

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第38回会合議事録

1. 日時 平成27年7月23日（木） 14:00～16:14
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) フタル酸ジイソノニル（DINP）の食品健康影響評価について
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
能美座長、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、六鹿専門委員、横井専門委員、  
吉永専門委員
  - (専門参考人)  
井口専門参考人
  - (食品安全委員会)  
佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員
  - (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、森技術参与
5. 配布資料
  - 資料1-1 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル
  - 資料1-2 実験動物等における影響
  - 資料2 ヒトに対するばく露量の推定
  - 資料3 ヒトにおける影響
  - 資料4 食品健康影響評価（案）
  - 参考資料1 DINP毒性試験一覧表（亜急性毒性試験）
  - 参考資料2 DINP毒性試験一覧表（慢性毒性/発がん性試験）
  - 参考資料3 DINP毒性試験一覧表（生殖発生毒性試験）

## 6. 議事内容

○能美座長 それでは、ただいまから第38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、暑い中、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名のうち、11名に御出席をいただいております。

松永専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

また、専門参考人として井口先生に御出席をいただいております。

また、食品安全委員会から4名の委員の方々に御出席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、フタル酸ジイソノニルにかかわる食品健康影響評価とその他となっております。

議事に入ります前に、事務局から食品安全委員会の委員の改選について報告があると聞いておりますので、事務局より報告をお願いいたします。

○今井課長補佐 7月1日に食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

このたび食品安全委員会委員長に就任いたしました、佐藤委員長でございます。

○佐藤委員長 佐藤でございます。

7月1日に2期目の再任ということを機に、委員長もお引き受けすることになりました。これまでも増してどうぞ先生方よろしくお願いたします。

○今井課長補佐 続きまして、委員長代理に再任となりました山添委員長代理でございます。

○山添委員 引き続きよろしくお願申し上げます。

○今井課長補佐 続きまして、引き続き委員を務めております熊谷委員でございます。

○熊谷委員 熊谷でございます。よろしくお願いたします。

○今井課長補佐 続きまして、新たに委員に就任いたしました吉田委員でございます。

○吉田委員 7月から新任としてまいりました吉田緑です。専門は毒性学でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○今井課長補佐　また、本日は欠席でございますが、堀口委員が新たに就任し、石井委員と村田委員が再任となりました。

以上でございます。

○能美座長　次に、事務局から配付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8点ございます。

資料1－1 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル

資料1－2 実験動物等における影響

資料2 ヒトに対するばく露量の推定

資料3 ヒトにおける影響

資料4 食品健康影響評価案

参考資料1 DINP毒性試験一覧（亜急性毒性試験）

参考資料2 DINP毒性試験一覧（慢性毒性/発がん性試験）

参考資料3 DINP毒性試験一覧（生殖発生毒性試験）

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長　皆さんよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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（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　既に提出していただいている確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。皆様よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事（1）フタル酸ジイソノニルに係る食品健康影響評価についてに入ります。

本日は一番最後の食品健康影響評価まで議論していきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いたします。

前回の会合では、「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」のうち、「2．実験動物等における影響」について中心に御議論いただきました。

最初、資料1－1の修正点と資料1－2の「2．実験動物等における影響」の概要を事務局から説明してください。お願いします。

○内山係長 それでは、説明をさせていただきます。

お手元の資料1-1を御覧ください。フタル酸ジイソノニルの評価書（案）です。

こちらの資料につきましては大きな修正は特にございませぬ。

軽微な修正でございますが、9ページ16行目、財務省貿易統計についてリファレンスの書き方等につきまして、横井専門委員より御意見をいただきましたので、修正をしております。

続きまして、資料1-2を御覧ください。1ページの3～12行目を新たに追記しております。内容としましては、まず3～10行目に本専門調査会として知り得た知見、参考資料1から参考資料3にございますが、これらの知見のうち本評価書に載せるべきと考える試験を選定した基準について新たに明記いたしました。

内容としては、6行目でございますが、信頼性が確認でき、かつ比較的低い用量のDINP投与において影響が認められた試験及びDINPの毒性プロファイルを検討するために必要な試験を選定した旨を記載しております。

さらに、11行目からでございますが、表Ⅲ-1から表Ⅲ-14、生殖発生毒性試験までの表でございますが、こちらの表につきましては原著又は海外評価機関のリスク評価書に記載されている所見を取りまとめたものである旨を記載しております。これは、本専門調査会としての見解は、表Ⅲ-14まで記載していない旨を示すために記載いたしました。

急性毒性試験でございますが、小野先生並びに中江先生から一部言葉の修正をいただいております他は、大きな修正を加えておりませぬ。

5ページ、亜急性毒性試験でございますが、①4週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、小野先生から19行目に軽微な修正をいただいておりますが、それ以外、特に修正を加えておりませぬ。また、5行目の中江先生のコメントにつきましては、前回調査会の資料のまま、再度記載をしております。

6ページ、②13週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましては新たに小野先生よりコメントを頂いております。コメントの内容としましては7ページでございますが、事務局よりの2ポツで記載された情報については、表の脚注に記載してはどうでしょうかというコメントを頂いております。

事務局よりの2ポツというのは、このコメントの上にございまして、中江先生のそもそも質問の6ページの15行目、下線部◎について4,000ppm以下でも所見があるがという質問を頂きまして、事務局から1,500ppm投与群において子宮壁肥厚が10匹中1匹でみられておりますが、EU-RAR（2003）にはこれについて解釈等の記載はございませぬと回答している箇所になります。この回答につきまして、小野先生より脚注に加えたかどうかという御意見をいただいておりますので、9ページの1～2行目に表の脚注という形で新たに追記しております。

続きまして③の13週間亜急性毒性試験でございますが、こちらの試験につきましては後

ほどのTDI設定に当たり重要な試験としている試験でございます。

この試験につきまして、中江先生、小野先生から御意見をいただいております、一部修正を加えております。具体的に申し上げますと10ページでございますが、3,000ppmの雄の所見において、損傷を変性という言葉に修正しております。ほか11ページ、表の脚注でございますが、修正前の番号で言いますと4)、5)、6) について、小野先生より削除という御意見を頂きましたので修正いたしました。

12ページ、④13週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましては文言の修正をしております。具体的に申し上げますと、13ページの表中、胃の所見でございますが、無腺胃と記載したところを前胃と修正いたしました。

15ページ、⑤13週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましては前回調査会の議論を踏まえ、前回調査会ではNOAEL 77 mg/kg 体重/日が得られている試験で、評価書案に載せない理由について、御議論をいただきましたので、新たにこの試験について追記しております。

なお、この試験につきまして、15ページ9行目、10行目でございますが、EUの評価書によりますと組織学的な所見は原著に記載されていないとされています。

これを踏まえまして、事務局から2点ほど質問をさせていただいております。質問の内容につきまして17ページの後半部分に記載しておりますが、詳細は18ページになります。この試験はEUの評価書ではNo histological data are providedとありますので、まとめの表Ⅲ-17、TDI設定に当たり重要な試験案に現在入れておりません。それについて御検討をお願いしますと質問をさせていただいたところ、中江先生、曾根先生より、載せなくてもいいというコメントをいただいております。また、もしTDI設定に当たり重要な試験とする場合、尿中ケトン体が最低用量でみられておりますが、この所見についての解釈を質問させていただいたところ、中江先生、曾根先生、小野先生よりそれぞれ毒性ではないと解釈してもよいというコメントをいただいております。

18ページ、⑥2週間亜急性毒性試験でございますが、こちらにつきましては曾根先生、小野先生よりコメントをいただいております。コメントの内容につきましては21ページでございますが、まず曾根先生から、以前の表では表の体裁がほかの毒性試験の体裁と合っていないので、合わせたほうがわかりやすいという御意見をいただきましたので、19ページでございますが、見え消しになっている表からほかの毒性試験と並びが合うように、投与量ごとに所見を記載し直しました。

また、21ページでございますが、小野先生より体重と摂餌量の変化についてno dose-effect and not statistically significantと原著に記載されておりますので、脚注にその旨を記載したほうがよいというコメントをいただきました。それを受けまして21ページ2行目、3行目に表の脚注を新たに追記しております。

21ページ、⑦非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験でございますが、マーモセット、イヌの試験それぞれにつきまして少々評価書の表現を修正しておりますが、大きな修正は特に

加えておりません。

以上が亜急性毒性試験の修正点でございます。

25ページ、(3) 慢性毒性/発がん性試験でございます。

① 2年間慢性毒性/発がん性試験でございますが、小野先生より一部表記を追加するように御意見をいただいておりますので、26ページ2行目にPCoA活性増加等の結果からという文言を追記しております。

あわせまして表Ⅲ-8でございますが、33ページに脚注5を追加しております。以上が①の試験の変更点でございます。

34ページ、② 2年間慢性毒性/発がん性試験でございますが、こちらの試験につきましてはEFSAがTDIの設定根拠としている試験でございます。

主な修正点といたしましては、小野先生から御意見をいただいております、34ページ14行目、15行目でございますが、対照群を含むすべての群において、電子顕微鏡で肝ペルオキシソーム増殖が観察されなかったと新たに追記しております。この文章につきましては38ページ12行目、13行目の表Ⅲ-9の注3)の記載を本文に移すという趣旨で修正を加えております。ほか、文言の修正を若干加えております。

以上が②の試験の修正点でございます。

続きまして③ 2年間慢性毒性/発がん性試験でございますが、こちらにつきましては小野先生より1点コメントをいただいております。39ページの一番下に小野先生のコメントを記載させていただいておりますが、事務局よりの2ポツで記載されている内容を脚注に記載してはどうだという御意見をいただいておりますので、表の脚注を新たに47ページの脚注7を追記しております。

以上が③の試験の変更点でございます。

48ページ、(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響の試験でございます。

① Waterman (2000) の一世代繁殖毒性試験については、大きな修正は加えておりません。

50ページ、② 2世代繁殖毒性試験でございますが、こちらが今回、TDI設定に当たり重要な試験としている試験でございますが、こちらの試験につきましては特に大きな修正は加えておりません。

53ページ③ 出生前発生毒性試験、Hellwigの試験でございますが、こちらにつきましては55ページの表Ⅲ-13でございますが、前回調査会の資料では小野先生よりコメントをいただいております、40mg/kg体重/日の所見で認められたものにつきまして、著者ら及びEUにおいて影響としていないので削除してよいのではないかというコメントをいただきましたが、前回の議論を踏まえまして所見は表に残し、脚注にその旨を記載するという結論でしたので、55ページ3行目に2)を新たに設けまして、一腹当たり着床痕数減少につきましては著者ら、EU、NTPいずれも影響とはしていないという文章を新たに追記しております。

56ページ、④ 発生毒性試験の修正点でございますが、こちらにつきましては一部文言の修正を加えているだけで、大きな修正は加えておりません。

58ページ、(5) 遺伝毒性でございますが、遺伝毒性につきましては修正を加えておりません。いずれも遺伝毒性は認められておりません。

62ページ、(6) 実験動物等における影響のまとめでございますが、まず2～5行目に新たに文章を追加しております。内容としましては前回調査会では3種のDINPの毒性学的影響の比較という項目を設けておりましたが、前回議論を踏まえまして3種のDINPの比較の検討につきましては(6)の冒頭に記載するという結論になりましたので、記載を移しております。

内容としましては4行目でございますが、DINPの1、2、3は動物体内において毒性学的影響に大きな差異がなく、3種を区別せずに評価することが適当と判断したとしております。

12～15行目でございますが、こちらの記述につきましては前回調査会の議論を受けまして、評価書中に載っている試験から表Ⅲ-17に選ばれたTDI設定に当たり重要な試験として選ばれた選定基準について、今回新たに明記しております。

内容としましては、得られた知見のうち多くの試験に共通して認められた毒性影響が示されており、試験結果の信頼性が確認され、かつ、最も低い用量で影響が認められた試験を、TDI設定に当たり重要な試験としてこれらの試験を表Ⅲ-17に示したとしております。

これにつきまして中江先生からコメントをいただいておりますが、もともと先生に御確認いただいた案では62ページ12行目、13行目の「得られた知見のうち、多くの試験に共通してみとめられた毒性影響が示されており」という文章がないものでの御意見でございますが、12行目、13行目がないままだと不明瞭である気がします。読者に納得してもらえよう、もう少し明確に記載するほうがよいというコメントをいただきましたので、その意見を受けまして12行目、13行目を追記した旨を事務局の回答とさせていただきます。

表Ⅲ-17につきましては、それぞれの試験の種類ごとに1試験を重要な試験として選定してありまして、調査会としてのNOAEL、LOAELの判断、また、設定根拠とした毒性所見を記載しております。

これら所見につきまして先生方から御意見をいただいております。意見につきましては65ページに記載しておりますが、まず事務局からの質問ですが、表Ⅲ-17の毒性所見の欄に記載した所見は、全て毒性所見としてよろしいかと御確認させていただいたところ、田中先生より生殖発生毒性試験において観察された一腹当たりの産児数増加につきましては、対照群の値が偶発的に低値であったため、さらに1世代繁殖毒性試験のlitter sizeと比較して正常範囲内と考えるという御意見をいただいております。この件に対しまして曾根先生から、同意する旨をいただいております。

お二人の先生の御意見を受けまして、事務局より新たに1つ質問をさせていただきます。生殖・発生毒性試験(waterman et al. 2000)で認められたF1児動物の体重低値につきましては、1世代繁殖毒性試験など、ほかの試験においても児動物の体重低値が認められることを踏まえ、DINP投与による影響と判断してもよろしいでしょうかという質問をさせていただきますので、後ほど御議論いただけたらと考えております。

さらに、中江先生からコメントをいただいております。亜急性毒性試験において観察された腎臓相対重量（雌雄）増加、また、雄の腎臓絶対重量増加につきましては、雄は絶対・相対重量がこの用量で増加しているだけでなく、その上の用量で組織学的変化があるので毒性。さらに雌は毒性ととれないという御意見をいただいておりますので、62ページでございますが、腎臓相対重量増加のところにつきましては雌の記載を削除させていただきます。

65ページの中江先生のコメントに戻りますと、亜急性毒性試験において観察された肝細胞肥大（雌雄）が認められておりますが、それについて毒性かどうか微妙というコメントをいただいておりますので、それを受けまして63ページ、亜急性毒性試験の所見に肝細胞肥大の所見を、中江先生のコメントを踏まえまして事務局で削除させていただきます。

また、慢性毒性/発がん性試験において観察されました尿中カリウム、グルコースの増加につきましても、中江先生から毒性かどうか微妙というコメントをいただいておりますので、63ページの慢性毒性/発がん性試験の表中の尿中カリウムグルコースの増加を、中江先生の御意見を踏まえまして事務局で修正をさせていただきました。

また、慢性毒性/発がん性試験で認められた腎臓相対重量増加につきまして、絶対重量に差がなく組織学的変化もないのに毒性ととれないという御意見をいただいております。

これにつきましては66ページ、事務局よりでございますが、Lingtonらの原著によりますと、肝臓及び腎臓の絶対重量は同様の傾向を示したと原著に記載されております。ただ、データは示されておられません。また、EUの評価書によりますと0.3%以上の投与群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対重量は有意に増加したと記載がございます。

続きまして、慢性毒性/発がん性試験で観察されました脾臓の絶対及び相対重量、これは雄でございますが、その増加につきましては白血病の影響なので毒性ととれないという御意見をいただいております。

66ページ、生殖発生毒性試験において観察されたF0動物の腎臓絶対重量の増加につきましては、相対重量に差がなく組織学的変化もないので毒性ととれないという御意見をいただいております。

その御意見を受けまして63ページの生殖発生毒性試験、一番下の行でございますが、記述を削除させていただきました。

66ページ、まとめの本文でございますが、本文のつくりとしましては表の考察を66ページ、67ページに記載しております。

まず亜急性毒性試験についての考察でございますが、2行目、13週間混餌試験において、EUの評価書によりますと152 mg/kg体重/日以上投与群でトリグリセリドの低下傾向及び小葉周辺部の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少がみられましたが、本専門調査会としましては毒性学的な意味は不明確であると考え、これらの所見はヒトのリスク評価には重要でない判断し、この試験のNOAELを152～333 mg/kg 体重/日と判断したとしております。

発がん性については8行目からでございますが、雌雄のラットに単核細胞白血病（MNCL）及び雄ラットに腎臓腫瘍が認められましたが、MNCLがF344ラット系統特異的な影響であること、また、腎臓腫瘍の発生につきましては有意差がなく、さらに $\alpha$ 2uグロブリン蓄積による腎臓腫瘍は雄ラットに特異的な影響であることが報告されておりますので、本専門調査会としまして、これら腫瘍性病変はヒトのリスク評価には重要でないと判断したとさせていただきます。

14行目から慢性毒性試験の考察でございますが、F344ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験において、152 mg/kg体重/日以上との投与群の雄で体重低値、血清中AST、ALT及びALPの増加、肝海綿状変性並びに雌で生存率の低下並びに雌雄で腎臓相対重量の増加、肝臓相対重量の増加及び肝病変が認められた一方、対照群を含む全群において電顕で肝ペルオキシソームの増殖が観察されなかったことから、認められた所見はペルオキシソーム増殖に関連しないと考え、NOAELを15 mg/kg体重/日と判断したとさせていただきます。

67ページ、生殖発生毒性試験の考察でございますが、親動物の生殖能への影響は認められなかった。児動物につきましては雌雄の児動物の体重低値が認められ、当該試験のLOAELを143～285 mg/kg体重/日と判断しました。また、児動物の体重低値につきましては、発生毒性試験（Masutomiら（2003））においてNOAEL 30.7～66.2 mg/kg 体重/日が得られております。

9行目からの遺伝毒性につきましては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断したとさせていただきます。

68ページからの別添でございますが、こちらにつきましては前回調査会の議論を受けまして、本調査会として入手し得た文献のほか、EUの評価書、NTPの評価書、CPSCの評価書から引用した文献もリスト化してつけるようにという御意見をいただきましたので、68ページから74ページにかけて文献のリストを新たに追記しております。

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。

ただいま資料1-1と資料1-2について説明がありまして、特に資料1-2の毒性についてはかなり詳細な説明があったと思います。

資料1-2は分厚い内容ですけれども、1ページ目にこの評価書の中でたくさん文献があるわけですが、その中から選んだ評価書に記載した文献がどういうものかという、その基準が記載してあります。その後、急性毒性、亜急性毒性、発がん性試験、慢性毒性試験、発生毒性試験というように並んでおりまして、表III-14、遺伝毒性の1つ前までだと思うのですけれども、表III-14というのは56ページ、57ページですが、そこまでは基本的には海外の評価機関などの評価の内容を事務局でまとめて記載した。必ずしもこの調査会の意見というわけではなくて、このような形で記載されていますということはある意味、淡々と記載しましたということです。

その後の遺伝毒性を挟んで62ページ（6）実験動物等における影響のまとめというものがございしますが、ここからがある意味ではこの調査会の意見となりますので、ここについての文章はこれでいいかどうか。本当にこれを毒性としてとるべきかどうか。ここについては調査会で今日議論していただければと思うところです。

特に今、事務局からも紹介があったわけですがけれども、資料1-2の62ページ、表III-17には亜急性毒性、慢性毒性/発がん性そして生殖発生毒性試験、それぞれについてTDI設定に重要ではないかと思われるベストペーパーといたしますか、一番重要ではないかと思われる試験が記載されておりまして、特に事務局として議論していただきたい点としては、1つは生殖発生毒性、田中先生、曾根先生に特に御議論いただきたいと思うのですが、この子供のF1の体重の低値をDINPの投与による毒性としてもいいものかどうかという点。もう一つは発がん、慢性毒性のところの中江先生からコメントをいただいておりますが、肝臓に対する影響というのはあるということですが、腎臓のほうをどう考えたらいいか。そこについて特に御議論いただければと思うところです。

一番最初に事務局から指摘がありました生殖・発生毒性、資料1-2の65ページ、事務局よりと書いてあって四角く枠で囲んであるわけですが、ここを全て毒性影響と考えてもよいでしょうかという質問が来ているわけですが、田中先生、曾根先生、もしできましたら解説とコメントをしていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○田中専門委員 F1の体重低値に関しましては、実際の文献の数値を見ても、これは影響と考えていいと思います。

その根拠なのですが、この試験は結構この前にlitter sizeが偶発的に低用量群などで多いというものがあつたのですが、それについては偶発的だろうということで、それに関連して動物の体重低値もlitter sizeによって小さくなるということは確かに言われているのですが、今回のF1の生後体重の低値を見ますと、顕著になってくるのは生後4日目以降の体重が有意に変化してきているというものがあつまして、これに関して言いますと、この試験もそうですけれども、生殖発生毒性試験、特に繁殖毒性試験においては、litter sizeの影響を除くために生後4日選抜というものを行ってまして、この試験でも行っているのですが、生後4日に原則として雄4匹、雌4匹の8匹に選抜しています。そういう意味でlitter sizeの影響が体重に及ぼすというのが除かれているような状況になって以降に明らかに体重が落ちていきますので、これについては影響と判断していいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

曾根先生、もしありましたら。

○曾根専門委員 同様ですが、用量依存性とPND4以上ずっとPND21までの経過観察でも、どのポイントでも用量依存的に体重の低下が認められるという点で毒性と考えていい

と思います。

○能美座長 そうしますと、この試験はLOAELはあってNOAELはとれないと考えてよいわけですね。わかりました。

ほかの先生方、この点よろしいでしょうか。

では、もう一つの事務局から問われたポイント、これは腎臓の毒性ですね。中江先生、この点の解説といいますか、どこが問題なのか指摘していただいて、コメントしていただければと思います。

○中江専門委員 幾つか事務局から挙げられていて、そのうち解決していないのは腎臓の相対重量のみが上がっていると、もともとは書いてあったわけですが。少なくともこの試験に関しては腎臓の組織学的変化も記載されていないので、通常のルールに則れば毒性ととれませんかとお答えしたところ、原著及びEUのRARは66ページの四角の中の事務局より書いてあるように、著者らは絶対重量も同様の傾向を示していると書いているとのことでした。確かに書いていますが、そこに書いてあるようにデータは見せていない。一方で、EU-RARは絶対重量も有意に増加したと書いてあるのだけれども、何をもってそう言っているのかは書いていない。それは推測になるけれども、恐らくLingtonらがこう書いているから書いているのだろう。そういうことなのであります。

あとでTDI判断のところちょっとややこしくなりますけれども、少なくともこの試験そのものにおいては、確かにそう書いてあるけれども、わからないので、わからないことをもって余りきっちり書かないほうがいい。そもそもそういうことでこの表はそうなっていたと理解していましたので、それに基づけば、食品安全委員会での通常のルールに則れば相対重量しか差がなくて、かつ、組織学的所見もないということであれば、それは毒性ととらないということになっているので、たとえ原著にこう書いてあっても、それが明確でない以上はそのルールに則ればいいのではないですかというのが私の意見です。

○能美座長 これは慢性毒性/発がん性、Lingtonの試験ですか。

○中江専門委員 Lingtonのです。

○能美座長 肝臓のほうは毒性と言っていいわけですか。

○中江専門委員 肝臓は、ほかに所見があるのです。例えば36ページからの表にあるように、壊死があったり海綿状変性があったりしている。再生性結節もできたりしていますというような組織所見があるのです。腎臓はそれが書いていない。尿中腎上皮細胞がありま

すというものがありますけれども、実質の変化には書いていない。そもそも雄の腎臓の場合は例の  $\alpha$  2uの問題があるので、明確なものがないと何とも言えないということです。

○能美座長 那須先生、この点で何かコメントはございますでしょうか。

○那須専門委員 済みません、私は今回忙しくてよく資料に目を通すことができなかつたのですけれども、どうなのでしょう。今、中江先生がおっしゃったこれは論文はどれでしょうか。

○能美座長 Lingtonです。

○今井課長補佐 文献集③の87ページにLingtonの試験の原著があります。腎臓の絶対重量が書いてあるところは、上の数字で88ページの右側のカラムのOrgan Weightsという中ほどなのですが、上から6行目のセミコロンの後にabsolute liver and kidney weights demonstrated a similar trend (data not shown) というのが書かれています。EUのリスクアセスメントレポートのほうは文献集②の676ページを御覧ください。Table 4.26ですけれども、絶対重量はkidneyのところ、上から2番目なのですが、コントロールの雄雌、0.3%投与群の雄雌、0.6%の雄雌と数値がございまして、0.3%投与群と0.6%投与群に有意差があるというように書かれております。

○那須専門委員 一応、腎臓重量は有意に増加しているということですね。それだとやはり影響があると思えるのです。ただ、腎臓というのは組織学的に見ないとなかなか難しいと思うのですが、かなりの変化ですね。パーセントにするとコントロールに比べて。だから一応、重量の上では影響ありと見えると思うのです。

○能美座長 小野先生いかがですか。

○小野専門委員 EUのレポートの数字がありますので、これで有意。個体値があるわけではないですけれども、検定はしてあると思いますので、両方有意ですのだからいいのではないかと考えます。

○能美座長 中江先生。

○中江専門委員 それでいいです。

○能美座長 ほかの先生、何かよろしいですか。

では、事務局、腎臓についても毒性があるという形で、現在の文章のままでいいわけですか。

吉田先生、いかがですか。

○吉田委員 そのところは先生方のお考えでよろしいのではないかと思います。

○能美座長 全般的に。

○吉田委員 別の表Ⅲ-17の今の一般毒性にかかわるところでよろしいのですか。

○能美座長 いいです。では、今の腎臓については毒性としているということで、ほかの点についてどうぞ。

○吉田委員 1点、先生方に御確認いただきたいのですが、63ページで先ほど肝細胞肥大を事務局修正で削除されていますけれども、これは泣き別れになっていて、62ページの下を表も一緒に試験と理解しているのですが、ALTとか上がっているのですけれども、それはいかがなんでしょうか。

○能美座長 肝毒性ですか。これは肝臓については毒性だということ。

○吉田委員 肝肥大を63ページで削除されたというのは。

○能美座長 肝肥大を削除したのは、上のほうの亜急性毒性で肝肥大を削除して、真ん中の慢性毒性発がん性試験については肝肥大というのは。

○吉田委員 済みません、説明が悪くて、肝肥大を削除されたのは亜急性毒性試験です。この試験においてもALT等が軽度だけれども、上がっているとしますと、これを削除した何か理由づけが要るのではないかと思ったので、今、先生方のお考えをと思いました。

○能美座長 中江先生、この点いかがですか。

○中江専門委員 これはALTとかALPの増加についてはそのままなので、しかも重量も明確に変わっているので、そのまま残すというか、毒性としてそのままとっています。けれども、肝細胞肥大については9ページに書いてあるのですが、肝細胞肥大がいろいろなメカニズムで起こり得るので、この物質の場合peroxisome proliferationがあり得ることを考えると、BASFの試験ではそれ自体について述べてはいませんが、そういうこともあるので、

明確にどういうメカニズムでこの肥大が起こっているのかわからない。というか、それを追及することができないので、だから私のコメントは微妙だと。判断のしようがないですねということで、それを受けて事務局が微妙なら外そうということでお外しになったのです。それがなくても結果が変わらないので、議論できないものを載せるよりは、それでもいいかなということで同意したというか、そうですかと申し上げたということです。

○吉田委員 コメントを述べさせていただいてよろしいのであれば、これはそれ以上の細かいところがわからないので、私は残しておいたほうが、よいと私は思うのですが、先生方の御意見をお伺いしたいと思います。

以上です。

○能美座長 ほかの毒性の先生方、小野先生いかがですか。

○小野専門委員 中江先生の言うとおりに、この物質の場合ペルオキシソーム増殖の可能性があるのですけれども、それが証明されていないものに関しては、グレーは切るというよりもグレーは残しておいたほうがよいと思います。ということで、これは記載しておいてよろしいのではないかと。

○中江専門委員 今の流れで残すのは構いませんけれども、表Ⅲ-17は単純にそれぞれの試験個々の話をしているのですが、(6)、62ページからはTDI設定に向けての考察のところなので、残すなら残すで今の議論を反映して、このBASFの試験では書いていませんけれども、peroxisome proliferationの影響である可能性があるとか、考えられるとか、そういう脚注をつけておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○能美座長 那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 ここは評価に直接かかわるところですね。ですから私はグレーなものは削除して、はっきりしているものだけ載せて、だからこういうように評価しているんだと見せたほうが、私は個人的にはいいような気がします。PPARの増殖について触れていないものを、そういう可能性があるからって追記するのは余りよくないのではないかと思います。

○能美座長 この点ちょっと意見が皆さん分かれて困ったなところなのですが、事務局としてあれですか。これまでここに記載するものについてはある程度明確なものについて記載するのか、それともどちらかというところでもグレーゾーンでも書いておいたほうがよからうというような方針、考え方は何かありますか。

○関野評価第一課長 少し紛らわしくなってしまうかもしれませんが、段階を追って申し上げますと、まず資料1-2の前半はそれぞれのレポートないし文献の記載をまず忠実に書くということなので、最初に10ページに出てくるのですが、10ページのところは記載どおりなので左は左で残すということに、ここはむしろこだわりのところがあると思います。

今、中心的に見ていただいている62、63ページのところは、まさにこの調査会としての御判断ですので、原則毒性であることが否定できないものは載せるという考え方が成り立ちますし、また、この場での議論で限定的にしようということであれば、ここは柔軟にケース・バイ・ケースかなという気がいたします。

さらに、この後、御議論いただく食品健康影響評価で主立ったポイントとなる所見ということでの捉え方に関しては、より確実なところの代表例をむしろ絞って書いていただくというつくりで考えていただければいいのではないかと考えています。

○今井課長補佐 EUの評価書から評価書案を記載しているのですけれども、文献集②の671ページの上から4つ目のパラグラフで、Moreoverで始まるパラグラフの5行目の頭から肝細胞肥大のことが書かれておりまして、1万ppmで20匹中10匹、3万ppmで20匹中17匹という記載がございます。御判断の御参考になるかどうかわかりませんが、ここに記載がございます。有意差があるかどうかについては記載がございません。

○能美座長 中江先生いかがですか。素人から見ると随分たくさん出ているなという気もするのですが。

○中江専門委員 ですから出ているのはそのとおりで、先ほど課長がおっしゃったようにそれぞれを言っているところはそのまま書いている。EUが言おうがBASFが言おうがそれはそれでよろしいのですが、63ページは、これも課長が先ほどおっしゃったように、それらを受けて調査会としてどうしようというための表なので、はっきり言えばルールがないのです。ですから先ほどの議論そのまま、たとえば肝細胞肥大だけに限って言えば、この毒性学的意義がどうであるかというのは微妙だという、もともと私が微妙だと言ったのは御同意いただけているようなので、これは座長の御判断で、こういう場合でも今回は載せるというのか、あるいは小野先生がおっしゃったように、これは考察のための表だからグレーなものは載せないとお決めになるのか。別にルールはないのでお決めになればいいと思いますが、先ほどの自分のコメントの繰り返しになりますけれども、グレーであるよというのがみんなわかっていますよということがわかるようにはしておいたほうがいいでしょうというのが私の追加のコメントです。載せてはおくけれどもグレーだと思っていますよという、ここは考察なので、脚注にするのかどうなのかはともかくとして、そうしておけばいかがですかと。それは私の意見ですから、あとは座長の御判断でお決めにな

ればよろしいかと思えます。

○能美座長　この亜急性毒性試験で肝細胞が肥大したということと、あとのLingtonらの慢性毒性などで肝毒性が出ているということ、これは関係しているものなのですか。要するにこの物質というのは亜急性毒性試験であっても、慢性毒性試験であっても肝臓に毒性を出すんだと。つまりいろいろな症状としてあってということなのか、そうであるならば記載しておいても、その他幾つかの肝臓に対する毒性所見の1つとしてこういうものもありましたということで記載してもと思うのですが、単発的にメカニズム的には全く別なものですよということであれば、あえてここに書かなくても、この試験にだけたまたま見られたものだということであれば記載しなくても思うのですが、メカニズム的にはどう考えればいいものなのですか。肝細胞が肥大したということと、慢性毒性試験などではいろいろな生化学的な、あるいは病理的な変化が起きていますけれども、そういうものと関連しているものなのでしょうか。

○中江専門委員　私が言っているのかどうかあれですが、肝細胞肥大に関しては、先ほど来、私も含めて皆さんおっしゃっているように、わかりません。この試験ではやっていないけれども、ほかの試験でperoxisome proliferationを確認しているのだから、それをベースにしてこの試験でも肝細胞が肥大した可能性は否定できない。けれども、この試験ではperoxisome proliferationの有無を見ていないので、これがそうであるのかどうなるのか、この試験だけでは判断できない。ただし、何度も申し上げますけれども、表Ⅲ-17というのはそれぞれの試験というか、選んだ試験については述べているのだけれども、それはそれぞれを見た上での総合的な評価の一助として出しているのだから、BASFの言うことをそのままここで肯定する必要はない。ただし、それが人にわかるようには書いておかないといけないので、載せないならいいのです。グレーだから切りますという御判断ならそれでいい。ただ、載せるなら書いてあるけれども、これはグレーだと我々は判断したよということをお知らせしておくべきでしょうということをお知らせしたのです。

Lingtonでいろいろ肝臓の評価が出ているのは、前回までの議論でperoxisome proliferationと恐らく関係のない変化でしょうということになったのです。BASFの肝細胞肥大については、peroxisome proliferationであれば関係がないし、そうでなければ関係があるかもしれない。だからそこは何度も最初に申し上げましたように微妙は微妙なのです。

○吉田委員　表Ⅲ-17というのはNOAEL、LOAELを決めるエンドポイントを記載した表ということですね。これを拝見する限り、先ほど能美先生がおっしゃったそのままでも強い毒性ではないけれども、肝臓及び腎臓についても何らかの影響があるようにエンドポイントであるLOAELでは見えるということであれば、普通はそれ以上のことはこの試験ではわか

らないので、肝臓への影響があるとおっしゃった能美先生の御見識はそのままではないかと私も思います。

肥大というのは適応の場合もございますけれども、ある一定のボトルネックを越してしまいますと、毒性としての変化も出てくるというのが国際的判断ではないかと現在思っています。ですから私は能美先生の御解説はすごく納得がいて拝聴しておりました。

○能美座長 私はいろいろ議論を伺っていますと、亜急性毒性についても肝臓の絶対重量、相対重量の増加というものがありますし、慢性毒性ではさらに肝毒性というのは随分詳細に見られているので、亜急性の肝細胞肥大がグレーというのであれば、前の9ページには書いてありますので、ここには記載しなくてもというようにかえて思ったのです。ですから、考察のところとしてはこの化合物については肝臓、腎臓に対する毒性が見られてということが記載していますので、さらに詳細に見るのであれば、もとに戻って評価書の前のほうを見ていただければ、そこにはいろいろなことが。

○曾根専門委員 少し整理させていただきたいのですけれども、肝毒性があるというのは多分、皆さん中江先生も一致していて、先ほどの事務局からの671ページのカラムの後半のところにも恐らくperoxisome proliferatorの影響だろうということは書かれているのですが、微妙だというのは毒性があるというのは皆さん一致けれども、肝肥大がperoxisome proliferatorによるものかどうかというところの判断で記載するかしないかという議論であるということではないのですか。

○能美座長 必ずしもperoxisome proliferatorであるかどうかということに限らないと思うのですけれども、1つはあれですね。

○曾根専門委員 もしそうならば、そこは記載しないということなのですね。

○能美座長 そうですね。ですから私もお話を伺っていて必ずしも病理の専門家ではないのですけれども、これは記載しなくてもいいのではないかと思うのです。というのは、1つは詳細なことについては前のほうで記載してありますし、ここで記載するには統計的な有意差ですとか、メカニズムとしてperoxisome proliferationの結果であるのかないのかということについても判断がつかないということであれば、必ずしもここに記載する必要はないのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○小野専門委員 どちらでもいいと言ってはいけないけれども、もしここに記載しないということであれば、これは前のほうには記載してあるわけですから、何でそこは毒性としてとらなかったのかというのを考察に記載すべきだろう。

○能美座長 例えば脚注みたいなところにそういうことを書くとか。

○小野専門委員 それを脚注に書くのか、本文中に書くのかというのは考えたほうがいいと思うのですが、この試験のEUで評価したエンドポイントというのは、前のほうのTableに載っているわけです。それが後ろのほうのTableに来たらいきなり全部ばっさり、全部ではないですが、ないということは、それはこの調査会でそこは落としたというところは見られるけれども、何で落としたのか書いていなければ不親切だと思います。もしも載せないということであれば、本文中、考察でこういう可能性があると考えて毒性としなかったということを記載すべきだと思います。

○中江専門委員 先ほどから何度も同じことになってしまうのですが、表Ⅲ-17というのは62ページの11～16行目に書いてある内容を反映して考察をするための表だと認識しているので、であれば、それまでの個々の試験について羅列的に述べているのとは性格が違うわけなので、だからこれはTDI設定のために毒性と捉えたものだけを載せるという方針で事務局が作られたのだと。だから微妙だと言ったのを全部とられたんだと私は理解しているので、それはそれでいいのだけれども、今のような議論が出てくるということは読む人もわからなくなるだろうし、せっかく62ページの11～16行目のことを書いているのなら、そこに表Ⅲ-17の性格もそうだと明記しておけば、前の個々の試験の表とこちらが必ずしも全く一緒でなくても、その意味はわかる。要は、はっきり明確に毒性であると判断したもののみを載せた。それは何も表Ⅲ-17だけではなしに、そもそも62ページの11～16行に、この項はこういうことを言っていますよと書いているので、そこで表Ⅲ-17の16行目に書いてあるわけだから、そういうものですよと書いておけばたとえ違ってもおかしくはない。それが無いから前で書いてあって、こちらで書いていなければ困るではないかという議論になるわけです。というのが1つの提案です。

もう一つは、肥大そのものについて、私は別に書いても書かなくてもどちらでもいい。書こうが書くまいがかわらないので、肝臓の毒性については既にほかのissueが載っていますから、そこまで微妙だとは言っていないので、それで判断は変わらないわけです。これがあるがなかろうが。あろうがなかろうが構わないもので、かつ、これがよくわからないものである。しかも総合的に判断してBASFの試験ではないけれども、ほかの試験ではひよっとしたらhuman-relevantな毒性でないかもしれない。だから、毒性ではないというよりも、human-relevantな毒性であるかないかという意味になります。話を戻しますが、だからhuman-relevantな毒性であるかわからない、そういう意味で微妙だと私はもともと言ったのであり、今ここでグレーだという言葉が出ているのはそういう意味だと思うのです。ただ、小野先生がおっしゃった、そういう見方も当然あろうと思いますから、載せる場合は私のコメント、省く場合は小野先生のコメントにあったように、何で残したか、何で省

いたかを微妙なものについては書いておいたほうが親切です。それは、本文であろうが脚注だろうが構わないと思います。

○能美座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 今のお話を踏まえて少し思いましたのは、62ページの13～15行目にかけての何らかの書きぶりの工夫ということをもって、削除する場合の表の意味合いと、逆に残した場合の表の意味合い、どちらも表現可能だと思います。したがって、できますれば載せるか落とすかだけ御判断いただければ、あとは書きぶりについてはまた作文して見ていただくという方法がとれるかと思っています。

○能美座長 皆さんお聞きするとグレーなのでどちらでもというお話だったのですけれども、座長一任というとても非常に責任が重いのですが、私はどちらかという省いてもいいのではないかと思うのです。あとは書き方については事務局と相談させていただいて、どのようにまとめるかというようにさせていただきたいと思います。ちょっとこの問題はそれほど、こう言ったらあれですけれども、TDI設定に直接かかわってくるものではないので、もう少し議論を先へ進めさせていただいて、またもう少し時間が最後のほうで余ったら、また戻って議論をさせていただきたいと思います。

資料1-2で大分細かいところで議論が出ていましたけれども、ほかにはよろしいですか。

○中江専門委員 Fundamentalな問題ではないのですけれども、それでもいいですか。

資料1-2の1ページについてですが、11～12行目、表Ⅲ-1から表Ⅲ-14までとなっています。ということは、表Ⅲ-15、16が省かれるので遺伝毒性が省かれてしまいます。16までではないのですか。というのは遺伝毒性の解釈も67ページの9～12行目で解釈しているので、別に1ページのほうは表Ⅲ-16まででいいのではないのでしょうかというのが1つです。

もう一つ、21ページ、小野先生のコメントのところで、体重、摂餌量の変化はno dose-effect and not statistically significantであるということで、それを踏まえて2～3行目に脚注があるわけです。その3行目に投与による影響ではないと書いてありますけれども、これはno dose-effectを訳されたのですか。

○今井課長補佐 はい。

○中江専門委員 no dose-effectなので、投与に関する変化ではないと言っているのはなしに、用量相関性がないと言っているのだと思います。ですので、そのように。

○能美座長 ありがとうございます。では、そこについては事務局のほうで修正をお願いします。

○今井課長補佐 1ページの11行目、12行目なのですが、表Ⅲ-16までに修正いたしまして、12行目の所見というのは、表Ⅲ-1から表Ⅲ-14までは所見が書かれているのですが、表Ⅲ-15、16は結果ですので所見及び結果というように修正したいと思います。

○能美座長 それでは、先へ進ませていただきまして、今度は資料2の「Ⅳ. ヒトに対するばく露量の推定」について事務局から説明をお願いします。

○内山係長 それでは、資料2に基づいて説明をさせていただきます。

資料2の構成としましては、まず「1. 環境媒体からのばく露」という項目につきましては1～8ページに記載をしております。

「2. バイオモニタリングデータ」につきましては、8～10ページに記載をしております。

ばく露に関するまとめにつきましては、11ページに記載をしております。

中身の説明をさせていただきます。1ページ「1. 環境媒体からのばく露」ということで（1）空気、①大気でございますが、環境庁が2000年の春に行った調査によりますと、20地点を調べたところ、20地点全てにおいて大気からDINPは検出されませんでした。

14行目、室内空気でございますが、Kanazawaら（2010）の報告によりますと、2006年10月から2007年1月にかけて実施された調査において、DINPは室内空気試料で12.8%が検出されまして、その検出濃度の範囲につきましては19行目でございますが、 $0.0649\sim 0.192\mu\text{g}/\text{m}^3$ でございました。

23行目（2）飲料水等でございますが、可塑剤工業会が1993年～1997年春季及び秋季に実施しました関東、関西での調査によりますと、水道水、河川水等において全ての地点においてDINPは検出されておりました。

29行目、ハウスダストでございますが、Kanazawaら（2010）の報告によりますと、2006年10月から2007年1月にかけて実施された調査において、33行目、ハウスダスト中のDINPはドア、額縁等の棚試料の全て、また、床試料の全てで検出されておりました。検出濃度の中央値は棚試料、床試料それぞれ116mg/kg、次のページに行きまして床試料につきましては126mg/kgでございました。

2ページ3行目から Kanazawaら（2010）の報告と同様の方法で算出された結果が2報報告されておまして、Ait Bamaiらの報告によりますとハウスダスト中のDINP濃度を測定した結果、7行目、ハウスダスト中のDINPは棚試料で98.3%、床試料の全てで検出されておりました。検出濃度の中央値につきましては、棚試料は92.3 mg/kg、床試料は95 mg/kgでございました。

12行目、Ait Bamaiら（2014b）の報告によりますと、14行目、ハウスダスト中のDINPは

棚試料の全て、床試料の全てで検出されております。検出濃度の中央値につきましては棚試料では203 mg/kg、床試料では139 mg/kgでございました。

20行目、(4) 食品でございます。25行目、各食品からのDINPの検出実態を調べた報告が2外海ら(2001)の報告でございますが、2000年～2001年にかけて購入された市販食品177件について分析した結果でございます。結果の詳細につきましては3ページ表IV-1に記載がございます。DINPが検出されたものを申し上げますと、フリーズドライ離乳食が3検体中1検体、乳幼児用おやつが5検体中の3検体、惣菜類が23検体中の1検体、レトルト離乳食が23検体中の2検体検出されております。

最も高濃度に検出されたものは、フリーズドライ離乳食でございまして、32行目、このフリーズドライ離乳食を1回の摂餌量及び対象月齢の乳児の標準体重に基づいて、1食当たりのDINP摂取量を $2.80 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と推定しております。

4ページ、食事調査でございますが、外海ら(2002)、Tsumuraら(2003)が実施しました新潟、愛知、大阪での3病院における陰膳の調査を実施しております。この調査につきましては連続一週間の病院給食21食(計63検体)を分析した結果でございます。この63検体を分析した結果、3検体DINPが検出されておまして、その濃度につきましては10行目、7～24 ng/gが検出されております。

この結果に基づきまして13行目、3病院全体での一日平均摂取量を $4.7 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と推定しております。

16行目からでございますが、お弁当及びファストフードでのDINPの検出実態を調べた報告でございます。こちらにつきましては弁当に10検体中1検体検出されております。ファストフードからは検出されておりません。

5ページ(5) 玩具、おもちゃについてですが、4行目、乳幼児に特異的なばく露形態の1つにフタル酸エステル類を含有するおもちゃのマウジングによる経口ばく露が指摘されております。5行目から阿部ら(2012)の報告でございますが、2009年に市販されておりますPVC玩具中の可塑剤使用実態を調査した報告によりますと、ポリ塩化ビニル製玩具101検体について調査したところ、DINPは指定玩具及びその部分46検体から検出されておりませんが、指定外玩具及びその部品55検体からは14検体検出されております。

12行目からは厚生労働省の報告でございますが、日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果及び可塑剤としてDINPを含有するポリ塩化ビニル製試験片を用いた成人による唾液中溶出試験結果の報告でございます。こちらの結果に基づきまして乳幼児のマウジングによる推定ばく露量を試算した結果、おもちゃからのDINPばく露量の50%タイル値は $13.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、最大ばく露は $74.2 \mu\text{g}/\text{kg}$ と推定されております。

20行目でございますが、国内では指定おもちゃにつきましては2010年以前よりDINPを原材料として用いたポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂を原料として用いることは禁止されております。さらに2010年以降につきましては、規制対象とする材料がポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂に限定せず、可塑化された材料からなる部分に拡大されてお

ます。

5ページ26行目、(6)ばく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す。まず平均的な見積もりを6ページに記載しております。平均的な見積もりを試算するため、まず、空気につきましては、大気から検出されておられませんので、検出下限値の半分の値を用いて試算をしております。飲料水につきましても検出されておられませんので、検出下限値の半分の値で試算をしております。食事につきましては病院給食の陰膳のデータから、3病院全体での一日平均摂取量 $4.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ という数字を使っております。ハウスダストにつきましては、最も高い中央値 $203 \text{mg}/\text{kg}$ の値を用いております。

以上の結果から試算された日本人のDINP推定一日摂取量(平均的な見積もり)を、 $0.37 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定しております。

22～24行目の記述につきまして六鹿先生から、④について、わざわざ記載する必要はないというコメントをいただいております。

7ページ、8行目から②DINPの推定一日摂取量(最大見積もり)についての試算を記載しております。最大見積もりを用いた数字といたしましては、空気では検出された濃度のうち、最も高い数字を用いました。飲料水につきましては検出されておられませんので、検出下限値の値を用いて試算をしております。食事につきましては陰膳のデータのうち、最もDINP濃度が高い数字を用いております。ハウスダストにつきましても、報告された文献値のうち最も高い数値を使っております。

以上の値を用いて試算した結果、日本人のDINP一日推定摂取量最大見積もりは $15.19 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と試算されました。

8ページ、バイオモニタリングデータにつきましては、こちらの項目は尿中の代謝物濃度からDINPの推定一日摂取量を試算しております、(1)は試算する方法を記載いたしました。

(2)につきましては、日本人の推定一日摂取量を報告している文献を紹介しております。牧野ら(2007)、牧野ら(2008)、Suzukiら(2010)の3報ございますが、いずれも代謝物であるMINPを測定しています。検出率が低いため、原著論文ではDINPの推定一日摂取量は試算しておりません。

原著論文に、検出下限値相当の数字や最大値の値が一部出ているものもありますので、表IV-5に調査会として試算できるものについて中央値、最小値、最大値のDINPの推定一日摂取量を試算した結果を示しました。

最後に11ページのまとめでございますが、日本人の推定一日摂取量(平均的な見積もり)は $0.37 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。また、DINP代謝物であるMINPの尿中濃度から換算したDINPの推定一日摂取量(中央値)は $0.60 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満であった。さらに空気等の媒体中のDINP分析値からのDINPの一日摂取量の推定値は、バイオマーカーである尿中MINP濃度からのDINP一日摂取量の推定値の範囲内であった。また、表IV-5を御覧いただくと、Suzukiらの論文で最大値が非常に高いデータがございますので、DINP推定一日摂取量の最大値の

中には高い数値もあったと付記しております。

最後に、現時点で入手し得た文献から、日本人においてDINPの平均的な摂取は傾向ばく露が主であることが推測されたと結んでおります。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

これにつきましては吉永先生、御専門というか先生の論文も引用されているかと思えますけれども、何かコメントをいただければと思います。

○吉永専門委員 今、少しだけ追加をさせていただきたいと思うのですが、全体的にこれで結構かとは思っております。とにかく分析値がかなり少ないといえますか、検出数が非常に少ないので不確かさがかなり大きくなってしまいますので、なかなか難しいなと思うのですが、ただ、これ以上のことはやりようがないかなと思いますし、不確かだからといって何もやらないわけにもいかないと思いますので、こんなやり方が妥当な線かなと考えております。

細かいところだけ少しだけ言わせていただきますと、先ほどの6ページのところ、六鹿専門委員からのコメントで22行目の④の部分削除してはどうかという御意見ではあるのですが、ハウスダストは全部ちゃんと検出されていて、もちろんおっしゃる意味は代表性があるかどうかともわからないし、摂取量もある非常にデフォルト値の怪しい値を使っているからという意味で不確かさが大きいとお考えなのだと思いますが、それは確かにそうだとすると、ほとんど検出されていないものから推定するという不確かさと質が違う気がして、それで多分その質が違うところを事務局としてはこういう文章であらわしていたのかなというように想像しますので、これはこれでもう少し書き方を変えればいいのかもかもしれませんが、残しておいたほうがいいのではないかという気がするのですが、いかがでしょうか。

○六鹿専門委員 私が気になったのが、ハウスダストに関してものすごく検出量に幅が広過ぎるので、そういう意味でその不確かさというか、これを摂取量の計算に使うという、個々の中では空気、飲料、食事についてはと書いてあるのですが、それだったらハウスダストも同じように幅がすごく広くて摂取量は推定の値という感覚で使っているので、そういうものだったら全部にかなり大きい不確かさがあるということなので、わざわざそれを書かなくてもいいのではないかという意見で削除してはどうかということなのです。

○吉永専門委員 あとはもう少し先のほうにいきますと、表IV-3とか表IV-4なのですが、桁数が余りに意味ありげになってしまうので、整数部分だけで切ってしまうのかなと思うのです。

あとは、一番最後の部分の11ページの尿中から換算したDINPの推定一日摂取量の中央値が0.6未満であったという、この数字を選ばれている理由というものがよくわからなくて、表IV-5を見ると0.4未満と言っているのもあるし、0.03だと言っているものもありますね。だからその中で0.6未満をあえて選ばれているというのがよくわからなかったのです。普通にだから0.03～45までの間みたいな書き方ではいけなかったのかなと考えるのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

事務局のほう、吉永先生の後の方の質問はいかがですか。

○今井課長補佐 表IV-5ですが、式に入れて試算しました結果、一番右側のDINPの推定一日摂取量のところなのですが、平均値の欄が0.03、中央値の欄が0.60未満と0.43未満とございますので、幅記載に修正いたします。ただ、そのときに11ページの5行目ですが、DINPの推定一日摂取量（中央値）と書きましたので、ここを中央値に限定せずにもう少し広げるのか、あるいは中央値に限定するのであれば0.60未満という値と0.43未満という値の2つがありますので、これを幅記載にすればよろしいか、どちらかの方法で修正したいと思えます。

○吉永専門委員 特に摂取量を中央値としてあらわさなければいけないということが何かあるのでしょうか。なければ別に0.4未満も0.6未満も大して違わないと言えば大して違わないので、だとしたら低いほうをあえてとるのかなという気がするのですが。あるいは別に中央値にこだわらないのだったら0.03という平均値があるので、平均値は0.03と見積もられるという表現でもいいのではないかと気がするのです。

○今井課長補佐 承知いたしました。

○能美座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 この測定されている物質は、単一物をはかった値として計算されているのですか。というのは、もとの化合物はmixtureですね。今回のものについては、それで何を測ってこれをDINPとしているというのは、どこかで基準というものはあるのですか。それとも測定者によって違っているのか、その辺のところは六鹿先生、どうなのですか。

○六鹿専門委員 それぞれのものを詳しくは見ていないのですが、一般的にどうか、我々がやっている方法だと、1群全てを1つのピークとみなしてざっくりと定量してし

まう。総面積で定量してしまいますので、まとめてやっているという形になっています。

○山添委員 今回の表、ヒトのばく露のところを見ていくと、中には<sup>13</sup>Cの特定のアイソマーを標品として使って、多分メジャーなcomponentだと思うのですけれども、そのものの含量として定量しているみたいな、例えば牧野先生の報告などを見るとそういう形で測られているので、そうしたときに全体のばく露として比率で戻して測っているのか、それとも測ったものだけをばく露としているのか、その辺のところでも実はばく露の幅というのは存在してしまう可能性があるわけです。

先ほど六鹿先生が幅があるならとおっしゃった議論の背景も考えると、もともとどういう測り方をするかによってかなり幅がある可能性もあるのかなという気がしているのですが、その辺のところはこういうばく露の評価のときにどう扱ったらいいのかなと思うのです。

○六鹿専門委員 私の私見ではございますけれども、測定したときに対象物質だけが見えるわけではなくて、両脇に山として類似物質も見えるわけですので、標品として使った対象物質のみを定量することは恐らくあり得ないかと思えます。恐らくやっておられる方も考えて比率なり何なりの補正は行っているものと考えてはいるのですけれども、まだ具体的に見ていないので。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 2つ教えてほしいのですが、ややこしいほうを先に。

10ページの表IV-5なのですけれども、クレアチニン補正尿中MINP濃度というのはその上に本文に書いてあるものが引かれていて、8ページの式でDINPを出しているのだと思うのですが、まずよくわからないのは表の一番下のSuzuki et al. で10ページの3~6行目がその本文ですね。ここでMINPは7%の云々と書いてあって、幾何平均値0.024ng/mLとなっているのは、 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンにすると0.03という意味ですか。あるいは範囲が23.1 ng/mLになっているものを $\mu\text{g/g}$ クレアチニンに変換すると52.3になりますよというように読むのでしょうか。

○今井課長補佐 ここは原著にクレアチニン補正した数値が載っていましたので、原著論文から書きました。ここの本文と整合がとれていないのですけれども、本文中は実測値を書いています、表中は原著に書かれているクレアチニン補正值を書いております。

○中江専門委員 原著というのはSuzuki et al. 2010ですね。そういう意味です。私が言っているのは換算したらこうなりますよという意味ですね。そうではないのですか。原著

で換算しているということですね。

○今井課長補佐 原著で換算しています。

○中江専門委員 すごく混乱するので、本文に両方書いておくか何かしないと、本文と表でわざわざ単位が違うからわかるだろうと思われるのでしょうかけれども、どちらも原著に載っているのであれば、両方書いておかないと、表とこれを一致させておかないと、普通読む人は「あれ？」と思います。読む人に換算しろと言うのは酷な話なので、そこはちゃんと考えてくださいというのが1つ。

もう一つは、そもそも中央値とか最小値とか最大値とかが未満になっているのは、これは検出限界以下という意味ですね。それを換算して何の意味があるのですか。実際に測ったのは検出限界が例えば0.61で、それより未満でしたよというのはデータだからわかるけれども、それをDINPに換算して、かつそれを評価書の11ページに今の議論で書き方云々は置いておいて、今の表現だけで言えば中央値0.60未満でしたって、これは結局、計算は出ませんという意味なので、意味のある数字ではないわけです。これが0.6なのか0.1なのかゼロなのかわからない。ただ、これは検出限界以下ですから、実質的にはゼロとみなす、あるいはみなさざるを得ない、わからないのだからというはずなので、0.61を計算したら0.6になったからといって、でもこれはゼロと等価であるのだから、等価というかゼロかもしれぬ。わからない。検出限界以下だという表現以上のものは何もないので、これを0.6だと言われても、それはその数字だけが独り歩きしてしまいます。

それよりは先ほども少しお話が出たけれども、例えば妊婦というのに問題があるかもしれないが、Suzuki et al. では一応全部平均値も最大も数字が出ているので、そういう表記をしたほうがいいのではないか。もっと言えば表IV-5で何でSuzukiさんのだけは中央値とか最小値とかは斜め線になっているのですか。どうして検出限界をほかのみたいに、牧野さんたちのみたいに書かないのですか。

○吉永専門委員 うちの論文なので責任があるかなと思ってお答えしますと、まず尿中濃度で検出下限値というのは、各尿のクレアチニン濃度がまた違いますので、クレアチニン補正した検出下限値というのは定義できないことになるので、この本文では例えば5行目には0.024、何かありますよね。ごめんなさい、何かわからなくなったけれども、そういう表記にせざるを得ないというのがまず1つございます。

何で最小値がないかという、恐らく今のあれで最小値も定義ができなくなってしまうので、最小値としては上と同じように何とか未満となるはずなのですが、検出下限値が定義できないので、クレアチニン補正した検出下限値が定義できないので、これが書けなかったのだと思います。

○中江専門委員 ではなぜ牧野さんたちののは。本文に書いてあるからですか。原著に書いてあるから。

○吉永専門委員 ではないでしょうか。

○中江専門委員 では今の理屈なら原著はなぜできたのですか。今の理屈であれば、牧野さんたちの例えば周産期女性は中央値0.5未満となっていますけれども、それはこの表で言えばクレアチニン補正をした量になっているが、今の先生のおっしゃったものであれば、そもそもそれはできないはずなのに、なぜ載っているのですか。私は、その辺がわからないのです。もし今の話だとすると、牧野さんたちの論文の信頼性の問題にかかわってくるので。

○吉永専門委員 私も牧野さんたちの論文をきちんと読んでいないのでわからないのですが、もう一つのやり方としては、例えばここで言えば50人なら50人の人たち全員がまずMINPが検出できていないということと、50人のクレアチニン濃度の平均値で検出下限値を割って、代表的な検出下限、クレアチニン補正をした検出下限値を出すという方法もないではないと思いますので、もしかするとそういうことをやられているのかもしれない。見ていないのでわかりませんが。

○中江専門委員 では、その辺は事務局に見ていただいて、要はそれが正しい表記であるのかどうか。正しい表記であったとしても、今、吉永先生がおっしゃった理屈で一応正しいとみなされるあれであっても、こういう1つの表にまとめてしまったときに片方は載せて片方は載せていないのはどういう意味だということを説明しないと、読む人は何もわかりません。本文を読んでこの表を見たら、片方は出ているのにもう一方は出ていないではないか、何で？という話になるでしょう。だからそれは調べていただいて、適宜お直しください。

それはそれとして、そうであっても先ほどの私の1つ目の質問になりますけれども、たとえばそれがどうであれ、それをDINPのこの表IV-5の後半というか、右半分には換算する意味はどこにあるのですか。Suzuki et al. 2010は別として、そのほかの牧野さんたちのが2つあって、牧野ら（2007）の最大値及び牧野ら（2008）の周産期女性の最大値以外のものを計算する意義は何ですか。

○吉永専門委員 私が答えるのがどうかわかりませんが、意義はあると思います。少なくともSuzukiのものも0.03という平均値も、ほぼ同じ仮定を置いて計算した値になっていますので、要するに、先ほど中江先生がおっしゃったみたいに検出下限未満だったらわからないわけです。ですので、普通こういう場合は未満のところでのこのように分布しているの

だろうと仮定するというある種のお約束みたいなものがあるって、それで2分の1を入れるというある種の約束みたいなものがあるので、それに従って計算をしているだけなのです。例えば2分の1を入れるという意味は。

○中江専門委員 私が聞いているのは、2分の1未満にしているという意味ではないです。この表IV-5で、例えば、Suzuki et al. 2008の周産期女性の中央値が0.5未満になっていますね。これはそのもとが。

○吉永専門委員 先生がおっしゃっていたのは0.5未満というのは、データだからわかるけれども、それを換算する意味ですね。でも、それは例えば0.5  $\mu\text{g/g}$ クレアチニンの尿中濃度に相当する摂取量としては0.43になるということで、それよりも低い摂取量であるという意味だとすれば、それは意味がある数字だと思うのです。少なくともある種、摂取量としての上限が決められるわけです。

○中江専門委員 それはわかりました。ただ、先生御自身がおっしゃったように、それを11ページのまとめにそのまま推定一日摂取量は0.60未満であった。これはそのまま書いているというのかもしれないけれども、こう書くよりは数値の出ている、それがいいかどうかは別として、Suzuki et al. 2010が妊婦であるというのも問題なのかもしれないが、これは数値が出ているので参考数値として出すならこちらのほうがまだわかるのではないかな。要は平均値は0.03ですよ、最大は44.92ですよというほうは、これは出ている数字だから。

○吉永専門委員 確かに数字は出ているのですが、これも不確かさという意味ではほぼ等価だと思うのです。つまり牧野さんたちは例えば尿中濃度が0.6未満だったものに関しては、それ以上の仮定を置かずにただ単に0.6未満だったとおっしゃっていて、我々はそこを少し頑張ってNDのものは2分の1入っていると仮定して出した平均値がこうだと言っているだけです。ある種ほとんど同じぐらいの不確かさといいますか、入れていることの内容はほぼ同じだと思います。

だからもし仮に中央値を使うとして0.6未満とか0.43未満というだけでも、それは少なくともばく露評価の観点からは意味のない数字ではないと思います。

○能美座長 できれば今日、最後まで行きたいと思いますので、前に少し進めさせていただきたいと思います。

○小野専門委員 1点だけいいですか。この11ページのまとめで、8行目、推定一日摂取量の最大値の中には高い値もあったと書いてあるのですけれども、ここは値を書かないほうがいいのですか。

○能美座長 これは事務局に対する質問ですか。

○小野専門委員 事務局と担当の先生方と。何か文章として最大値の中には高い値もあったって、何だろうそのまとめはという感じもするのです。

○関野評価第一課長 書いて結構だと思います。というのは表を見れば自明ですし、どちらにしろわかる話だと思います。

○能美専門委員 先ほどの6ページのところですか、削除しなくても、不確かさがあるけれども、これはこういう仮定を置いてということで、何か一部分記載するような方向にしてはと思うのですが、脚注にするのか本文にするのか、その文言についてはまた専門の先生と相談してください。

○曾根専門委員 素朴な質問を済みません。例えば3ページとか4ページとか、検出率が低くてすごく高い値が出るというのは何か原因がわかっているのでしょうか。一般的にばく露量の検出というのはこういうものなのかどうか、DINPに限った特徴なのかどうか。

○六鹿専門委員 これは単純にこの製品をつくるときにDINPが入った手袋を使ったとか、DINPを使っている器具類、機械類といったものを使ったからだと思います。

○曾根専門委員 ということは、その食品に接している器具・容器包装の器具からではないということなののでしょうか。この高い値というのは。

○六鹿専門委員 容器ということですか。

○曾根専門委員 要は、これを容器としてDINPが使われた容器に関する評価ですけれども、その高い値というのは、DINPの入った手袋で接触したから、コンタミによる高い値。ということは容器由来のものではないと。

○六鹿専門委員 そこは限定できません。どこかの段階で、食品の製品としてなる段階で、どこかでそういったものが使われたのでたまたま高かったということだと思います。ほかのものは逆にそういったものは接触しなかったと考えられます。

○曾根専門委員 一方、ハウスダストは食品に比較するとハウスダストのほうが検出率が高いという理由は、発生源というのはどういうところにあるのでしょうか。

○六鹿専門委員 食品用途だと製品自体も気を使って使われますけれども、家庭用品だと使われている製品がたくさんまだ残っていますので、そういったものから空気中に舞って出てくるということで、検出率が高いということだと。

○佐藤委員長 今回の質問にもかかわる話かと思うのですが、フリーズドライの離乳食で結構高い値が出ています。これは多分、乾燥重量なのだろうと思うのですが、それにしても突然高い値が出ているというのが1点気になることと、もう一つ、これを食べた場合の摂取量が2ページが一番下で2.8  $\mu\text{g}/\text{kg}$ と書いてあって、それで計算はいいのですけれども、このあたり評価書の中でコメントしておかなくてもいいのかなという気もするのです。

○六鹿専門委員 この製品で高い理由というのは私もわかりません。

○能美座長 コメントするとすると。

○佐藤委員長 だから、例えば、検出率は、この場合だと3分の1ぐらいとかですね。それから、赤ん坊の場合ですと例えば何カ月ぐらしかわらないけれども、もしかすると同じものを食べ続けている可能性もあるわけです。その場合にこれがby chanceなのか、比較的高いばく露量になるのかもしれないとか、そうでないことを望んでいますけれども、何らかこれだけでも見たとしたら気になる人がいるのだろうなという気がして、わからないならわからないでしようがないと思うのですが、何か最後でもいいからコメントしたほうがいいように思うのです。

○能美座長 11ページのまとめのところなどに1行加えるとか。

○中江専門委員 6ページの平均的な見積りのところなのですけれども、空気についてで、大気はともかく室内空気のほうは12.8%の検出率があって、その数値については前のほうに書いてあるわけですが、検出されているものが1割強あったとしても、空気の場合は検出下限値の2分の1でよろしいのですか。その後の水については全然検出されなかったから、2分の1については先ほど吉永先生がそういうようにするものだとおっしゃったので、2分の1を使うのはわかりますが、空気にはたとえ室内空気の1割強であったとはいえ、実測値が出ているのに同じように検出限界値の2分の1を使ってもいいのはなぜですか。吉永先生でも事務局でもいいですが。そのようにするものだというならそれはそれであれなのですが、意味がわからなかったもので。

○吉永専門委員 私も今、初めて気がついたのですけれども、これは検出されているのに

中江先生がおっしゃるみたいなことをされているわけですか。

○今井課長補佐 はい。検出率が12.8%なので、平均的な見積もりを試算するときを使うデータとして、どの値がよろしいのかは御議論いただいて、その値を使うようにします。事務局案は、検出率が12.8%だったので、中央値を考えれば検出限界値の2分の1を仮に用いて試算していただろうと考えて、試算しています。

○吉永専門委員 そうか。これはこの論文の中であえて出していないわけですね。検出された分も含めて、例えば幾何平均値みたいなことを出していないので、見積もりようがないということなのですね。事務局では見積もりようがない。だから幾何平均値のかわりに中央値を使おうというお考えで、中央値はNDの中に入ってくるからという意味なのですね。だとすればそれも仕方がないかもしれないという感じがします。

○中江専門委員 どうもそれは素人的に見ると、素人の考えなので御無礼ですけども、納得し難いです。そもそも検出限界以下で正規分布するというのは、それ自体が推定であって何の根拠もないわけですから、それが水のように何も無い、全く検出されていないなら、そうかもしれないねという形で納得もできます。けれども、数値があるにもかかわらず、それは無視して、でもほかの検出限界以下のものは正規分布するからというようにして、実測されたものがupper sideの外れ値のように扱われる。それは無い数字とある数字の重みを考えれば正しい解だとはとても思えないのですが、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 おっしゃるとおりなのですけども、ただ、こういうデータしか与えられていなかったときに、どうやってそれを推定するかというのがやりようがないですね。

○中江専門委員 でも実測値があるのだから、その範囲でするのが。

○吉永専門委員 でも、その実測値を使ってしまったら、明らかにそれは高めの評価になってしまうわけです。だから一般の人たちが触れるものとしてはどうだろうと考えると、もちろんこの裾のほうに幾つか定量された値はあるのだけれども、その分布を考えたときとこの辺だろうという考え方なのだろう。それをするしかなかったのだと思うのです。だから本来だと一番楽なのは、このKanazawaさんたちの論文の中で検出されたものも考慮して、例えば幾何平均値みたいなものを出しておいてくれれば、やりやすかったのだと思うのですけれども、それが無いのですね。

○今井課長補佐 確認いたします。

○中江専門委員 ない場合に試算はできないのですか。

○吉永専門委員 大変難しいと思います。

○佐藤委員長 そういう確率論的なばく露評価の話になるのだと思うのですが、やはり方法としてははすごく吉永先生おっしゃるように難しいし、どうやるべきかというのも多分もう少し議論していかなければいけないのだろうと思います。

○能美座長 事務局で調べて、また専門の先生へ回答してください。

ではばく露のところをこれで終了させていただきまして、その後、今度は資料3の安全性にかかわる知見の概要のうち、「3. ヒトにおける影響」について事務局から説明をお願いします。

○内山係長 説明させていただきます。

今回はDINPの代謝物をばく露のバイオマーカーとしているものに限定して、エンドポイントが明確な15報が得られました。具体的には10～17行目に示してあるとおり①～⑧の報告でございます。

1ページ19行目からの(2)につきましては、尿中DINP代謝物濃度からのDINP摂取量の試算の項目ですので、ばく露のところに記載した内容と同じです。

3ページ、まとめでございます。10行目、各エンドポイントについて尿、血清又は母乳中のMINP又はMINP酸化物との関連が認められたものや、認められなかったものがあり、傾向が一貫していない。また、現時点で入手できた文献からは、それぞれの影響について文献数は限られている。

以上のことから、現時点で疫学研究からヒトにおけるばく露量と健康影響との関係を推定することは困難であり、今後の疫学的知見の蓄積が望まれると結んでおります。

4ページからの表Ⅲ-18は、各論文についての詳細を記載しております。

24ページ、25ページにつきましては、表Ⅲ-19としまして文献値からDINP推定一日摂取量の試算ができるものについて試算結果を記載いたしました。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

石原先生、何かコメントとかありますでしょうか。

○石原専門委員 今の時点ではありません。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかによろしいですか。それでは、資料4の「IV. 食品健康影響評価」について事務局から説明をお願いします。

○内山係長 資料4、食品健康影響評価について説明させていただきます。

1ページ5行目からの「1. 体内動態」につきましては、既に御議論をいただいております評価書案の体内動態のまとめを、ほぼそのままの形で記載しております。

21行目からの「2. 毒性」につきましても、資料1-2で御議論いただいた毒性のまとめを抜粋して記載しております。

2ページ「3. TDIの設定」につきましては、11~13行目、DINP-1、2、3それぞれについて動物体内において毒性学的に大きな差異はなく、3種を区別せずにTDIを設定することにしたといたしました。24行目以降、亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験並びに生殖発生毒性試験を評価した結果、最も低いNOAELが得られた試験はLingtonらが実施したFischer 344ラットを用いた慢性毒性/発がん性試験でございました。主な標的臓器は肝臓及び腎臓であり、当該試験のLOAELは雄 152 mg/kg体重/日、雌 184 mg/kg体重/日、NOAELは雄 15 mg/kg体重/日、雌 18 mg/kg体重/日であった。

以上より、本専門調査会としてLingtonらの試験で得られたNOAEL 15mg/kg体重/日に不確実係数100で除し、DINPのTDIを0.15 mg/kg体重/日と設定したとさせていただきます。

3ページでございますが、小野先生から2点ほどコメントをいただいております。

TDIとしましては0.15 mg/kg体重/日、TDI設定根拠試験として慢性毒性/発がん性試験、動物種はラット、投与期間は2年、投与方法は混餌、NOAEL設定根拠所見としましては血清AST、ALT、ALPの上昇、腎臓絶対重量及び相対重量の増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加、肝臓の海綿状変性、NOAELを15mg/kg体重/日、不確実係数は100とさせていただきます。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

小野先生、コメントをいただいております、一部というか2ページで見え消しになっている部分は67ページ、資料1-2へ動かしましたということです。そのコメントの2番、3つ以外は評価しないように読まれますがということで、事務局で対応していますけれども、解説といいますか、御意見をいただければと思います。

○小野専門委員 もともと最初に送られてきたときの案では、資料1-2の毒性のところのまとめの項では、全く生殖・発生毒性の関係は触れられていなくて、ここでいきなり児動物の話が出ていて、どうも調子が悪いのではないかと。議論もここにいきなり来るのも変ではないかという話をしたところ、内容的には資料1-2に移してもらって、ここは削除という形で、これでよろしいかと思っております。

2番目のコメントの3つ以外、評価していないように思われますと書いたものは、もともと

との事務局案では表Ⅲ-17に示した3つの動物実験を用いた毒性試験を評価した結果として書いてあって、3つしか評価していないように見えるので、それはどうですかねというコメントを出させていただきまして、ここは削除ということでもよろしいかと思えます。

○能美座長 3ページの総括のように、TDIの設定として、このような考え方ではいかがでしょうかというように記載しています。先ほどのLington、慢性毒性/発がん性試験の結果を受けて、そのNOAELが15mg/kg体重/日ということに不確実係数100を使ってTDI 0.15mg/kg体重/日としています。その設定根拠の所見としては3ページの中ほどに書いておりますけれども、血清の幾つかの値の上昇や腎臓絶対及び相対重量の増加、肝臓絶対及び相対重量の増加、肝臓の海綿状変性（雄）ということですが、何か修正等必要があればおっしゃってください。よろしいですか。あるいは資料4でコメントをいただいている先生方、石原先生からも幾つか修正をいただいておりますが、2ページの上のほうですか。

○石原専門委員 これはマイナーなもので、文章を明確にしたというだけです。

○能美座長 中江先生、設定根拠等これでよろしいですか。

○中江専門委員 先ほどの議論でありましたので、これで結構です。

○能美座長 那須先生もよろしいですか。

○那須専門委員 はい、結構です。

○能美座長 小野先生、ないですか。

○小野専門委員 はい。

○能美座長 では、これで決めたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。  
事務局のほうで何かつけ加えることはありますか。

○今井課長補佐 1点、確認をさせていただきたいと思えます。

TDIの設定根拠となる所見でございますが、肝臓の所見ですが、資料1-2の63ページは肝病変に雄の海綿状変性と雌雄の限局性壊死と再生性結節もみられておりますが、TDIの設定根拠は海綿状変性のみを根拠とするということでもよろしいでしょうか。

○能美座長 毒性の先生方いかがですか。中江先生。

○中江専門委員 66ページの21行目はこちらでの根拠ですね。資料4にないというのはなくていいと思います。というのは、ここをこちらに書いてしまうと、これがTDI根拠になるので、限局性壊死だとか、再生結節などが本当に白血病と関係ないのかどうか微妙になってくるのです。ですので、余りそこは突っつかないほうがよろしいでしょうということで、資料4はこのままにしておいたほうが無難だとは思いますが、それは私の意見なので。

○能美座長 よろしいでしょうか。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 私もこのままがいいと思います。肝臓と腎臓の影響が見えるということが記載されているほうがいいと思います。

○能美座長 那須先生もよろしいですか。

○那須専門委員 1つだけお聞きしたいのですけれども、限局性壊死というのはどうして載せないのでしょうか。限局性だから載せないのか、壊死というのは細胞死の中で結構重要なものだとは思いますが。

○吉田委員 私が答えていかどうかわからないのですが、今回は細かいところがわからないというのが基本なのです。なので例えば今回、白血病が増えた。それで肝臓に出た。恐らくこれは私の病理学的な経験なのですけれども、いっぱい細胞が出ますと小葉中心性に肝細胞が壊死してくることがよくあるので、恐らくそういうことなのかなと思われたのではないかと私は推察して、明らかなものを選ばれたという3ページのピックアップはリーズナブルかなと思って私は今日拝見しておりました。

以上です。

○那須専門委員 ありがとうございます。

○能美座長 それでは、資料4の3ページのような形でまとめさせていただきたいと思いません。

ただいまの御議論を踏まえてTDIの設定根拠をラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性試験としてNOAEL 15 mg/kg体重/日を不確実係数100、種差10、個体差10で除してTDIを0.15 mg/kg体重/日としました。

本日の審議で評価結果の大きな方向性についてはまとめりましたので、後の修正点と要約の部分については座長に御一任いただけないでしょうか。よろしく願いいたします。

評価書の細かい修正点について取りまとめの途中で先生方にメールで相談することもあるかと思っておりますので、よろしく願いいたします。本日の審議を踏まえ、評価書案、特に食品健康影響評価の部分に盛り込むべきとお考えの事項については、早めに事務局までに御連絡いただきますようお願いいたします。

本評価書案につきましては、器具・容器包装専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思っております。

それでは、座長に一任させていただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

事務局から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 評価書案は取りまとめていただきましたものを、本専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告させていただき、食品安全委員会です承されましたらホームページ等を通じてパブリックコメントの募集を行う予定です。パブリックコメントでいただいた御意見等への対応につきましては、座長と相談することとさせていただきたいと考えております。

○能美座長 議題（２）その他について、事務局より何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の開催につきましては、また改めて御相談させていただきます。

○能美座長 以上で第38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。御苦勞様でございました。