

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第32回会合議事録

1. 日時 平成26年10月23日(木) 14:00～16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室(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、
那須専門委員、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)

佐藤委員、三森委員

(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 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第32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、ありがとうございます。

本日は、専門委員12名のうち、9名に御出席いただいております。田中専門委員、中江

専門委員、松永専門委員は御都合により御欠席との連絡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、佐藤委員、三森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 それでは、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。

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 提出いただいております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、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⑤～⑮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。

○松本評価専門官 まず、資料1から御説明させていただきます。

資料1に関しては31ページの6行目、中江先生から前回御指摘をいただきましたので、「非発がん性の」という言葉を削除いたしまして、「がん以外の」としております。

同様に36ページの15行目と16行目、ここについても「非発がん」という言葉を変えまして、「一般」という言葉を用いております。

資料1に関しては以上となります。

続きまして、資料2について変更点を御説明いたします。

まず、⑤の試験ですが、10ページでございます。前回審議で親動物の生殖能につきましては、本調査会として前回お示しした案は19行目からございますが、このとおりLOAEL、NOAELを設定することは適切ではないとの御判断になりましたので、案を削除いたしまして、20～30行目に記載をしております。

続きまして、⑥の試験は変更ございません。

15ページの⑦の試験でございます。F0の親動物の雄につきまして、750mg投与群の腎臓の絶対及び相対重量の増加、これについては毒性所見とし、250mg投与群の腎臓の絶対重量の増加を毒性所見としないとの判断になりましたので、15ページの14行目から16ページの1行目まで削除いたしまして、16ページの2行目から250mg投与群の腎臓について毒性所見としない理由について記載させていただいております。

続きまして、18ページの21行目からになります。原著では有意差があるが本専門調査会としては毒性所見としないものとして各種臓器重量がございしますが、これについて毒性所見としない理由を21～27行目まで記載しております。本文の修正とともに19ページの表6についても修正をさせていただいております。

22ページの⑧の試験につきましては、23ページの13行目からでございます。2,330mgの投与群の母動物の肝臓及び腎臓の相対重量の増加、飲水量の増加につきましては毒性所見でないということになりましたので、毒性所見としない理由を本文に記載させていただいております。表7については毒性ではないので削除させていただいております。

次に25ページ、⑨の試験がございしますが、修正させていただいたのは26ページの15行目からでございます。1,100mg以上の投与群におきまして、母動物の肝臓の相対重量の増加、絶対摂餌量の減少、相対摂餌量の増加、相対飲水量の増加、1,640mg投与群の腎臓の相対重量の増加につきましては毒性所見としないとなりましたので、その理由を15行目以降に記載させていただいております。表からも削除させていただいております。

27ページの8行目、本専門調査会のLOAEL、NOAELの判断を修正させていただいております。

次は⑩の試験で、29ページでございます。まず、28行目から、これにつきましては胎児への毒性、本専門調査会としての判断を本文に記載させていただいております。

34行目からは胎児の体重増加につきまして、毒性所見としないとなりましたので、その

理由を記載させていただいております。表に関しても削除しております。

30 ページの 12 行目からでございます。本専門調査会としての LOEL、NOAEL の判断を修正して記載させていただいております。

32 ページ、⑪の試験でございます。これは 6 行目から、本文にあった毒性所見について、これは表に記載がございますので、本文からは削除させていただいております。

33 ページの⑫の試験に関しましても、同様に 8 行目、9 行目を削除しています。

⑬の試験は 34 ページの 17 行目、一番最後の行でございます。マウスとラットに関して、投与後の母動物の死亡 1 匹がございましたが、これについて毒性所見とするか判断不能という結論に至りましたので、その旨を本文に記載しております。また、表からも削除させていただいております。

35 ページの 12 行目からでございますが、本専門調査会の LOEL、NOAEL の判断を修正して記載させていただいております。

37 ページの⑭の試験でございますが、これについては参考とするということになりましたので、3 行目に「参考」と記載させていただきまして、脚注にその参考とする理由を記載させていただいております。

39 ページ以降、EU RAR 2007 に基づき作成しておりました表につきまして、不要ということで削除しております。

41 ページ、⑮の試験に関しましては、本専門調査会として NOAEL を設定しないということになりましたので、42 ページの 2 行目からですが、その理由について記載させていただいております。

変更点は以上になります。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま資料 1 と資料 2 の⑤～⑮の試験につきまして、事務局から修正点の説明がありましたけれども、何かこれに関しまして、御意見はございますでしょうか。

那須先生、小野先生、よろしいですか。

○那須専門委員 ないです。

○能美座長 それでは、続きまして、資料 2 の⑯～⑳の試験について、事務局から説明を行ってください。

○松本評価専門官 それでは、資料 2 の 42 ページをごらんください。⑯の試験として 16 行目から記載がございます。これについては 2014 年に発表されました、ラットを用いた出生前の発生毒性試験でございます。これにつきましては、妊娠雌各群 6 匹以上でございます。これに妊娠 14 日から分娩まで BBP を 0、4、20、100 mg/kg 体重/日として強制経口投

与しております。対照群といたしましては、コーン油投与または非投与群を置いております。この試験では、雄の児動物を生後 75 日に剖検しているところです。結果につきましては、42 ページの下の表 14 に示してございます。

この試験に関しまして、43 ページの 3 行目からでございますが、事務局より質問をさせていただいております。1 点目が、生後 75 日の雄児動物の臓器重量、精巣上体、前立腺、腎臓の絶対重量でございますが、これが有意に減少しておりますが、相対重量の記載がないということで、かつ病理組織学的検査は実施されていないことから、毒性所見としないのでよろしいでしょうかと記載させていただいております。

小野先生、曾根先生、田中先生、那須先生からコメントをいただきましたので、記載をさせていただいております。この質問に関連する本文のところといたしましては、42 ページの 26～29 行目にかけてですが、現時点では毒性所見としないと判断したと記載させていただいております。審議の結果によっては修正させていただきたいと考えております。

次に 30 行目、もう一点質問をさせていただいております。4 mg の投与群で見られました妊娠期間の延長と雄の児動物の生後 1 日及び 21 日の体重低値、これは毒性所見であるか検討をお願いしますということで、先生方にお聞きをしました。小野先生、曾根先生、田中先生、那須先生のほうからコメントをいただきまして、記載させていただいております。

44 ページの 25 行目から次の試験でございますが、器官形成期の発生毒性試験ということで 28 行目からですが、妊娠した Wistar ラットに対して BBP または DBP を妊娠 7～9 日、妊娠 10～12 日、妊娠 13～15 日に強制経口投与した試験でございます。毒性と判断した所見に関しては、次のページの表 15 に記載してあります。

本専門調査会としての LOAEL、NOAEL については 45 ページの 8 行目以降に記載しております。LOAEL は 750、NOAEL は設定できないとしております。

46 ページ、6 行目から「参考」とさせていただいております。これについては 1 用量の試験であるため参考とするという旨を脚注に書かせていただいております。

9 行目からですが、SD ラットの妊娠雌に対しまして、BBP 等を含むフタル酸エステルを妊娠 14 日から生後 3 日まで強制経口投与して、抗アンドロゲン作用による性分化への影響について比較を行ったものでございます。

17 行目にありますとおり、BBP の投与群において毒性と判断した所見を表 16 に示しております。表については 47 ページからとなっております。

次の試験は 48 ページでございます。これにつきましては 4 行目から、モノエステル代謝物代謝物による発生毒性試験として、主にラットにおきまして BBP の代謝物である 2 種類のエステル体、MBzP 及び MBP を投与した発生毒性が調べられております。本専門調査会において毒性と判断した所見につきましては 49 ページ以降の表 17、こちらは MBzP に関するものです。それと表 18、これは MBP を投与した場合の毒性となります。53 ページ以降となります。

この試験に関しまして、9 行目以降でございますが、事務局より確認したい事項として

記載させていただいております。代謝物を投与しましたこれらの試験に関しては、代謝物を投与した試験であること、代謝物については毒性試験において親化合物総体として評価されること及び代謝物を投与した試験において見られた毒性所見が BBP を投与した毒性所見と同様であることから、代謝物に関する個別の定量的な評価は不要と考えてよろしいでしょうかという確認をさせていただきたいと思っております。

参考とする理由につきましては、脚注に記載させていただいております。49 ページ以降は表となっておりますので、御確認いただければと思っております。

次の試験は 58 ページでございます。58 ページから⑩の a から始まりますが、脚注にございますとおり、a ～ e は一用量の試験であるため、参考とさせていただきます。

まず、1 つ目の試験ですが、胚死亡の検討ということで、8 行目から Wistar ラットの妊娠 0～20 日に BBP を混餌投与いたしまして、試験を行っております。この際、BBP 投与群と同量の飼料が与えられたペアフェッド群を置いております。この試験において毒性と判断した所見を表 19 に示しているところです。

次の試験でございますが、59 ページ、b の試験といたしまして、胚死亡及び催奇形性の検討ということで、3 行目から Wistar ラットの妊娠 0～20 日、妊娠 0～11 日または妊娠 11～20 日に BBP を混餌投与したものでございます。毒性と判断した所見については表 20 に記載しております。

60 ページ、c の試験でございます。これに関しては 4 行目からでございますが、Wistar ラットに対して BBP を妊娠 0～20 日、妊娠 0～7 日、妊娠 7～16 日または妊娠 16～20 日に混餌投与して発生毒性の投与時期特異性を調べたものでございます。毒性所見に関しては 61 ページの表 21 に記載したとおりでございます。

次の試験は 62 ページの 6 行目からでございます。d の試験といたしまして、Wistar ラットにおいて BBP を妊娠 0～7 日、妊娠 0～9 日または妊娠 0～11 日に混餌投与し、妊娠初期に対する BBP の影響を検討した試験でございます。毒性と判断した所見につきましては、表 22 に記載したとおりでございます。

次の試験は 63 ページでございます。4 行目から e の試験といたしまして、SD ラットを用いまして、BBP または DEHP を妊娠 14 日から生後 3 日まで経口投与し、雄の生殖器系に対する影響を検討した発生毒性試験となっております。結果につきましては 10～12 行目のとおりとなっております。

64 ページ、f の試験として生殖発生への影響検討とメタボロミクスということで、4 行目から、妊娠 CD ラット（各群 3 匹）に対しまして、妊娠 14～21 日に BBP を強制経口投与し、メタボロミクスを利用して若齢期暴露と生殖及び発生影響との間の相互関係を評価しております。結果につきましては 13 行目以降に記載しております。

この試験に関しまして、29 行目でございますように、事務局から各群 3 匹ということで、動物数が少ないため参考資料としてよろしいでしょうかということをお聞きしております。田中先生、曾根先生から、よいというコメントをいただいております。

65 ページ、g の試験でございますが、SD ラットを用いまして、BBP を妊娠 10 日から分娩まで強制経口投与しておりまして、雌の児動物の乳腺の影響について評価したものでございます。結果につきましては 9 行目以降に記載がございます。

この試験に関しましても 21 行目でございますように、事務局から、この試験の評価対象が乳腺への影響のみであることから、参考資料としてよろしいでしょうかという御質問をさせていただきまして、曾根先生からのコメントと田中先生からのコメントを記載させていただいております。

33 行目、h として、抗アンドロゲン様作用について、細胞を用いた *in vitro* 試験においては、BBP はアンドロゲン様作用を示さない。ただし、抗アンドロゲン様作用を持つことが示唆されているということで、36 行目から次のページの 21 行目まで具体的な試験を記載させていただいております。

66 ページの 23 行目以降に関しましては、*in vivo* における試験を記載しております。

27 行目でございますが、生殖・発生毒性において、BBP はラットのアンドロゲン依存的な器官の発達や性分化に影響を与えることが示されているということです。29 行目以降に具体的に記載させていただいております。

67 ページ、25 行目からは i エストロゲン様作用として、細胞を用いた *in vitro* 試験において、BBP は弱いエストロゲン様作用を示すことが報告されていることから、28 行目以降に具体的に記載しております。次のページの 4 行目までとなっております。

68 ページ、6 行目からは *in vivo* の知見でございます。子宮肥大試験におきまして、エストロゲン反応を誘発しなかったという報告がなされております。

17 行目でございますが、その他の内分泌系への作用といたしまして、*in vitro* での糖質コルチコイドへの影響と、21 行目でございますが、*in vitro* での甲状腺ホルモン様活性についての報告を記載しております。

25 行目からは k として、複合影響でございますが、フタル酸エステル類を混合物で投与した報告について記載させていただいております。

説明は以上でございます。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ただいま事務局のほうから⑯～⑳を説明をいただいたところです。もとへ戻りまして、42 ページの「⑯出生前発生毒性試験」について少し議論をしたいと思っております。

43 ページの【事務局より】というコメントにありますように、1 つのポイントは 100 mg/kg 体重/日投与群での精巣上体、前立腺、腎臓の絶対重量が減少しているけれども、相対重量の記載がない。病理組織学的検査が実施されていない。これを毒性所見としないというふうにしてよろしいでしょうかということについて、御専門の先生から御意見をいただいているところです。

小野先生、改めて何かございますでしょうか。

○小野専門委員 これは臓器重量に関しては100 mg/kgで体重の低下が認められています。ここに書いてあるように相対重量は示されていない。データがあるので仮に計算することは可能ですけれども、有意かどうかはわからないので、これは体重低下の影響であろうと私は判断しましたので、毒性所見としないという事務局案で結構だと思います。

○能美座長 ありがとうございます。
曾根先生はいかがでしょう。

○曾根専門委員 私も同様に、毒性所見としないということでもいいと思います。

○能美座長 今日は田中先生が御欠席ということで、那須先生、御意見をいただければと思います。

○那須専門委員 私は、この妊娠期の暴露の次世代の体重減少は一つの毒性だと思うので、毒性影響としたほうがいいと思います。ですので、ここに書いてありますように、100 mg/kgの児動物のセルにPND75の体重減少を入れて毒性影響としたほうがいいと思います。ただ、ここに「但し」と書いてあるように、この論文で動物の実数がどこに書いてあるのかがよくわからなかったのですけれども、もう一つは、普通、児動物の体重を見るときには匹数が影響を与えたいと思います。

PND75までいくと、どのくらいであったのか。特に離乳期までの動物の数がどのくらいであったのか。それを見ると高投与量のほうが児数が多いのです。有意差はないかもしれませんが、それが普通は群間で例えば6匹とか7匹とそろえて成長を見ようと思うのですが、それがやっていないので、それが欠点かなという気がしました。

○能美座長 そうしますと、児動物の数が多いために見かけ上、体重が落ちているという可能性もあることですか。

○那須専門委員 そういうこともあり得るのではないかと思います。

○能美座長 この点はいかがですか。

○小野専門委員 今の那須先生の話のとおり、この試験は児数を通常は途中で調整するのですけれども、したかどうかメソッドに書いていないので、したかどうかはわからない。それから、児動物については雄しか検査していないのですが、雌も一緒に育てていて雄だけ検査をしたのか、雌は全部排除してしまって雄だけを残して検査をしたのか、その辺が

書いていないです。児動物についての影響の部分に関しては、そういう部分があるので注意が必要かなとは思っています。

○能美座長 いかがいたしましょう。後で出てまいりますけれども、大分低用量での影響が出てきますので、必ずしも現在議論している 100 mg/kg を毒性としてとるかからないかというのは、LOAEL 等の議論とは直接関係ないわけですが、何か脚注のような形でそれを残すという形ではいかがですか。毒性としてはとってはいいないけれども、脚注の形で何か文言を残すような形にしてはどうですか。

那須先生、いかがでしょうか。

○那須専門委員 私は賛成です。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 確認をしたいのですけれども、事務局の質問というのは臓器重量の所見が毒性でないかどうかということで、那須先生のお話は F1 の体重減少についてということですか。

○那須専門委員 事務局からの質問は確かに臓器重量ですけれども、やはり体重は減少していますので、というか低いので、やはりそちらのほうを見るべきではないかと私は考えました。

○曾根専門委員 ですので、体重減少に関しましては毒性ということで私も同意見ですけれども、この事務局の質問には、ということです。

○能美座長 100 mg のところでは、体重の低下は別に毒性とは書いていないですね。

○小野専門委員 体重は 20 mg 以上で 75 日はもう有意差がついているので、20 以上のところに書いてあります。体重低下については有意差がありますので、とらざるを得ないかなと私も思います。臓器重量の有意差に関しては体重が低かったせいの可能性が高いのではないかと。ただ、田中先生がコメントに書いているように、100 mg では精巢の影響、精子数の低下とか、そのあたりも出ているのは出ているので、必ずしも体重の少ないせいだけかと言われると、可能性は 100% 否定はできないとは思っていますので、可能性はあるというような記載をどこかに書いてもいいかなとは思いますが、減少の程度からすると体重のせいではないかと私は判断しました。

○能美座長 それでは、その体重減少についてはもう既に評価書でも毒性影響としているということで、この事務局からの問いについてはどう考えるかというところですけども、那須先生、この書き方として何か御提案はありますか。

○那須専門委員 この論文の考察の最初に、私がここに書いたように書いてあります。兎動物の体重を減少させて、その影響が出ているであろうということが書いてありますので、多分今、小野先生がおっしゃっていた意見でいいのではないかと思います。20のところには PND75 の体重減少と書いてありますが、100のところは書いていないので、それで私は入れたほうがいいのではないかと思います。

○能美座長 これは書き方として、こういうふうに書いてあれば、もう 100 は書く必要はないということですか。

○小野専門委員 20 以上と書いてあるので、20 で見られた所見ではなくて、20 以上。4 のところに書いてあるものは 4 以上、それより上では見られているという書き方をこの表はしてあります。

○能美座長 ありがとうございます。

では、この論文については今、幾つか問題点が那須先生から御指摘があったわけですけども、43 ページの 30 行目から【事務局より】とありまして、非常に低い 4 mg/kg 体重/日投与群で見られた妊娠期間の延長、雄兎動物の生後 1 日及び 21 日目の体重低値は、毒性所見であるかどうかということですね。これについては下に小野先生、曾根先生、那須先生から御意見をいただいているわけですけども、改めてもう一度、小野先生から御意見をいただければと思います。よろしくお願いします。

○小野専門委員 ここに書いてあるように、この論文は一番下の dose が 4 mg/kg とほかの報告に比べてかなり低いというのがありますが、結果自体としましては妊娠期間の延長。それから、親の体重そのものが示されていないのが欠点ですけども、体重増加量が減ったと。あと、子供の体重ですね。生後すぐと、離乳時、21 日目の兎動物の体重が 4 以上で有意に低下という形になっています。

気になるというか、いいことなのかどうかはわかりませんが、通常に比べるとこの試験の結果はかなりばらつきが少ない。子供の体重低下は、ばらつきは少ないから有意になっているという部分があるのですが、これは毒性として判断せざるを得ないと思ったのは妊娠期間の延長で、投与群で 23 日くらいになっています。これはグラフしかないの数字は実際のところはわかりませんが、通常ラットですので 20 日くらいですけども、この実験のコントロールは 21 日くらいになっていますが、それに比べて 2 日延びていて、

私の経験上、なかなか2日延びることはないです。

ほかの先生が2日くらい延びると言うのなら話は別ですけども、摂餌量も示されていないので、もしかしたら体重の低下は摂餌量が下がっているせいという可能性もありますが、摂餌量が下がって体重が低下しても妊娠期間がそれで2日延びるかということ、ちょっとどうかなという気がします。コントロールとしてDESを置いているのですけれども、DESも同じくらいの妊娠期間の延長が見られていて、そうすると、これは毒性と見るしかない、影響が出たと見るしかないのかなというのが私の判断です。ほかの先生の意見を実は聞きたいところではあります。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 私のほうは、大人になりますと4mgの体重が回復しているのと、母親の影響に関する情報がないので非常に難しいということで、判断できかねますと答えましたけれども、4mgの体重の減少は有意差はないですけれども、もう一度見直してみますと、コントロールに比べると下がっているので、dose response、用量反応関係があるということが4mgから影響が出ているのかもしれないと判断できますので、影響ととってもいいけれども、この論文自体がstrainの記載もなく、先ほどの那須先生の指摘もあるように不十分な論文ではありますが、データからすると小野先生の言ったように、とらざるを得ないと思います。

○能美座長 那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 私もほとんど同じです。体重増加という変な聞き方をしていますけれども、論文を見てみますと毒性影響だと思いますし、妊娠期間の延長については私は経験がないので、2日延びるのはよく理解できないのですが、有意差があれば、とらざるを得ないと思います。ですから、やはり毒性影響だと考えました。

○能美座長 これは妊娠期間が延びると、延びている間も投与しているわけですか。そうすると、絶対的な投与量はより多くなっているという理解でいいですか。

○小野専門委員 そうですね。通常は私の経験では延びても1日くらいしか延びないのですが、余り延びるともっと死産というか、子供自体が生まれてこなかったりするのではないかと思います。これはFetal mortalityが投与群では若干上がっていますけれども、それは妊娠期間が延長したせいかなとは思いますが。その間も投与しているので、児動物の体重低下は要するに投与が2日長かったせいとかいう可能性は、もちろんある可能性があります。

ます。その辺は兎動物への影響は、その妊娠期間が延長したことがかなり効いているかもしれないと見ました。

○能美座長 これはかなりほかの試験に比べると低い用量を用いているわけですがけれども、このメカニズム的にといいますか、ほかの試験ではたしかこういう低用量での試験を実施していないので、直接的な比較は難しいとは思いますが、こういう低用量で妊娠期間の延長なりという毒性影響が出てきた原因はどういうふうに、あるいはメカニズムといいますか、そういうのはどう考えればいいのかというのはいかがですか。

○小野専門委員 メカニズムについては全くわかりません。この著者らは陽性対照という扱いだと思うのですが、DES を置いていて、エストロジェニックな部分を仮定はしているのだと思いますが、ただ、単に妊娠期間が伸びたというのが同じであるというだけで、それ以上のことはこの試験でやっていないですから、実際にフタル酸はエストロゲン様作用はそんなには強くないと思いますので、ここのメカニズムはわかりません。

ほかの試験に比べて確かに用量がもちろん低いので、用量の計算ミスとか、そういうのを疑い始めたらきりが無いのですが、確認のしようもありませんので、これを信じるしかないのかなというのが正直なところでは。

○三森委員 私も見せていただきました。妊娠期間の延長、分娩が遅延したということですが、もしBBPがそのような作用があるのであれば、より高用量でも起こってしかるべきだと思います。しかし、Ahmadさんらのデータだけなのですね。それ以外、Nagao先生やTy1らの試験はもっと上の用量を投与しているのですが、一切そのような変化が生じていないということです。

フタル酸エステル類は抗アンドロゲン様作用があることは前からわかっているわけですが、ポジティブコントロールにエストロゲン作用のあるジエチルstilbestrolを使っており、分娩遅延、妊娠期間が延長したそのメカニズムはこれだけではわかりません。

3ページのfig.1を見ると、BBPの4mgが確かに妊娠期間23日くらいで無処置対照群に比べれば、4mgも20mgも100mgも同じような形で延長しているというのはわかるのですが、母親のbody weightは落ちています。妊娠した母親の体重が落ちてきているので、それによる影響ということも考えなければいけないと思うのです。とにかく情報が少な過ぎるということがあって、そこから先に入り込めないというのが現状だと思います。

このようなデータから無毒性量、さらには最終的にTDIを設定するところに行くには、このような不十分なデータでものを言ってよいかどうか私も疑問に思っています。その辺のことは本専門調査会でどう考えるのか、もう少し御議論をいただけたらと思います。

○能美座長 TDI の設定にこの論文あるいはほかの論文もそうだと思いますけれども、今日そこを御議論いただいてもと良いと思いますけれども、もう一方では全体の一番最後の食品健康影響評価のところでもた改めてというふうにも思うところです。この論文は私も読ませていただきましたけれども、ディスカッションのところは比較的ほかの人はこうだ、こうだと、そういう記載が並んでいて、ほかの試験の結果に比べて随分低い用量でこれだけの影響が出たその理由はこうだというポジティブな表現はないなという印象を受けました。こうしたものについては、高用量では影響がないけれども、低用量では影響が見えるという可能性はありますか。

○小野専門委員 いわゆる低用量影響ということですか。要するに逆U字でもU字でもいいですけども、それは絶対ないとは言えないです。非常にそれはあると強く言っている人たちはもちろんいますし、実験的に 100%あることが証明できているかと言われると、私は疑問だとは思っていますけれども、では、絶対はないかと言われると、通常の毒性学的な考え方からすれば、用量が上がれば影響は強く出ると考えるべきだとは思いますが。

○能美座長 ほかの先生から何か、この論文全体を通じて御意見はありますか。

○三森委員 再現性があるとみなしてよろしいのでしょうか。BBP の 4 mg から同じような変化が生じているわけですので、もう一回実験をしてみて、同じような影響が出て、再現性が得られるのであれば、小野先生の言ったようなことも考えざるを得ないと思いますが、今までの文献から見てくると非常に違う動きをしているということです。確かに高用量の 100 mg/kg ではテストステロンの減少という明らかな毒性影響が出ていますので、その用量では問題はないと思いますが、筆者らも 100 mg では生じているけれども、その下の用量でのことについては余り注目していません。100 では妊娠後期に影響があるという結論はされているようですが、4 mg で生じている変化については考察でも述べていません。

○能美座長 先生、どうぞ。

○曾根専門委員 再現性云々というのは、次にどなたかがやってみないとわからないことなので、今、私たちが課せられているのはこの論文自身の評価ということからしますと、確かに情報が少ないけれども、情報が少ないというだけでこれを neglect する根拠がないというか、逆に負の根拠がないので、とらざるを得ないというのが正直なところです。strain がちゃんと明記されていない。母親の体重の情報がない。各 6 匹と最初の数がありますが、離乳期以降の数がないという幾つかの情報がないというのがあっても、ちゃんとした peer review の雑誌ですので、その情報がないからと言って、この影響を科学的に妥当性がないということは言えないので、私はとりましたということです。

○三森委員 生まれてきた児動物がどのように検査されて、 n の数が幾つかということもわかりません。それで有意差検定をしているわけですので、私たちとしてはどのくらいの数で、どのような検定をしてきたのかが明確にならないと、論文が peer review をうけた雑誌だから、それを信じるしかないというのは少し違うのではないかと思います。やはりそこまで確認をした上での結論であるべきだと思います。

○小野専門委員 児動物に関しては全くそのとおりですけれども、親の妊娠期間の延長は n の数は一応 6 匹以上と、多少違いますけれども、なっていると。再現性の問題に関して言えば、確かにもう一回やったら出ない可能性が高いのではないかと私は思っていますけれども、これのもっと前に議論をした Sharp の件と同じで、通常動物試験を同じデザインでもう一回やることは余りないです。これを否定するためには再現性試験が必要だけれども、それを誰かがやらない限りは否定できかねないという状態なのかなと。Sharpe の試験もあれを否定するために散々、再現性試験をやられて、その結果として否定しているという状態からすると、余り完全に無視するわけには、信頼性のウェートを低いものとするという形はあるとは思いますが、やはりいろいろと疑問な部分はありますから、ただ、完全に無視するわけにはいかないのかなというのが私の意見です。

○佐藤委員 今の小野先生の話をもっと別の形で言うことになるのかもしれないですが、ここに出てきているデータは論文として出てきた限りは、それで見なければいけないのだと思います。そのときにいろいろと情報が足らなかつたり、数がわからない、どうやったかがわからないというときには、その当該物質の影響であるのかどうかというところが、ほかの Perturbation も含んだ上での影響を見ているのだと私はとるべきだと思います。

きっちり方法論が書いてあったり、あるいはうまく実験が進んでいることがわかるような論文であれば、例えば、これと先ほどの Nagao の論文を並べてみると、随分書き方が違うなと思います。丁寧に書いてあるし、どういうことをやったかもよくわかると思うのですが、こちらの Ahmad さんのものはどういうことをやったかがよくわからない。でも、結果は出てきている。その途中がわからないから、多分、当該物質の影響であるという確率というか、危惧みたいなものの考え方が必ずしも 100% そうでしょうとはなかなか言いがたいところがあると思います。

例えば、この実験の中でハンドリングなどによっても随分変わるようなものがあるのだと思うのですが、それを考えた上でこの論文を改めて評価するということなのではないかと。peer review をされていると言っても、ジャーナルにもいろいろあるわけで、peer review されて載ったら論文がひっくりかえったというのはつい最近もありましたし、ああいう商業誌はよくある話だろうと思うのですが、専門分野の問題とか、脇に外れたところだと甘い審査みたいなものがあるというのはよく経験していますので、その

辺のところもよく考えたほうがいいのかなという感じはします。

もう一点、さっき小野先生が指摘されたのですけれども、データによってはものすごくばらつきが小さいですね。あれは私はどう考えてみても不思議だなと思っています。

○能美座長 どうぞ。

○那須専門委員 今、皆さんがおっしゃったことは全てそのとおりだと思います。ただ、疑問点はきちんと指摘して書いておくということでどうなのでしょう。全く無視するわけにもいかないような気がするのですけれども、欠点は欠点できちんと、どういうところが信頼できないかということを書いた上で、こうだったと書いておいたらどうでしょうか。

○能美座長 山添先生は、今日はお休みということですのでけれども、事前にコメントをいただいているということなので、事務局のほうから紹介をいただければと思います。

○松本評価専門官 本日御欠席の山添先生から事前にコメントをいただいておりますので、読ませていただきます。「4 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間の延長、雄児動物の生後1日及び21日の体重低値が認められているが、Nagaoら（2000）、Tylら（2004）等、ほかの試験においては750 mg/kg 体重/日投与群でも妊娠期間に対する影響は認められておらず、児動物の体重低値についてもほかの試験と比べて毒性の発現用量が大きく異なることから、Ahmadら（2014）の試験結果は追試により再現性が確認される必要があるのではないか」というコメントをいただいております。

○能美座長 ありがとうございます。

これは今まで専門委員の先生、三森先生、佐藤先生からいただいた意見と基本的に同一の方向の話かなと思います。先ほど申し上げましたけれども、この調査会での審議は一つ一つの論文について議論して、それが個々に毒性影響であるかを議論して、一番最後にそれを総括したような形でTDIを出していく。その根拠になる一番重要な証拠は何なのだろうという議論に移っていくのかなと思います。

本日はこの論文について、専門委員の先生方の御意見をいただいておりますと、妊娠期間の延長については毒性ととらざるを得ないのではないかという御意見だったかと思っておりますけれども、もう一方でこの論文自体の幾つか情報が欠けているという欠点は御指摘があったとおりにかと思っております。また、この論文自体の結果に基づいてTDIの設定根拠にしていくかどうかは、また別途議論をしていくことではないかと思う次第です。

ですので、本日の議論につきましては、この論文の低用量の部分については専門委員の先生方の御意見を入れたような形でまとめさせていただいて、別途TDIの設定根拠として、

これを使うかどうかということは議論していけばと思っております。

三森先生、佐藤先生、そういう形で議論を進めていけばと思えますけれども、いかがでしょうか。事務局のほうとしても今日の議論を踏まえて、ただ単に毒性影響でしたというだけではなくて、幾つかの附帯事項といいますか、この論文自体についてのコメントがございましたので、その点を踏まえたような形で記載をしていただければと思えます。また、今日ではありませんけれども、別途、日を改めまして、全体をまとめた食品健康影響評価の議論を行いますので、その場合に果たしてこの論文を設定根拠として採用することが妥当であるかどうか。それはただ単にその論文が出ているということだけではなくて、証拠としての重みというものも勘案して決めていかなければいけないのではないかと思います。よろしいでしょうか。

それでは、44 ページの⑰の試験であります。これについては器官形成期の発生毒性でありますけれども、これは 750 mg 以上ということで、これにつきましては何か先生方から御意見はございますか。よろしいですか。

では、その次の⑱は 46 ページですね。ここから参考としてはどうかということで事務局はまとめておるわけですが、この用量が 1 つだけで設定されているということで、参考資料にしてはどうでしょうというのが事務局の考えですが、よろしいですか。

⑲は 48 ページで、やはりこれも参考となっております。モノエステル代謝物による発生毒性試験ということで、その代謝物が出てくるわけですが、MBzP、MBP についての毒性の所見をその次からの表 17 と 18 にずっとまとめてあるわけですが、代謝物を投与した試験であって、代謝物については毒性試験において親化合物総体として評価されること、及び代謝物を投与した試験において見られた毒性所見は親化合物の毒性所見と同様であることから、個別の定量評価は不要という事務局の案ですが、これについてはよろしいでしょうか。

那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 私はいいと思います。ただ、こういうふうにつけておいていただけると、どこに毒性があるかということがわかりますので、非常にありがたいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

続きまして、⑳の試験は 58 ページからで、a～k まで続いておりますけれども、そのうちの a～e は 1 用量の試験であるということで、参考資料として、問題はございませんか。

f と g につきましては、f が 64 ページで g が 65 ページで、これはそれぞれ曾根先生と田中先生からコメントをいただいております。f については複数の用量で試験が行われているのですが、群数、各群が 3 匹と動物が少ないため参考資料として、問題はございませんか。曾根先生、改めて何か。

○曾根専門委員 ここに書いてあるとおりでいいです。

○能美座長 ありがとうございます。

g のほうにつきましては 65 ページですけれども、四角く囲ってある中に書いてありますように、評価対象が乳腺への影響のみを見ているということで、参考資料として、問題はございませんか。これについても曾根先生、コメントをいただければと思います。

○曾根専門委員 ここに書いてありますように、ほかの毒性試験と比べますと細胞増殖の指標においてのみ影響評価していますので、田中先生も書かれているとおり、指標が特化し過ぎているということと、児動物については匹数が 1 群 10 匹ということで、参考でいいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

h、i、j は抗アンドロゲン様作用、エストロゲン様作用、その他の内分泌系の作用ということでありますけれども、k は複合影響ですね。この調査会で審議しておりますようにフタル酸エステルにはいろいろな種類がありますので、そうしたものの混合作用といたしますか、複合影響についての調査論文ということですが、h～j、k の複合影響について、何かコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、特に先ほどの⑩の Ahmad さんの論文についてはいろいろな議論がありましたので、事務局のほうで文言の修正をよろしくお願いいたします。

では、次に移りたいと思います。遺伝毒性、その他について議論を行いたいと思いますので、資料 3 について、事務局から説明をお願いいたします。

○松本評価専門官 資料 3 について御説明します。これについては遺伝毒性をまとめた資料となっております。

1 ページの 5 行目から *in vitro* の試験について、結果を表 1 に示しております。表については試験、対象、試験条件と試験結果 S9 の土に分けて記載しております。

初めに、微生物を用いた試験として復帰突然変異試験等を記載しております。2 ページの中ほどから哺乳類細胞を用いた試験を記載しております。

3 ページからまとめのような形で、BBP はサルモネラ、マウスリンパ腫細胞等を用いた突然変異試験では突然変異を誘発しなかったということと、枯草菌や大腸菌を用いた DNA の修復試験においては S9 の非存在下でいずれも陰性であること。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常及び姉妹染色分体交換試験において陰性であったということに記載しております。

11 行目から能美先生修正と書いてございますが、この試験に関しては本文に書いていたのですが、4 ページの一番下に能美先生からのコメントで、表の中の一つのデータとして

記載すればよいということですので、そのコメントに従って表1の一番最後に記載しております。

3 ページの 21 行目から、事務局から能美先生に試験の結果の解釈について、お伺いした内容となっております。これについても能美先生からのコメントを受けて、表1に反映しております。

4 ページにおきましても 5 行目からですが、突然変異試験についても結果の解釈をお伺いしまして、表1に関しては能美先生のコメントどおり記載しております。

27 行目、能美先生から細胞形質転換試験は遺伝毒性試験ではないので削除という御指示をいただきましたので、8 ページにその他の知見として細胞形質転換試験を記載しております。それについては後ほど説明させていただきます。

5 ページ、「② *in vivo* 試験」を表2として記載しております。

6 ページでございますが、この結果に関して BBP は優性致死試験、伴性劣性致死試験、小核試験で陰性であったこと。染色体異常及び姉妹染色分体交換試験では用量依存性を欠いた疑陽性結果が報告されております。これについて能美先生に修正していただいております。

6 ページの 9 行目以降でございますが、これも試験に関する結果の解釈を能美先生にお伺いいたしまして、そのとおりに表2を修正しております。

7 ページの 4 行目、「③ 遺伝毒性のまとめ」を記載しております。*in vivo* の試験と *in vitro* の試験を踏まえまして、9 行目でございますが、BBP は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断してございます。

8 ページ、「(8) その他の知見」として細胞形質転換試験を記載しております。その結果に関しては、下の表1に示しているところでございます。マウス繊維芽細胞を用いた試験では陰性、シルリアンハムスター胚細胞を用いた試験においては、24 時間の BBP 処理では陰性、7 日間処理では陽性であったが、陽性となった機構は不明であるとしております。

この「陽性となった機構は不明である」に関しては、12 行目の中江先生からのコメントを受けまして、能美先生に修正をいただいたところでございます。

資料3については以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

資料3は遺伝毒性、その他の知見ということで、その他のところに先ほどの形質転換試験の結果が記載されているというところでは、1 ページ、2 ページに *in vitro* の試験の結果がまとめられていまして、2 ページの一番下の DNA 損傷試験が陽性という結果が出ているということです。それ以外は陰性ということです。このマウス骨芽細胞を使った DNA 損傷試験は、この論文を見てみましても、4 ページの下のところには四角く囲ってありまして、私のコメントということで、Sabbieti の 2009 については骨芽細胞に DNA 損傷を

起こしたという報告ですが、DNA 損傷の測定がキットによる比色法で陽性対照がないこと、BBP の用量依存性が示されていないこと、他の細胞では DNA 損傷が検出されないのになぜ骨芽細胞で DNA 損傷が起こるのか議論されていないことから、細胞死に基づく二次的な DNA 損傷を見ている可能性が否定できません。評価書に記載するとしても、表の中の一つのデータとして記載すればよいと思いますということを事務局のほうにお答えしました。

論文としてはそういうふうな陽性だという形で報告されているわけですが、全体の重みづけといたしまして、少なくとも *in vitro* 試験の大きな流れから見ますと、このプラスというのがそれほど大きな意味を持っているとは私は思わないということでありませぬ。

5 ページには、*in vivo* のラット、マウスを使った試験の結果が出ておまして、一部 ± という結果が出ていますのではけれども、これについても 6 ページの 9 行目以降がお答えになっているかと思いますが、事務局のほうから染色体異常試験について、弱い陽性と判断してもよろしいでしょうかという質問が来ました。

見てみますと、その用量が 5,000 mg/kg という投与量を使っていて、これは昔の 1997 年の論文ですが、現在はこういう *in vivo* の遺伝毒性試験の場合ですと 2,000 mg/kg が上限になっていますので、用量が高過ぎるということと、この用量は最高用量でだけ陽性が出ていて、用量依存性がないということで、陽性なのか陰性なのか、なかなかわからないというところで、疑わしい陽性という ± という形にしています。

姉妹染色分体交換試験についても、これは原著論文では弱い陽性であるという結果が出てはいるのですが、やはり用量依存性がないので ± でよいでしょうと結論をしました。*in vivo* の試験では染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、どちらも弱い陽性というよりは、どちらかというところと陽性か陰性か疑わしいというところですね。小核試験は陰性である。*in vitro* 試験では先ほど見ましたように多くが陰性であるということから、調査会としては問題となる遺伝毒性はないと結論をしてよいのではないかと思った次第です。

8 ページ、9 ページは細胞形質転換試験というので、これは BALB というマウスの繊維芽細胞にいろいろな化学物質を処理すると細胞の transformation というのが起きて、細胞レベルの発がん試験という名前がついておるのですが、今日は中江先生がお休みですが、化学発がんをやっている方からすると、これで発がんと言うのはどうかという意見がよく出てくるものです。

一方、遺伝毒性のほうから見ますと、この試験で陽性になったものが果たして何を意味しているのかというのはなかなかよくわからないところです。遺伝毒性試験は基本的に DNA、染色体に対する影響、毒性を見ているわけですが、こちらの細胞形質転換試験ですと、いわゆる発がんプロモータというものも陽性となってきますので、陽性になった場合にそれが一体どういうことを意味しているのかはなかなかわからないという欠点があるわけです。一方で使う人にしてみると、形質転換試験を勧める人にしてみると、そういう総括的な影響を見ているので、そこが良いのだという方もおられるわけですが、なかなか

解釈が難しいところです。

ですので、8 ページの 6～7 行目にかけて、シリアンハムスター胚細胞を使った試験においては、24 時間の BBP 処理では陰性、7 日間処理では陽性であったということになっているのですが、確かにそうなっているのでしょうかけれども、それは陽性がどうしてそういうふうになったのかは記載もないし、現在はわからないというところです。ですので、この陽性結果が何を意味しているのかは、メカニズム的には不明と結論してよいのではないかと思うところがあります。

以上、遺伝毒性と細胞形質転換試験について、事務局からの資料をもとにして解説させていただきますけれども、何か質問等はございますでしょうか。どうぞ。

○小林専門委員 2 ページの最後の DNA 損傷のところですけども、能美先生が二次的な DNA 損傷を見ている可能性も否定できないので表の中に記載されるだけでよいのではないかとコメントをされているのですが、表の中に＋と書かれた状態で残されていると、評価書をごらんになった方が＋という判断だけをしてしまって、その＋という判断が適切かどうかというところの解釈を異なった解釈をしてしまうのではないかという心配があります。脚注か何かで説明をつけられてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○能美座長 非常によい考えだと思いますので、事務局と相談して短い案文をつくりたいと思います。ありがとうございます。

それでは、続きまして、資料 4 「ヒトに対する暴露量の推定」について議論を行っていききたいと思います。資料 4 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 4 「ヒトに対する暴露量の推定」について御説明いたします。

6 行目、ヒトに対する暴露量の推定に関しましては、環境媒体中のフタル酸ジエステル体の分析値からの推定とモノエステル体などの代謝物の尿中排泄量からの推計、2 つの方法が一般に用いられております。

10 行目から「1. 環境媒体からの暴露」。

「(1) 食品」の「①食品中からの BBP の検出実態」が報告されております。市販食品中からの BBP の検出実態に関しましては、次のページになりますが、表 IV-1 に示しているところです。外海ら (2001) と環境省 (2001) の報告でございまして、小売店で購入をいたしました食品、インスタント食品や離乳食、粉ミルク等を分析しております。この中で比較的高い濃度で検出されたものは油脂類から BBP が検出されております。

24 行目、乳児用の食品についてでございます。外海ら (2001) によりますと、粉ミルクからの検出値に基づきまして、27 行目からでございますが、BBP の摂取量を $0.07 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定しております。

30 行目からでございますが、同じく外海らは離乳食からの検出値をもとに 1 食当たりの

BBPの摂取量を最大で0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と推定しているところです。

3 ページの9行目から「②食事調査」、陰膳方式による病院給食と家庭内の食事における実態調査が報告されております。

まず1つ目でございますが、12行目から3つの病院における陰膳調査が報告されておりました。3つの各病院の任意の連続一週間の病院給食21食、3病院ですので計63検体を分析しております。それぞれの平均値に関しましては16行目からですが、2.8、0.6、2.5 ng/g とのことです。最大値は27.1 ng/g という報告になっております。

4 ページ、この病院の陰膳に関しまして、3病院全体での一日平均摂取量は3.4 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推定されております。

4行目、これは環境省の報告でありまして、全国9地域各3世帯を対象とした家庭内の連続3日間の食事を調査したところ、81検体中1検体からの検出ということでした。

10行目、外食等につきましては、市販弁当ですとかファーストフード、レストランの食事の中のBBPの検出実態調査が報告されております。それは表IV-3にまとめてございます。高いものを見ますと、食堂の食事から30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という検出がございました。

5 ページ「(2)飲料水」に関してでございますが、これは原水及び浄水の水質検査結果でございます。表IV-4に示してございますが、検出値に関しましては一番右のセルになりますが、2006～2011年度まで調査をしておりますが、各年度の最大値が記載してあります。浄水に関しましては2007年度に0.001 mg/L 、2010年度に0.05 mg/L という検出例がございました。

16行目から、ハウスダストに関する報告がございました。1つ目として、Kanazawaらの報告で、2006年10月から翌年の1月にかけて札幌で調査を実施したものです。結果といたしましては21行目でございますが、ハウスダスト中のBBP検出濃度、その中央値は棚試料、床試料でそれぞれ2.4、4.2 mg/kg ということでした。

26行目からはAit Bamaiらの報告で、これについては札幌、福島、名古屋等の一戸建ての住宅でハウスダスト中のBBPを測定いたしまして、結果については6ページの2行目から記載がございました。

5行目からは、同じAit Bamaiらの報告でございます。

12行目からは、神野らの報告を記載しております。

17行目からですが「(4)空気」でございます。

「①大気」でございますが、環境庁が2000年春に行った全国20地点における一般環境についての調査です。平均値は0.0021 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ という結果でございました。

24行目からは「②室内空気・戸外の空気」の報告でございます。

25行目からは、東京都による2000年度の調査、夏と冬に住宅及びオフィスの室内空気と戸外の空気に関して調査しております。結果については29行目以降となります。

7ページの1行目からは、東京都の調査と同時期にOtakeらが行った調査です。これについては季節が春と秋、住宅の室内空気に関して調査が行われております。BBPの検出濃

度は平均値で申しますと 0.02、標準偏差が $0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となっております。

この Otake (2004) の報告におきましては、原著で下限値の記載を instrumental lower limit of determination、略しまして ILL としておりまして、事務局からその日本語訳について先生方に質問をさせていただきました。本日この資料 4 におきましては 4 行目にございますように、定量下限値と記載いたしまして、脚注に原著に記載してあります ILL の定義を記載させていただきまして、さらに本評価書では定量下限値と記載する旨を記載しているところです。これについて、先生方からどのように記載すればいいか御意見をいただければと思います。

次に 8 行目から、2001 年 8～9 月に行われました環境省による調査が全国で行われまして、室内空気、外気について測定がされております。

12 行目からは、Kanazawa ら (2010) におきまして、2006 年 10 月から翌 1 月にかけて札幌の調査を記載しております。

19 行目から「(5) その他」といたしまして、「①玩具からの暴露」といたしまして、21 行目、乳幼児に特有な暴露経路の一つに、おもちゃ等のマウジング。マウジングというのは脚注で記載しておりますが、乳幼児の自発的行動で、目的は探索行動と感覚的満足と考えられている。おしゃぶりとか品物を口に入れる行動ということです。マウジングなどによる経口暴露が指摘されております。

23 行目から、阿部らが 2009 年に市販の PVC 玩具中の可塑剤使用実態を調査し、報告しております。これは以下のとおりです。

8 ページの 3 行目から、厚生労働省が乳幼児のマウジングによる推定暴露量を試算しております。結果については 7 行目以降となっております。

22 行目「②化粧品からの暴露」。化粧品からの暴露に関しましては、日本における調査データは見当たらなかったもので、今回は 25 行目からありますように、韓国における報告を記載しております。これに関しましては 26 行目にございますように、香水 42 件中の 2 検体から BBP が検出されたということで、BBP の検出濃度は平均値 $1.64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、最大値は $62.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ということでございました。

この濃度に関しましては脚注にございますように、40 検体が不検出でございますが、不検出検体は検出下限値 $0.0005 \mu\text{g}/\text{mL}$ の 50% の BBP を含むと仮定して算出したものでございます。これに関しまして一番下にございますが、中江先生からコメントをいただいております。

「『不検出検体は検出下限値 ($0.0005 \mu\text{g}/\text{mL}$) の 50% の BBP を含むと仮定し、算出』するというのは、不正確な値を提示することになります。この場合のように、42 検体のうちで実測値で得られたのが 2 検体しかない時は、特に不正確です。したがって、第一にこの報告の内容を評価書に記載すべきか否か調査会で議論をする必要があります。その上で、記載する場合は、どのように記載するかを検討する必要があります。また、もし記載する場合は専門委員会としての見解を付記すべきです」。

これに対して、石原先生のコメントと吉永先生のコメントを記載させていただいております。吉永先生からは、記載に関しまして御提案をいただいておりますので、その下に事務局から修正案ということで記載しております。大きな違いは修正案の2行目の真ん中ほどから「著者は」から始まるところでございますが、不検出検体が検出下限値の50%のBBPを含むという仮定を置いた上で、BBPの検出濃度を平均値と最大値を記載をすることと、最後の3行でございまして、本専門調査会としては、本調査結果において不検出検体が多いことから暴露量の推定の精度に問題がある可能性があるが、上記の経皮暴露量の値から化粧品からの暴露量は食品からの暴露量と比べて低いと考えられると判断した調査会の判断を入れております。

10ページの2行目、「(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定」でございまして。これまでの(1)～(4)に記載した空気、飲料水、食事、ハウスダスト中のBBPの検出濃度に関する文献データを用いまして、日本人のBBP摂取量を推定しております。その結果は表IV-5に示しております。

6行目、空気に関してはOtakeの平均値、飲料水につきましては8行目でございまして、厚労省(2013)の報告、浄水中からの検出量は検出値が2つございましたが、最大値の報告でございましたので、2つの値のうち低いほうを採用しております。

11行目、食事につきましては病院の陰膳データから算出しております。これに関しましては平均値としておりますが、3病院の一日平均摂取量の平均値である $3.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を用いております。

15行目、ハウスダストに関しては神野ら(2010)の平均値を使用しております。

17行目、これらから推定しますと、BBPの一日推定摂取量は $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということになりました。この平均で今回は摂取量をお示ししたのですが、この推定に関しまして、吉永先生から平均値に基づく推定だけを提示するのはおかしいのではないかというコメントを事前にいただきまして、本日、机上配布資料1として事務局で最大見積もりというものを試算させていただいております。机上配布資料を一度ごらんください。

机上配布資料1の8行目から、空気について、文献値の最大値、環境省(2002)のデータを用いております。

10行目、飲料水については厚労省の報告の高い値を採用しております。食事につきましては、案を2つ御用意いたしまして、13行目の案1につきましては、病院の給食の結果でございまして、BBPが検出された食事の中で、一食の検出値で最も高い値の $27.1 \text{ng}/\text{g}$ を用いた場合。18行目の案2といたしましては、同じ病院給食の調査でございまして、3病院のうち一日平均摂取量の最も高い値、 $4.8 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を用いた試算でございまして。

この案1、案2に関しまして、27行目、吉永先生からコメントをいただいております、案1を用いるほうがよいのではないかと。

32行目、石原先生からもコメントをいただいております。石原先生も案1が妥当というお考えです。

2 ページの 6 行目、ハウスダストに関しましても最大値を使っております。11 行目、案 1 で求めました合計の BBP の一日推定摂取量は $3.25 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日。15 行目、案 2 を採用しますと $2.35 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということになりました。いずれの案に関しましても、なお書きで書いてありますが、この推定一日摂取量は各暴露媒体中、検出濃度の最大値を用いて算出された値であることから確率的には極めて低い最大見積もりである旨を記載しております。各試算については表として、まとめさせていただいております。

資料 4 に戻らせていただきます。11 ページの 6 行目から「参考」として、CERI・NITE(2007) の化学物質の初期リスク評価にございます、ヒトの一日推定摂取量推定結果を表 IV-6 にお示ししております。この推定に関しましては脚注にございますように、食事について魚類のみの摂取を仮定しているため参考とする旨を記載しております。

結果については 13 行目ですが、成人における推定摂取量は $0.26 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということでした。

表 IV-6 の試算につきまして、12 ページに吉永先生からコメントをいただいておりますので、表を削除して文章で記載するのはどうかという御意見をいただいておりますので、記載させていただいております。

2 行目、「2. バイオモニタリングデータ」として、尿中の代謝物の濃度からの暴露量の推定でございます。

7 行目からは「(1) BBP の尿中代謝物濃度からの一日摂取量の換算」ということで、報告されている換算式 [1 を記載させていただきました。11 行目以降、式に関する記載がございます。

13 ページの 7 行目から「(2) BBP の尿中代謝物濃度実態及び日本人の一日摂取量推定」でございます。日本における BBP の一日摂取量を算出した報告が幾つかございまして、10 行目から、牧野らが健康な日本人の成人男女の推定を報告しております。

17 行目からは同じ牧野ですが、2008 として、対照群を健康な 20 及び 30 歳代の日本人の男女とし、母子ともに健康な周産期の女性の推定を報告しております。

26 行目からは、日本人の妊婦の尿中 MBzP 濃度の報告を記載しております。

14 ページの 1 行目から、Itoh らは、不妊治療のために大学病院産婦人科を受診した日本人の女性の尿中代謝物濃度の報告。

7 行目でございますが、不妊相談のために東京の産婦人科を受診したカップルの日本人の男性パートナーの尿中代謝物濃度の報告。

12 行目に関しましては環境省でございますが、40 歳以上 60 歳未満の日本人の男女の尿中代謝物濃度の報告でございます。これらの尿中代謝物濃度と推定一日摂取量を下にあります表 IV-7 にまとめさせていただきました。

15 ページの 7 行目、「3. ヒトに対する暴露状況のまとめ」といたしまして、本専門調査会において文献データを用いて推定した日本人(成人)の BBP 一日摂取量推定は $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったことと、BBP 代謝物である MBzP の尿中濃度から推定した BBP の一日

摂取量(中央値)は 0.07~0.27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。現時点では、どの暴露源が最も日本人の暴露に寄与しているか、また、想定した以外の暴露源が存在する可能性があるのか判断するのは難しいという結びとしております。

説明は以上でございます。

○能美座長 どうもありがとうございました。

資料4は「ヒトに対する暴露量の推定」ということで、1ページ目から暴露量の推定で、最初は食品からの暴露ということですね。「①食品中からのBBPの検出実態」ということで、IV-1という表が出ています。見てみますと、レトルト食品、ベビーフードのレトルト離乳食、そこら辺が幾つか高い値が出ているかと思えます。

「②食事調査」、その後に5ページの「(2)飲料水」、「(3)ハウスダスト」、6ページの「(4)空気」、「(5)その他」で「①玩具からの暴露」、「②化粧品からの暴露」となっています。

一番最初に全体を通じて何かコメント、追加で御発言いただければと思いますけれども、吉永先生はいかがでしょう。これから各ポイントで議論してまいるところですが、全体の総括といいますか、御意見をいただければと思います。

○吉永専門委員 全体として見まして、要するに摂取量を環境媒体側からの見積もりをするというやり方と、尿中の代謝産物のほうから推定するやり方というのが、今までもDEHPでもDBPでも継続して行われてきたやり方ですし、それが現時点ではbest estimateになるだろうと考えますので、まず基本的には、こちらに提示されたやり方で結構ではないかと思えます。

○能美座長 石原先生、何か全体を通じてコメントをいただければと思いますけれども、いかがでしょう。

○石原専門委員 吉永先生と同じ意見で、追加はありません。

○能美座長 どうぞ。

○佐藤委員 全体的な話というか、この項目の名前ですけれども、確かに暴露側から見るとバイオロジカルモニタリングで見ると2つというのはいいのですが、環境媒体からの暴露でまず最初に食品というのがあって、何となく違和感を持ちます。今までもこうしてきましたか。環境省の文章なら、これでもいいような気もするけれども、食品安全委員会の文章だから環境媒体からの暴露で食品とか飲料水というのはちょっと、これは項目名を考えていただけないかなと思います。

○能美座長 食品とかは、環境媒体という言葉となじまないのではないかと。

○佐藤委員 食品というか、食べるものも環境を体の中に連れ込むものの代表的なものみたいなものであるとは思っているのですけれども、環境媒体と言っていいのかどうか。これは項目名なので、後で適当な名前にしていただければいいと思いますけれども、構成というか名前を変えるというのをここで議論していただいて、あとは座長と事務局で相談して適当な名前にしていただければいいと思いますが、そうなるかどうかを御議論いただければと思います。

○能美座長 事務局、いかがですか。ほかのフタル酸なども今まで議論があったかと思えます。

○今井課長補佐 フタル酸ジブチルは「1. 環境媒体からの暴露」で、初めに空気があり、(2)飲料水、(3)ハウスダスト、(4)食品、(5)その他となっております。

DEHPは「1. 環境媒体からの暴露」、(1)空気、(2)飲料水、(3)ハウスダスト、(4)食物、(5)その他となっております。

○能美座長 佐藤先生、いかがいたしましょうか。

○佐藤委員 何か食品安全委員会の文章としては違和感を持ってしまいます。

○能美座長 どうぞ。

○六鹿専門委員 こちらは食品のデータは2000年か2001年のものですが、この発表に企業が可塑剤の切り替えをして、現在はほとんど使われていないです。一番最初に食品が来てしまうと、食品に今でも入っているのではないかというイメージが出てきてしまいます。現状ではそうではないので、そういうイメージを持たないようにしたほうがいいかと思えます。

○佐藤委員 前のリスク評価書との整合性を考えるのと六鹿先生のお話を考えると、順番を変えるのが一番簡単で妥当なような気がします。今後こういうものを書くときにもうちょっと考えてください。

○今井課長補佐 並べ替えます。

○能美座長 では、事務局のほうで案をつくっていただいて、また皆さんに配布するような形で御意見をいただいでください。

8~9 ページにかけて、事務局のほうからお問い合わせですが、専門委員の先生からコメントをいただいでおりまして、instrumental lower limit of determination の訳語ということなのですが、吉永先生、これはどういう経過といたしますか、御意見を説明していただければと思います。

○吉永専門委員 私もなぜここがこんなに引っかかるのかがよくわからなくて、大変疑問なのですけれども、基本的には定量下限値としていただいて何の問題もないとは思いますが、ただ、たまたまこういう問題になったのでよく読むと、要するにそもそも定量下限値をここに記載する理由が特にないと感じまして、つまり例えば、全てのサンプルから検出できませんでしたという報告があつて、その場合は定量下限値は幾つでしたかということは提示する必要があると思いますが、この文献に関して言うと $0.001 \sim 0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ までで中央値も出ているので、別にここで検出下限が幾つであるかということをもともと記載する理由がないのではないかと今ちょっと気づいています。ですので、ここは全部一切なくしてしまつたらどうかと思います。

○能美座長 この論文は先生の論文ですね。石原先生、今の吉永先生からの御意見も踏まえて、いかがですか。どういうふうに考えればよろしいですか。

○石原専門委員 吉永先生の論文だというのは、私は名前までチェックをしなかったのですけれども、この論文にはわざわざこの説明が書いてありました。同じようなほかの論文に関してはこのような説明がなかったもので、わざわざこの定量下限値のところの下に書いてあるような装置検出下限値というのが出てきたのだと思います。わざわざ記入する必要もないかとは思いますが。

○六鹿専門委員 これは装置の定量下限値ですね。ですから、単位が ng になっていて、ほかのデータの値が $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で単位が違っています。本来であれば、定量下限値をここに書くのであれば、データと同じ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の単位で書かないと余り意味がない。これを換算しようとする原著を読まないで換算ができません。

その前の直前の文章に範囲が $0.001 \text{ 未満} \sim 0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と書いてあるので、実質上の定量下限値はこの $0.001 \mu\text{g}/\text{m}^3$ だとわかるので、わざわざ定量下限値を書く必要はないと思います。

○能美座長 それでは、吉永先生の御提案のとおり、削除してしまつてもよろしいですか。

○吉永専門委員 私はそのほうがむしろ全然いいと思います。

○能美座長 事務局、それで問題ないですか。では、ここは削除で、下の脚注のところもなくてもいいということですね。わかりました。

化粧品からの暴露は8ページの下のところ、中江先生からのコメントということで、「不検出検体は検出下限値(0.0005 $\mu\text{g/mL}$)の50%のBBPを含むと仮定し、算出するというのは、不正確な値を提示することになります」という御議論がありまして、この論文では42検体で化粧品からの暴露を測定したけれども、Koo and Leeで検出できたのは2検体だけで、あとの40検体は検出できなかったというわけですね。ところが、そのできなかったものをゼロとするのではなくて、著者たちは検出下限値の50%のBBPを含んでいたのだと仮定して値を出しているということなので、こういうのは不正確ではないかという提案が中江先生からなされているということでもあります。

石原先生からのコメントで、中江先生の御意見も妥当ということですが、追加等で何かあれば、御意見をいただければと思います。

○石原専門委員 この論文は一度に使用する香水の量がかなり多量で1日3回とかいうところがありまして、一般に使用される量から言いますと、少し大きく見積もっているのではないかというところはあるのですが、化粧品の中でも香水ですので、最大暴露量を見積もるときには皮膚からも体内に取り込まれるということに記載するのはいいと思いますけれども、普通の化粧品と比べて一般的ではないので、その点がやはり中江先生が御指摘するように、42検体のうち2検体ということもありまして、そこは詳しく記載する必要はないのではないかと判断させていただきました。

○能美座長 吉永先生、この点はいかがでしょう。

○吉永専門委員 事実が示すとおり、42検体中40検体で不検出だったというのが事実なので、中江先生、石原先生が御指摘のように、例えば平均値を出してもそれが不正確であるということに関しては、私も全く同意いたします。

ですが、ここにも書きましたように、要するにパーソナルケア・プロダクト関係が主な暴露源となるような化学物質に関して言うと、食べ物から入ってくるものと、そういうルートで入ってくるものが大体どんな感じなのだろうというようなつかみぐらいはちょっと欲しいかなというのがありまして、だとすると、このデータを使わざるを得なくなってしまうのでというのが私の立場です。

ただ、42検体中40検体から不検出であるという事実ですが、つまりこの手の商品がこの世に出回ったとして、それを人々がランダムに使うとすれば、ある種で結局、平均値的なところに落ち着くだろうと考えるのは多分そこそこ妥当だろうと考えますので、不正確

だというのは何となくわかるのですけれども、残してはどうだろうかという気がします。

○能美座長 六鹿先生、どうぞ。

○六鹿専門委員 こういった検出下限値の半分を見積もるという方法も実はありまして、このケースに関してはBBP自体が環境の空気とか水にも入っているんで、その製造過程で検出下限以下だけれども、ほぼ入っているのではないかと仮定したときの見積もりですね。ただ、実際に数値を見てみますと、8ページの26行目に平均値が $1.64 \mu\text{g/mL}$ とありますが、検出下限値が一番下で $0.0005 \mu\text{g/mL}$ で、この50%を足しても平均値にほとんど影響しないです。ですから、不正確と言うほど不正確でもないのかなと思います。

○能美座長 その50%の値を入れても入れなくても、その平均値の値自体にはそんなに変化がないのではないかということですね。

○六鹿専門委員 そうです。

○能美座長 どうぞ。

○那須専門委員 2検体だけ検出されたので、その2検体の数値を入れたほうが良いと思います。調査会では結局最大濃度を使って推測しているので平均値を出すのは別にいいとは思いますが、どういう値が出たのかという2つの値を生データを出したほうが親切のような気がします。実際にこういうふうには定量下限の半分で平均値を計算するという方法はやっていることはやっているのですけれども、余りにも検出された数が少ないので、これは計算したら、かなり平均値は低くなっていくのではないのでしょうか。だって2つしか検出されていないのですから、あとはみんな $0.00025 \mu\text{g/mL}$ とか何かになるのですか。そうすると、すごく影響が大きいと思います。それよりも生データのほうが意味がありますし、調査会の提案としては最大濃度を用いて計算しているわけですから、多分これがmaximumのリスク、危険な数値になっていくのではないかと思います。

○能美座長 今、六鹿先生、那須先生から御意見をいただいたわけですが、これを踏まえまして、石原先生から何か追加で、どういうふうな形でまとめていくかということで、いかがでしょうか。

○石原専門委員 50%を使用するという部分は、大気とかそういうところで使用されていると思いますので一般的な暴露だと思います。でも、ここでの化粧品というのは、それも香水というのが一般的かどうか。一般にそういうのも入れるのでしょうか。私としては一

般に使用されている化粧品というものでしたなら、クリームとかそういうものでしたら理解はできるのですが、香水という余り一般的でないものも、大気とかそういうもので 50% という見積もりをしているような方法を適用するかどうかということ。

先ほど 50% とよく使われて、香水の場合も妥当ではないかというお話があったのですが、こういう香水の場合はその点について、どのように解釈したらいいのかを教えてくださいと思います。

○六鹿専門委員 妥当かどうかというのは著者の考え方であるので、私がいいか悪いか判断はできないのですが、先ほど那須先生が言われたように、消費者全体の平均値と考えるのであれば、42 検体の平均をとるべきだし、最大値として見積もるのであれば、この 2 検体の数字をもって、あとの摂取量の計算をすべきだと思います。その検出下限値の半分を見越して平均値をとるかどうかという前に、そちらのほうを議論したほうがよろしいかだと思います。

○能美座長 どうぞ。

○小野専門委員 これは単なる確認ですが、市販化粧品 102 検体を調査して、香水 42 分の 2 から検出されたということで、残りの 60 検体は不検出だったのですか。香水は特殊だという話もありましたが、残りの 60 検体は何なのかわからないけれども、そちらのほうで普通に使うようなパーソナルケア製品だったりしないですか。もしそうであれば、その部分も書いたほうが良いような気がしました。

○能美座長 事務局、いかがですか。

○今井課長補佐 原著は文献集⑤の 1,138 ページからの文献ですが、香水以外は Nail polish が 21 検体で、髪の毛の製品、Hair product が 31 検体、Deodorant が 8 検体です。文章ですと 1,140 ページの上から 2 番目のパラグラフの Cosmetics Sampling のところにありまして、表は 1,142 ページの TABLE 1 にあります。

○能美座長 どうぞ。

○吉永専門委員 ここは余りみっちり考えても結論が出ない話だと思います。結局何が大事かという、まず平均値は、彼らがこういう平均値を報告しているということ自体は問題が多分ないと思います。ただ、結局、最終的にこの評価書(案)の中では、最終的に暴露量とかの推定のところでは、この PCP 関係は一切使っていないわけですので、余り別にここでこだわらなくてもいいのではないかと考えます。

つまり大事なことは、ここに赤裸々に書く前に、大体その PCP からこれくらい入ってき得るということを我々が多少頭の中に持って、それとこの全体の算出されている摂取量の一日推定値の平均値とか最大値を比べて、どれくらい寄与し得るかなというこの見積もりをするための題材としてあればいいのであって、それを現実に使っているわけではないので、いかがでしょうかという感じです。

○能美座長 その点はいかがですか。小林先生、何か。

○小林専門委員 香水という嗜好性の高いものを考えると、多分固定したものしか使わないだろうと思うので、平均化するというのは何となくなじまないと感じてはいます。高いものときにどうだったということであれば、それは各論として推定値なのだという事は理解できます。

○能美座長 この評価書の案文としては平均値と、その不検出の 50%を含めた形の平均値と、最大値で両方記載はされているというところですね。一日当たりの暴露量は平均値をもとにして算出しているということですか。8 ページの 29~30 行目あたりに 90 パーセントイル値 $0.036 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というのは平均値をもとにして算出した値ということですか。

○今井課長補佐 1,143 ページの中ほどに Daily human exposure という式がありまして、この計算式を使って算出しているということは書かれているのですが、この式に書かれている C、濃度を何の値を使ったのかというのが、この論文には出てこないと思いますので、何の濃度を使って暴露量を計算したのかはわかりません。

○能美座長 この原著論文の 1,143 ページの Model 1 で highly exposed subgroup と書いてありますね。users の 90 パーセントイルですか。それから $0.036 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という値を出していて、highly exposed subgroup だから平均とは違うものなのではないかという気がします。

○今井課長補佐 恐らくこの users の 90 パーセントイルというのは TABLE 3 の一番下の行で、90 パーセントイルが perfume のところで $3/1.5$ と書いてありますが、1 日 3 回、1 回に 1.5 mL を使用しているという、この数値を用いて、この highly exposed subgroup の暴露量を推定したと言っているのではないかと思います。

○能美座長 その香水の中にどれくらい BBP が入っているかは書いていないということで、確かめようもないようなところですかね。

○吉永専門委員 TABLE 2 とかやれば、多分出せると思いますけれども。

○能美座長 私の目から見ていますと、平均値と最大値の両方が記載されていますし、吉永先生のお考えでもパーソナルケア製品としてデータの記載は残しておいたほうがということだと、この文章ではどうかなという気もしますけれども、その点はいかがですか。

○佐藤委員 吉永先生がおっしゃるように、暴露経路の中でどの程度の重みを持っているのかを示すのは大事だと思います。多分そういう意味では平均的なと言っているのかどうかはわからないけれども、通常の場合はほとんど無視し得るものだけれども、時に高い値があるというのが少なくとも韓国のデータであるわけですから、その辺のところを少し書いておけばいいのだらうと思います。その高い値の場合にどれくらいの暴露量になるのかはわかりませんが、もし平均を使って出しているのだとすると、そのほぼ 40 倍くらいにはなるのだらうと思います。そのあたりで簡単に書いておけば、いいのではないですか。

○能美座長 数値はある程度省いてということですか。

○佐藤委員 余り細かく書かなくても、最終結果くらいを書けばいいのかもしれないと思います。

○能美座長 その案文については座長預かりという形にさせていただいて、事務局と相談して、佐藤先生にも入っていただいて、文章を考えるという形にさせていただきたいと思います。よろしいですか。

○佐藤委員 ただ、もう一つ、先ほど小野先生から疑問が呈された 102 検体で 42 というのだから、暴露の経路としては重要でないなら、残りの 60 についてどうなのだという事は書いておかないとまずいですね。

○小野専門委員 何が検査されて、そこにはなかったという、その Nail polish、日本語で何がいいのかわからないですが、あと 3 種類くらいあったので、それらについては検出されなかったという情報も情報としてあったほうがいいのではないかと。

○能美座長 これは残りでは検出されていないわけですね。102 検体中、検出されたのは 2 検体ということですね。

○小林専門委員 今、市販化粧品という一言で書かれているのですが、必ずしも一般的な化粧品全てを解析したデータではないと思うので、弧つきか何かで中身について記載されてはどうか。

○能美座長 この市販化粧品の 102 検体の中身として、香水とか Nail polish とか Hair product とか Deodorant というようなものを書いておくということですね。わかりました。

○佐藤委員 肌に直接塗るものは入っていないですね。

○小野専門委員 いわゆるクリームみたいなものは入っていないです。

○能美座長 では、事務局、それを含めた形で文章を考えください。

資料の 10～11 ページにかけて、一日の推定暴露量が 10 ページに記載されている表Ⅳ-5 は平均値をとっているのに対して、吉永先生からいただいた机上配布資料に書いてある表のほうは最大見積もりというものが記載されているということで、吉永先生、もう一度このコメントを解説していただければと思います。

○吉永専門委員 少し整理をしたいのですが、今おっしゃったみたいに表Ⅳ-5 はいろいろな媒体中の平均的なものから推定した値で、もともと評価書(案)の中に表Ⅳ-6 が、これは参考データとして挙げてあったのですが、これは要するに CERI か何かのデータで、これは最大値を使用して最大摂取量を見積もろうとしている表なわけです。

私が最初にコメントをしたのは、もし最大値を見積もるのであれば、この CERI のデータは不適切なので、報告されている暴露媒体中の最大値を使ったような推定をされてはどうでしょうかというコメントをもともとしたところから始まっています、一つには平均的な摂取量がどれくらいかという情報はもちろん重要なのですが、最大どこまで大きくなり得るのかというのは多分絶対にもっと必要だと思うので、何らかの方法で見積もるのがいいだろうと。本当は一番いいのは多分ちゃんと分布が書けて、その 95 パーセンタイル値がどれくらいだと言えるのが一番いいのですが、残念ながら、そういうデータが今はないので、仕方ないから確率的にはあり得ないけれども、最大値を全て使った場合にどこまで伸び得るかというのを出すことは必要であろうと考えますので、それで多分この机上配布資料を御用意いただいたのだらうと思います。

○能美座長 この CERI のつくった表Ⅳ-6 は 12 ページの上に吉永先生からのコメントという形で、これは空気、飲料水、魚類からの摂取だけを考慮しているので、魚以外の食物、ハウスダストの値が入っていないということですね。ですから、これでは最大にはならないではないかということですが、おっしゃるとおりだと思います。

○吉永専門委員 ほかに方法がないのであれば、こういうのも仕方がないのですけれども、ちゃんと方法があるので、わざわざ CERI のデータを表にしてまで載せることはないのではないかということです。

○能美座長 最大の見積もりが机上配布資料の 2 ページの案 1 というもので、この場合ですと、これと資料 4 の 10 ページにあります表 IV-5 は、こちらはいわゆる平均値を使っているわけですね。そうしますと一番右端の体重 1 kg 当たり一日推定摂取量を比較すると、最大の見積もりですと 3.25 になっていますけれども、資料 4 の平均でいくと 0.11 ということで、30 倍くらい違うということかなと思います。

案 2 は、食事のとり方が違うのですか。事務局のほうで案 1 と案 2 の違いを説明していただければと思います。

○松本評価専門官 案 1 と案 2 について御説明します。まず、案 1 に関しても、案 2 に関しても病院食の調査結果から来ているというのは一緒なのです。資料 4 の 3 ページの下から食事調査が記載してありまして、病院給食と家庭内の食事の 2 つの報告を載せておりますが、そのうちの病院のほうです。この病院に関しては 3 つの病院で調査を実施しております、それぞれの病院で連続 1 週間、1 日 3 食なので各病院 21 食を分析しています。合計で 63 食になるのですが、その 63 食それぞれを分析して、一番高い検出濃度が 1 食に対して 27.1 ng/g だった。それが案 1 になります。

一方で案 2 に関しては、この報告での病院ごとの一日平均摂取量ですね。1 回の食事ではなくて 3 食ですので一日平均摂取量というものを出してありまして、それぞれの 3 つの病院を比較した中で一番高かった一日平均摂取量を採用したのが案 2 になります。

○能美座長 ありがとうございます。

これは吉永先生、石原先生、案の 1 と 2 を比較されて案 1 を支持という記載がありますが、吉永先生、この 2 つのモデルを比べられてコメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 とにかく、はかられた中で一番高いのを使ったらどうかというのが、ほかの例えば飲料水などもそういうふうになっているので、そうしたほうが整合性がとれるのではないかと考えました。

○能美座長 石原先生、この点はいかがですか。

○石原専門委員 同じ考えですけれども、もう一つは DBP の評価をしたときに案 1 の方法

で計算をしたということでしたので、それに準じたほうが比較ができるかなと思いました。

○能美座長 それでは、案1を最大見積もりとしてとるときには採用していくということで、評価書のほうとしてはどういう記載に、その併記といいますか、最大で見積もるところのような値で、平均でいくところであるという形がいいのか。それとも最大を記載しておけば、それで問題ないということなのか。その点についてはいかがでしょうか。

吉永先生、何かお考えはございますか。

○吉永専門委員 これは本当に皆さんの御意見次第だと思いますが、案1で求められたものは本当に多分、確率的に言ったら、全部ほぼあり得ないような最大値であることは確実ですので、それにどういうコメントをつけるのか、あるいは表を載せるのかに関しては皆様の御意見次第ではないかと考えます。

○能美座長 ありがとうございます。

石原先生、何かございますか。

○石原専門委員 同じ考えです。

○能美座長 事務局のほうとしては、これまでの記載の仕方として、そういう最大と平均の両方を記載するという形はあったわけですか。それとも、こういう場合に記載するのは最大の見積もりに基づいた暴露の値を記載したものなのか。

○今井課長補佐 フタル酸ジブチルのときも DEHP のときも、この調査会でこのように試算していただいたことはございませんので、今回初めて調査会で試算していただくことになります。それまでは公表されている文献から暴露量のデータをとっておりました。

○能美座長 ほかの先生方、お考えはいかがですか。小野先生、何か。

○小野専門委員 最大値と平均値と両方を書いておくわけにはいかないですか。

○能美座長 私もそれが一番単純かなとは思いますが。特に15ページの「3. ヒトに対する暴露状況のまとめ」があって、そこで代謝物から、測定値から推定した値というのと、こういうところから暴露されているから、これだけ暴露されているのではないかという推定値が書いてあります。

資料4の15ページの10行目「BBP 一日摂取量は $0.11 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日」、これは今の表IV-5、平均値から出している一日当たりの暴露量ですけれども、それはBBP代謝物である

MBzP の尿中濃度から推定した一日摂取量 $0.07\sim 0.27\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、こちらは尿中代謝物から推定した値ですけれども、桁は比較的一致しているので、そういう意味では平均値も書いておいていいのかなと思います。それと吉永先生がおっしゃるように、最大でこういうこともあるということで、その値は記載しておいたほうがいいのではないかと思います。

今日は審議しないわけですが、疫学のデータ、実際に暴露されているヒトのデータも今後出てきますので、そういうものともあわせて考えるようなときに、今、吉永先生はこういう暴露されている可能性は非常に低いのだということをおっしゃったのですが、低いけれども、そういう人もいるというようなデータもあるのではないかと思いますので、私は両方記載しておいたらどうかと思うところです。よろしいでしょうか。

では、事務局のほうで両案。最大暴露の場合には案1を採用したような形でまとめてください。よろしくお願いします。

あとは先生方からのコメントあるいは事務局からの問いはないわけですが、全体を通じて、もう一度この暴露量の推定のところについて御意見等があれば、どうぞ。

○那須専門委員 暴露の推定はほとんどが2000～2001年代の推定で、最近のデータはハウスタストのデータで、2002～2010年にかけてフタル酸エステル類は規制が入っていますので、大分変わってきているのではないかと思います。これを見ていて、そろそろ新しいデータが欲しいなと感じたのですけれども、その辺は何か食品安全委員会のほう、あるいは厚生労働省のほうで何かお考えいただいているのでしょうか。

○能美座長 事務局のほうで何か考えはありますか。

○今井課長補佐 今回は事務局のほうで公表されている文献を探して、見つかった文献をまとめさせていただいております。

○能美座長 どうぞ。

○吉永専門委員 那須先生がおっしゃったのは多分そのとおりでと思いますけれども、日本のデータを見ると大体わかると思いますが、比較的最近とっている尿の濃度から見ると、確かに濃度が低下傾向にあるように見えて、恐らくそういうのを反映しているのかなという感じはします。

ただ、採取している対象者がそれぞれいろいろなバラエティがあるので、一概には言えないのですけれども、確かに暴露は減っているのだろうなという感じはいたしますから、どこかにそういう記載もしておいたほうがいいのかもしれないと思います。

○能美座長 尿中代謝物の分析などですと、Suzuki 論文を含め、比較的最近の論文は随分

出ているように思います。

それでは、今日の議論を踏まえて、事務局のほうで修正の文章を作成して、座長と専門委員、佐藤先生、三森先生と相談の上、文章を作成していってもらいたいと思います。

本日の議題としては、今日は暴露までですので、議題「(2)その他」について、事務局のほうで何かありますでしょうか。

○佐藤委員 ちょっと教えていただきたいのですけれども、資料2の58ページの15行目に「着床した胚の完全な吸収はみられなかった」と書いてありますが、これの意味するところをどなたか教えていただけますか。ほかにも、もう一カ所くらい同様の表現があったのですけれども。

○能美座長 いかがですか。

○曾根専門委員 私の理解ではうまく説明できるかどうか、その着床の胎盤の跡はあったけれども、胚の残存の形がどの程度で吸収が見られたと書いているのか、この文章からはわからないのですが、通常はそういう意味だと思いますが、小野先生、どうでしょうか。

○小野専門委員 原文を当たらないと正確に言えないのですけれども、胚がだめになった時期によって、着床して初期のころにだめになると完全に吸収されてしまいます。それが後期で影響が出た場合には少し残っています。吸収されないで残っていたという状態を英語でどう書いてあったかはわかりませんが、それを日本語にしたら、こうなったのかなと。

○佐藤委員 胚の死亡した時期が遅かったと。

○小野専門委員 そういうことです。

○佐藤委員 それはわかるのですけれども、完全な吸収と書かれると。この場合、胚の死亡した時期が遅かったというのは意味があるということですか。

○小野専門委員 この試験は要するに妊娠の0～20、妊娠期間丸々投与していますので、その中でどの時期に影響が出たかというのが、このことから妊娠の後期だということが一応わかると。多分 Ema 先生たちはもっと期間を限定した試験をその後に行っていますね。最初の試験で目星をつけて、きっと妊娠後期に影響があるだろうということで遅い時期に投与する試験を行っているという形になっていると思います。

○佐藤委員 どうもありがとうございました。

○能美座長 ほかに何かございますでしょうか。事務局のほうで今の英文は出てきますか。

○佐藤委員 この場では何ですので、もし胚の吸収が悪かったというか、遅かったということを書くことがここで大事なのであれば、もうちょっとわかりやすく書いていただいたほうが良いと思うし、そうでなければ単に胚の損失が低かったというような、それだけでよろしいのではないですか。

○小野専門委員 後で確認をしてコメントします。

○今井課長補佐 今、御指摘いただいた 58 ページの 15 行目ですけれども、12～15 行目にかけて下線を引かせていただいています。表中にデータを載せておりますので、ここは削除させていただいてよろしいでしょうか。

○佐藤委員 小野先生とよく相談してください。

○小野専門委員 それに関しても確認します。

○能美座長 では、小野先生と調整の上、調整してください。よろしくお願いします。

ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、その他について、事務局より何かあれば、お願いします。

○今井課長補佐 次回の会合の日程につきましては、後日御連絡させていただきます。

○能美座長 ありがとうございます。

以上で第 32 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。