか、あるいは非発がん性の一般毒性に関する雌雄のLOAEL云々とかいう表現があるのですが、日本語としてはおかしいです。むしろ31ページの16行目の「非腫瘍性病変に関して」云々という書き方は非常にすんなり来るけれども、非発がん性のLOAELは言われても何それという気はしますので、ちょっと考慮をしていただければと思ひます。

○能美座長 非発がん性はどこに。

○中江専門委員 例へば、31ページの6～7行目にかけて、「非発がん性の一般毒性に関する」。言っている意味はわかるのですが、がん以外のとか、非発がん性とわざわざとらないでも、一般毒性と言っているわけだから、「非発がん性」はとればいいと思ひます。

36ページの15行目、16行目にもありますけれども、非発がん毒性は意味がわからない。これもさっきの31ページのところを参照して、例へば、一般毒性と書くとか、あるいは非腫瘍性病変に対する云々と書くとか、日本語として意味のわかる表現に書いていただければと思ひます。

○能美座長 ありがとうございます。

その他、もう一度見直して、何か不明な点や訂正したほうがよい点があれば、事務局のほうへ後日でも送っていただければと思ひます。

議題「(2)その他」について、何か事務局からありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の会合の開催案内は、後日お送りさせていただきます。

○能美座長 以上で、第31回「器具・容器包装専門調査会」を閉会いたします。

どうもありがとうございました。