

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第42回会合議事録

1. 日時 平成28年3月30日（水） 10:00～12:07

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) フタル酸ジオクチル（DNOP）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）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、関野評価第一課長、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 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジオクチル

参考資料1 DNOP毒性試験一覧（亜急性毒性試験）

参考資料2 DNOP毒性試験一覧（慢性毒性/発がん性試験）

参考資料3 DNOP毒性試験一覧（生殖発生毒性試験）

6. 議事内容

○能美座長 それでは、時間となりましたので、ただいまから第42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14名のうち、12名に御出席いただいております。

井口専門委員、尾崎専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から佐藤委員長、山添委員、吉田委員に御出席いただいております。どうぞよろしく申し上げます。

本日の議事は、「フタル酸ジオクチル（DNOP）に係る食品健康影響評価」と「その他」となっております。

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、専門委員名簿の他に4点ございます。

資料1 「器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジオクチル」。

参考資料1 「DNOP毒性試験一覧（亜急性毒性試験）」。

参考資料2 「DNOP毒性試験一覧（慢性毒性/発がん性試験）」。

参考資料3 「DNOP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 よろしいでしょうか。

続きまして「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 既に御提出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。よろしいでしょうか。

それでは、議事（1）「フタル酸ジオクチル（DNOP）に係る食品健康影響評価について」に入ります。今日は資料1の中の「Ⅱ．評価対象物質の概要」、「Ⅴ．国際機関等の評価」、「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」のうち「1．体内動態」及び「2．実験動物等における影響」について議論していきたいと思っております。

まず事務局から、これまでの経緯について説明してください。

○今井課長補佐 資料1の6ページの「Ⅰ．評価要請の経緯」でございますけれども、フタル酸エステルにつきましては、この5行目から7行目に記載されてございます6物質につきまして、厚生労働省より食品衛生法に基づく食品用器具・容器包装の規格基準の改正を検討するために、食品健康影響評価が要請されております。このうちフタル酸ビス（2-エチルヘキシル）、フタル酸ジブチル、フタル酸ベンジルブチル、フタル酸ジイソノニル、フタル酸ジイソデシルにつきましては、本専門調査会において既に御審議をいただいております。

今回、フタル酸ジオクチルについて御審議をいただきます。

○能美座長 ただいまの説明について何か質問等ございますでしょうか。よろしいですか。それでは、資料1の評価書(案)の「II. 評価対象物質の概要」について入りたいと思います。

まず資料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。

資料1の6ページ11行目を御覧ください。「II. 評価対象物質の概要」でございます。

6ページ12行目以降にフタル酸ジオクチルのIUPAC名、別名、CAS No、分子式、分子量、構造式を記載しております。

7ページ、物理化学的特性を記載いたしました。無色、無臭の液体であることが知られています。融点、沸点、密度等につきましては記載のとおりでございます。

20行目、DNOPの最近の国内製造量の情報はございませんでした。オルトフタル酸ジオクチルとしての2011年から2015年の輸出入量を表II-1に示しております。これにつきまして、六鹿専門委員からコメントを頂きました。事務局修正でただし書きを記載しておりますが、このオルトフタル酸ジオクチルはDEHPの別称として用いられている他、アルコール部分の炭素数が8のフタル酸エステル類の総称でもあるため、DNOPに限定したものではないと記載しています。

この部分につきましては横井専門委員、六鹿専門委員、小林専門委員、中江専門委員からコメントをいただいております。コメントは8ページから9ページにかけて記載をしております。

9ページ「4. 用途」でございますが、NTPの報告書によりますと、DNOPは単体での使用はなく、アルコール部分の炭素数が6~10のフタル酸エステル類の混合物、DNOPが約20%を占めておりますが、として使用されることが知られております。

この混合物の用途としましては、9ページ7行目から10行目に記載したとおりでございます。食品用の用途としましては、シーム接合剤、ボトルキャップライナー、ベルトコンベアなどが知られています。

11行目、ECHA(2010)の報告書では、ヨーロッパの産業界の情報によりますと、EU内においてDNOPとしての商業的な用途はないとしております。

9ページ16行目からが各国規制ということで、日本と米国、EUにおける規制をそれぞれ記載しております。日本につきましては食品衛生法において、DNOPに関する器具・容器包装の規格基準は定められておりません。米国の規制につきましては9ページ24行目から10ページ2行目に記載しました。EUにつきましては10ページ5行目から7行目に記載のとおりでございます。

説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの説明の中で国内製造量、輸出入量について7ページの表Ⅱ-1に記載があるわけですが、これについて幾つか先生方からコメントをいただいております。

六鹿先生、簡単に説明をいただければと思います。

○六鹿専門委員 ここに書いてあるオルトフタル酸ジオクチルという言葉で、フタル酸という言葉とオクチルという言葉の両方ともが異性体を含む総称としての意味で書かれています。実際にこの評価書の他の部分で使われているフタル酸とオクチルというものと違っています。そのため、もしこれを書くのであれば注が必要であろう。オクチルも異性体を含んでいますので、当然DEHPも含んでいる。むしろこの数値自体DEHPが大半で、ノルマルオクチルが含まれているかどうか怪しいというところで、事務局がもともと書いてきた「含まれているかどうか不明である」というのも確かではあるのですけれども、そういった意味でこのデータ自体がどうなのかなというところもあります。

中江先生のコメントに書いてありますけれども、個人的にはこのデータのままであれば載せなくてもいいのかなとは思っています。ただ、何も無いのもあれなので、もう少し適当なデータがないか調べようと思ったのですけれども、時間がとれなくて調べていない状況です。

○能美座長 ありがとうございます。

他の先生方からもいろいろ御意見をいただいておりますけれども、いかがでしょうか。

評価書の今までの並びという意味ですと、この審議をしている物質の製造量ですとか、輸出入量の記載があるわけですが、今回ですとこの物質そのものについての製造量とか輸入、輸出量がわからないということですね。他の物質と合わさったような形でこのような財務省の貿易統計があるけれども、この中身としてはかなりDEHPが多いのではないかとこのところではあります。いかがでしょうか。記載の仕方も含めて、先生方から御意見をいただければと思います。

○山添委員 先ほどの中江先生のコメントにもあるのですけれども、実質的にほとんどないものをここで表そうとしているわけです。それで多分これを読んだときにはある程度輸入はあるのだなと表を見たら読んでしまいますね。そのところについて誤解を招かないように記述をしておく必要はあるのかなという気がします。ですから、ここでは「別称として用いられるほか」と書いてありますので、最低限、両者の合わせたものとしてここに記載されているというか、程度のそのところにDEHPが紛れ込んでいるというニュアンスではないという、今、六鹿先生のお話を伺うとそういうニュアンスなので、そのニュアンスがひとつは出てほしいなということがあります。

もう一点は言葉だけの問題ですが、22行目のところの「このオルトフタル酸ジオクチル」というのは違和感がある言葉なので、先ほど六鹿先生お話になっていたのですが、ここに記載のという意味ですね。ここに記載のという形にしておけばいいのかなと思います。

22行目の「このオルトフタル酸ジオクチル」というのは物質を指す、特定の物質という意味にも捉えてしまうので、「ここに記載のオルトフタル酸ジオクチルは」としておけばいいのかなと。六鹿先生は先ほどそのようなニュアンスでお話されていたので。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 そもそも私がコメントしたのは、8ページの最後のほうに書いてありますけれども、一番最初に「含まれているかどうか不明である」と書いてあったので、それじゃだめでしょうという話だったのです。今の六鹿先生のお話、山添先生のお話をお聞きしまして、当初よりはましにはなっているのだけれども、六鹿先生がおっしゃったように「ほとんどないだろう」というのが専門家のお考えなのであれば、そんなものを載せてしまうと、山添先生が「混乱する」とおっしゃったように、やはり混乱しますね。個人的にはこれは省くべきだとは思いますが。

ただ、どうしても載せたいなら、表も含めて脚注にするのがぎりぎりではないですか。それでも今、お二人の先生がおっしゃいましたけれども、誤解のないように、「これは、あくまでも参考資料として、ひょっとしたら入っているかもしれないものを載せておきますよ」レベルのことなので、繰り返しますけれども、できれば省いていただきたい。だけれども、どうしても載せるのなら、読者が混乱したり誤解したりしないような配慮をして載せないと思えます。

以上です。

○能美座長 他に何かございますか。

事務局どうですか。これまでとの並びということで、全く何も記載がないというのもまじいかなと思うのですが、ただ、今まで今日の議論を伺っていると、この物質そのものについての製造量、輸出入量というものがなかなか明確でない。余りわからない、あるいはほとんどないということで、そのことを読んだ人がわかるような形で記載するにはということなのですから、何かお考えはありますか。

○関野評価第一課長 いろいろこれまでのフタル酸も含めてなのですが、なかなかこういった可塑剤は特にpurityの高いそれぞれの、今回であればDNOPを生成して可塑剤として使うというケースよりも、広くあらゆる御検討いただいているフタル酸がすべからず可塑剤として使われるわけなので、ある程度常に混在して商業的あるいは工業的に使われていると思えます。そういう意味ではpureなデータというものはなかなかなく、これまでも一番

粗いケースで言いますと、フタル酸ベンジルブチルの際はそれこそCの数に関係なく広く経済産業省のデータを参考程度に記載している場合もございまして、できれば評価書の体裁上、何らかの記載を今回もしたいとは思っています。

それに比べて今回のものは、一応Cの数は同じということになりますけれども、一方で何らかのとっかかりというか根拠があればいいのですが、一応相場としてはDEHPのほうが明らかに汎用されているということは常識的にわかってはいますが、なかなかこの表に示したデータの大半がDEHPだと示す根拠は、とりあえずあるかないかは確かめたいと思いますが、相場として主たるものということは恐らく推察ではありますが、特に御異論のないところだと思いますので、この統計データを記載しつつも、今回の評価対象であるDNOPがこの数字の大半を占めるという誤解を解くような形での工夫をさせていただいて、記載させていただければありがたいと思っております。

○能美座長　どうぞ。

○山添委員　それでいいと思うのですが、だからこの3の項目の一番最初のところに、オルトフタル酸ジオクチルの製造、輸出入量を明確に示すデータは得られなかったとまず書けばいいのですね。ただし、貿易統計の数値からは輸出入量のデータとしてこういう数字が記載されている。ただし、これについては別称として用いられるほかというように後ろの文章そのままでもいいと思うのですけれども、最初のところに明確にジオクチルのみの製造、輸出入量を示すデータはなかったと書いておけばいいのではないですか。そのときに最近の言葉の足し算なのですけれども、「DNOPのみの」というのは「のみ」を入れればいいのかもわからないのですけれども、「のみの最近の製造量のデータは見当たらなかった」ではないのですか。

○能美座長　山添先生からそのような御意見が出されましたが、どうぞ。

○小野専門委員　今のこの製造、輸出入量のところはそれでいいと思うのですけれども、この表に載ったままだと大半がDEHPなのかもしれないのですけれども、輸入量は1万トン以上、すごい量です。実際の国内用途については、用途のところでは全く触れられていないのですけれども、このDNOPというのは実際のところ国内では使用されているのですか。

○六鹿専門委員　はっきりはわからないのですけれども、書いてあるところだと、他のフタル酸でも混合物として20%使われている。ただ、私自身はフタル酸ジオクチルのピークは見たことがない。

○能美座長　いかがですか。他にお考えがあれば。

○曾根専門委員 私の意見は、一般的な読者から見ると表Ⅱ-1の表記がオルトフタル酸ジオクチルの輸出入量と文章でいろいろ言い訳とか説明をしていますが、文章をなかなか読まないでぱっと最初の資料の題名で表Ⅱ-1のオルトフタル酸ジオクチルと来てしまうので、このオルトフタル酸ジオクチルという言葉をつタル酸エステル類というように変えることはできないのでしょうか。統計の資料として抜粋するものなので、この表Ⅱのタイトルを変えることはできないものですか。

○関野評価第一課長 そこは私たちも悩んで選択肢としては考えたのですが、財務省貿易統計の記載を表のタイトルにはつけるべきだろうと思いました。ただ、今、本文で言うところの23行目から24行目に書いてあるフタル酸エステル類の総称であるということは、この表のタイトルのところにアスタリスクをつけて、それで総称でもありますよということは表のタイトルを見たときに、すぐ目がそちらに行くようにはする工夫はできるかなと思います。

○中江専門委員 そこまでして載せたいですか。というのは、その情報が載っていたところで、読んだ人がそれから何を求めるのですか。いつも言っていますけれども、読んだ人の立場で、表であれ図であれ本文であれ、何を食品安全委員会が言いたいかがわかるようにしないといけないのであって、つくっているほうの意図や好みでつくってもしようがないのです。言っている意味はわかります。だけれども、この表をそこまでして、そんな長ったらしい格好で、だらだら長いタイトルにまでして、これを載せて、得られる情報は何の価値があるのですか。どんな意味があるのですか。

例えば「1万トンありますよ」と書いてあれば、「何これ？」と思いますね。どんなに長ったらしいタイトルがついていたって。それで、よく読んだら「何だ違うのか」と思います。今ここにいるが、ではないですよ。読んでいる人が、です。そんなことを物書きがしますか。自分が論文を書くときにそんなことをしますか。必要ないではないですか。でもどうしても、先ほどからおっしゃったように参考資料として載せたいのなら、もっと工夫をしないと。例えば表にしないという手もあります。本文の中に記載する。ただ、その場合、余り意味のないものを何年も何年にもわたって、だらだら書く必要はないわけです。一番最後の2015年だけでいい。DNOP単独のデータはないけれども、財務省の統計によれば、それを含むかもしれない、これこれのものが2015年にはこれだけ輸入されていましたと本文に書けばいい。それが欲しいわけでしょう。というか、それをexcuseとして欲しいわけでしょう。そうしたら、excuseならexcuseらしくしないとと思います。

○関野評価第一課長 最後のほうでsuggestionをいただいた、表にしないということは今、非常にありがたい御意見だったと思っています。

先ほど少し触れた過去の評価書で言いますと、フタル酸ベンジルブチルはまさに表にはしておらず、文章で4行ほど書いてございますので、それによって読み手の印象というか受けとめ方も大分現実的になるかなと思います。

一方で、このデータの中に全くDNOPが含まれていないとも言えないので、文章という形で書かせていただくという方法は非常にありがたい御意見だったと思っています。

○能美座長 それでは、表を削除して文書の中に一番直近の値を記載する。ただ、説明が必ずしもDNOPの輸出量を反映しているものではないという、本文にある文章は残すような形で記載いただく形でいかがでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、続いて資料の説明、今度は資料1の評価書（案）の「V. 国際機関等の評価」から説明をお願いします。

○内山係長 資料1、49ページを御覧ください。「V. 国際機関等の評価」ということで、海外の評価機関が出されている評価書の内容を紹介するパートになります。

49ページ2行目からが米国でございまして、3行目からが米国環境健康科学研究所のNTP-CERHRの報告書を紹介しているパートになります。このNTP-CERHRの報告書は2003年に出されております。

内容としましては、12行目からがばく露に関する考察をしております、14行目でございますが、一般集団における正確なばく露量を推定するために十分なデータはなかったということで、専門家パネルは保守的な立場に立ちましてDHPのばく露量と比べまして少ない。DEHPのばく露量をもとに米国におけるDNOPのばく露量を3～30 μ g/kg体重/日と推定しております。

49ページ、20行目から31行目につきましては、毒性に関する考察でございます。

この報告書の結論といたしましては、50ページ2行目でございますが、成人の生殖系への影響の懸念は無視できると結論をしております。

50ページ5行目からがCPSCの報告書でございます。CPSCの報告書につきましては50ページ6行目から29行目にかけては、2010年に出されましたDNOPの毒性レビューについての記載でございます。

また、50ページ32行目から51ページにかけては、2014年に出されました小児のおもちゃ及び保育用品に関するリスク評価書の概要でございます。

52ページ、EUに関する記載でございます。EUにつきましては欧州化学物質庁（ECHA）の報告書の概要を記載しております。記載内容につきましては、REACH規則において可塑剤としてDNOPを0.1%を超えて含有する小児の口に入る可能性があるおもちゃ、保育用品の上市の禁止が定められておりました、EUは2010年1月までにREACH規則について再評価をする義務が定められておりましたので、ECHAで再評価を2010年に行ったという経緯でございます。

9行目から15行目にかけては、報告書の抜粋でございますが、DNOPは以前こちらに記

載している名称及びCAS Noとは異なる名称で使用されていることであります。また、産業界によりますとEU内においてDNOPは商業的用途がないとされていますが、実際は石鹼の包装などから検出されているというような記載がございました。

結論といたしましては、14行目でございますが、得られた試験からハウスダスト及び幾つかの消費者製品中のDNOPのリスクという観点では、人の健康に対してリスクは存在しないという結論になっております。

53ページからがオーストラリア、NICNASの評価でございます。NICNASにつきましては2008年に既存化学物質ハザード評価報告書を出しております。また、昨年でございますが、優先既存化学物質評価報告書を出しております。

6行目からが毒性に関する具体的な記載でございますが、DNOPの実験動物に対する急性毒性は弱いということで記載がございました。

9行目でございますが、DNOPは遺伝毒性、変異原性はないとしております。

NICNASの評価書でキースタディーと選んだものが表V-1でございます。一般毒性としましてはラットを使った試験でNOAELが37 mg/kg 体重/日、発生毒性につきましてはラットを使った試験でNOAELが83 mg/kg 体重/日でございます。また、この83 mg/kg 体重/日という数字は250 mg/kg 体重/日が最低用量で骨格変異が認められている所見でございましたので、NICNASの評価書ではLOAELからNOAELの外挿ということで3で割った数字で83 mg/kg 体重/日としております。

このキースタディーをもとに22行目でございますが、小児のおもちゃ及び保育用品の使用に関するMOEの評価につきましては、54ページの表V-2に示したとおりです。

54ページの4行目からでございますが、結論といたしまして、小児におけるおもちゃ、保育用品の使用に対するMOEはワーストケースでも200以上であり、十分な安全マージンであることが確認されて、小児における有害な健康影響は無視できるリスクであることが示されております。

以上がNICNASの評価です。

55ページからが日本の評価ということで、まず55ページ2行目からが厚労省の薬事・食品衛生審議会指定おもちゃについて、リスク管理の観点からリスクの試算を行ったものです。厚労省の毒性の評価としましては、55ページ7行目から12行目の記載のとおりでございます。厚労省の評価ではMOSを使いましてリスク評価をしています。

56ページ12行目からが、環境省の環境リスク初期評価の内容でございます。

56ページ14行目から21行目につきましては、毒性に関する考察でございます。

22行目から27行目につきましては、ばく露量とMOEの換算の記載でございます。

評価の結果といたしましては、53ページ28行目でございますが、現時点では具体的な評価や情報収集などの作業は必要ないと考えられるという評価結果でございます。

説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの部分につきまして、何かコメント、御質問等ございますでしょうか。

石原先生、幾つかコメントをいただいていると思うのですが、何か追加等ありますか。

○石原専門委員 52ページの幾つかの消費者製品中と書いてあるのですが、私よくわからないのですが、消費者製品中という言葉は一般に使われるのでしょうか。もう少し何か適切な言葉があるような。消費者が使用する製品ですね。ここに英文では書いてあるのですが。

○山添委員 工業製品ではないということでしょう。

○石原専門委員 そうなことだと思うのですが、文章として消費者製品中という言葉が妥当かどうか。読み手にはちょっとわからないのではないかな。もう少しこなれた言葉にしたほうがよろしいかなと思いました。

○山添委員 一般消費者向け製品とか、そのようなニュアンスですね。

○石原専門委員 そうですね。そうしたことだと思うので、先生がおっしゃられたように一般消費者向け製品中のほうがいいかもしれません。

○能美座長 それでいいですか。事務局いかがですか。

○関野評価第一課長 基本的に今、石原先生からいただいた意見でいいのですが、何かのときの私の記憶なのですが、消費者には一般も他もないので、一般消費者ではなくて消費者でよろしいですかね。

○石原専門委員 それでよろしいと思います。

○吉永専門委員 私もうろ覚えなのですが、consumer productは多分、経済産業省なんかの文章の中でたしかですけれども、消費者製品と使われていたような記憶があるので。

○佐藤委員長 JSTの科学技術用語日英対訳辞書というものに、消費者製品ということで載っています。だから日本語としてはあるみたいですよ。いい言葉かどうかは別として。

○石原専門委員 それに準じてください。

○山添委員 ただ、一般の人が理解できなかつたらしようがないですね。

○関野評価第一課長 どちらでもいいかなと。

○佐藤委員長 ただ、一応は行政文書になりますから、そういうものが政府内で決まっているとすれば、しようがないけれども、使うしかなくて、この言葉はおかしいと言うしかないのだと思います。昔、環境省に「暴露」という字を変えてもらうのに十何年かかりましたけれども、総務省が決めたものだからと言われたけれども、十何年か言っていると変わります。

○石原専門委員 このままで私はよろしいと思います。変更なしで、それが使用されていると言うならば、それでよろしい。

○佐藤委員長 ただ、感覚的におかしければそういう話はしておいたほうが良いと思います。

○山添委員 併記しておけばいいのではないですか。これプラスで書こうと。

○石原専門委員 このワードを見て大体予想がつかますので、言っている内容が、もしこの言葉がきちんと公用語として使用されているならば、このままで構わないのではないかと私は思います。

○能美座長 他には何かございますでしょうか。山添先生、どうぞ。

○山添委員 言葉の問題だけなのですけれども、気がついてしまったので。50ページの9行目に易熱性エノイルCoAヒドラターゼと書いてあるのですが、易熱性ってどういう意味ですか。英語は何となっていますか。labileですか。

○今井課長補佐 確かそうでした。

○山添委員 そういう意味ですか。そうすると易熱変性だと思います。

○今井課長補佐 わかりました。修正します。

○能美座長 よろしいでしょうか。他には何かございますか。

○山添委員 もう一つは53ページの10行目なのですが、オーストラリアの記載のところの10行目で、DNOPはペルオキシソームの増殖を介さず、ラット肝臓の前がん病変に対するプロモーターとして作用し得ると書いてあるのですが、この増殖を介さずというのは、オーストラリアのニュアンスとしてはペルオキシソームの増殖とは異なる機序でというニュアンスなのか、そこら辺のことはどのようにになっていたのか、もとのところを見ていただけませんか。

○内山係長 タブレットの26番です。

○山添委員 その何ページあたりですか。

○内山係長 26番のNICNASの評価書の下で数字で言うと3ページになります。タブレットの通しのページ数で言うと11ページになります。上から3段落目の2行目です。下のページで言うと3ページで、タブレットの通し番号で言うと11ページです。3段落目の文章の上から2行目。

○山添委員 mechanismと書いてありますね。だからやはりこここのところはペルオキシソームの増殖とは異なる機序でという意味です。

○能美座長 他に何か。

○吉田委員 非常にテクニカルタームで細かいところで今、50ページを拝見していたら、その下の19行目、曾根先生が直していただいたところのすぐ下の行です。核濃色化というのは使わないで、今、英語を拝見しましたらこれは恐らく核濃染だろうと思います。hyperchromicityというもので濃色化というのは余り病理学的に使いません。核濃染でよろしいのではないか。

○能美座長 よろしいですか。ありがとうございます。

もし言葉でこのように訳したほうがというものがあれば、後からでもまた事務局にメール等で知らせていただければ修正できると思います。よろしいですか。

それでは、続いてまた事務局から説明をお願いいたします。次は資料1の11ページ、安全性にかかわる知見の概要のうち、体内動態の部分について説明をお願いします。

○内山係長 説明いたします。資料1の11ページを御覧ください。「

3行目、(1) 吸収・排泄でございます。

4行目、CDラットにDNOPを0.5 mmolを24時間ごとに2回強制経口投与し、初回投与から48時間尿を回収した試験でございます。

試験結果につきましては、9～15行目の記載のとおりでございます。

また、こちらに尿中の代謝物の略語がございますが、この略語につきましては14ページにラットの代謝経路を記載しておりますので、あわせて御覧ただけたら理解がしやすいかと思えます。

続きまして11ページ17行目からが(2)分布に関する知見でございます。WistarラットにDNOPを2,000 mg/kg体重を単回経口投与した試験でございます。試験結果につきましては25行目の表Ⅲ-1にありますとおり、MNOP、側鎖の片方がとれたフタル酸でございますが、MNOPの薬物動態学的パラメーターとして血中、精巣中のデータを記載しております。

12ページ5行目、SDラットを用いたDNOPを13週間混餌投与して、肝臓と脂肪中のDNOP濃度を測定した試験でございます。この試験結果につきましては13行目、表Ⅲ-2に記載いたしましたとおりでございます。

12ページ16行目から代謝に関する試験の概要でございます。SDラットにDNOPを300 mg/kg、単回強制経口投与をして24時間ごとに72時間後まで採尿を行った試験でございます。

試験結果につきましては12ページ22行目からの表Ⅲ-3、尿中のDNOP代謝物濃度として各代謝物の尿中濃度を記載しております。

この試験の著者らの見解と考察は13ページ9行目からでございます。DNOP代謝物は速やかな消失と、それに続く緩やかな消失を伴う二相性の消失がございました。また、それぞれの半減期につきましては10行目に記載したとおりでございます。

13ページ17行目からでございますが、*in vitro*における検討でございますが、ラットの肝ミクロソーム画分を重水素標識したDNOPと、標識していないMNOPとでインキュベートして代謝物を検討した試験でございます。試験結果につきましては20行目から24行目に記載のとおりでございます。

以上を踏まえまして、ラットにおけるDNOPの代謝経路を14ページの図Ⅲ-1に記載しております。この代謝経路の記載について先生方からコメントをいただいております。いただいたコメントにつきましては15ページに記載しております。

15ページ2行目からが、SDラットを使用しましたDNOP300 mg/kgを強制経口投与し、投与24時間後までの代謝物濃度を測定した試験でございます。試験結果につきましては15ページ4行目から7行目に記載のとおりでございます。

15ページ9行目からがヒトの知見でございますが、米国における職業ばく露がない成人267名を対象に、DNOP代謝物であるMCPYやMNOPの濃度を測定した結果でございます。結果につきましては16ページの表Ⅲ-4に記載をしております。

16ページ8行目からが、¹⁴Cで標識をしましたDNOPを雄のWistarラットの各消化管内容物でインキュベートした試験結果でございます。結果は16ページの9行目から10行目に記載のとおりでございます。

次に16ページ13行目からがラット、ヒヒ、フェレットの肝臓ホモジネート及び小腸の粘膜細胞ホモジネート並びにヒトの小腸（十二指腸、空腸）のホモジネートに5 mMとなるように、カルボキシル¹⁴Cで標識しましたDNOPを添加して、DNOPの加水分解速度を求めた試験でございます。試験結果につきましては17ページの表Ⅲ-5に記載のとおりでございます。この試験結果につきまして、小林先生と石原先生からコメントを頂いております。

以上の試験結果を踏まえまして、18ページからが体内動態におけるまとめでございます。2行目からでございますが、経口投与されたDNOPは消化管において速やかに吸収される。組織分布につきましては、ラットに経口投与されたDNOPは肝臓、精巣、脂肪組織にわずかに分布した。他の臓器への分布に関する知見はなかった。

10行目からでございますが、DNOPはラットの小腸、肝臓においてMNOPに加水分解された後、 ω -1酸化又は ω 酸化により、それぞれ7-MHOPまたは8-MHOPに代謝され、7-MHOPはMOOPに酸化を受け、8-MHOPはMCPPを経て一部はフタル酸まで代謝される。

14行目からでございますが、ラットに経口投与されたDNOPは全てが代謝物として尿から排泄されたが、糞中など他の排泄経路に関する知見はなかった。DNOPは速やかな消失に続き緩やかな消失をする二相性を示して排泄され、蓄積性はないと考えられる。

17行目からがヒトに関する記載でございますが、ヒトにおいてはDNOPの代謝経路に関する知見は見当たらなかったが、DINPやDIDPなど他のフタル酸エステル類の代謝において、ラットとヒトで同様の代謝経路が推定されていること及びDNOPのラットにおける尿中主要代謝物MCPPがヒトにおいても検出されていることから、DNOPについてもラットの代謝経路と同様であると考えられる。

19ページ、排泄につきましては、尿中のMCPP検出率はMNOPより高く、MCPPはグルクロン酸抱合体または遊離体として尿中から排泄されたと記載しました。

このまとめにつきましては18ページ、19ページにかけて中江先生、石原先生、横井先生、小林先生から御意見をいただきましたので、記載をさせていただきました。

説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

今、代謝、体内動態について説明がありました。特に14ページに図が描いてありまして、片方の側鎖が加水分解された後、 ω 酸化、 ω -1酸化で最後、特にMCPPというものが非常にたくさんたまってくるということで、今までのフタル酸類に比べると随分代謝されやすい物質なのかなという印象を受けますが、体内動態の先生方からコメントを頂いておりますので、今までのところについて御質問、コメントをいただければと思います。

横井先生、最初に全体の概略を説明していただければと思います。

○横井専門委員 11ページの最初のところがわかりにくいかと思うのですが、この1974年のAlbro and Mooreの論文が少し間違っていまして、原本まで戻りましたこの記載が

正しいということで、投与回数などが引用したものがちゃんと記載されていなかったということ。

それから、13ページ、松永先生からD₄を²Hに変えられていますけれども、私はD₄のほうがわかりやすいと思うのですが、いかがでしょうか。

○松永専門委員 私が言ったのは、Dというのは重水素というのはわかるのですけれども、4というのが多分4位の炭素に重水素を標識しているということだと思いましたが、ただ単なるD₄だけだとわかりにくいのではないかとということでコメントをしました。その後の事務局の修正としては、重水素ということで²Hが4位の炭素ということで4とつけられたかと思うのですけれども、もしもD₄のほうが4位の炭素というのが皆さん読んでわかるのであれば、そのままでも結構かと思えます。ベンゼン環の側鎖のついている横の横のところは4位になるかと思えます。D₄というのはそういう意味ではないのですか。4つが置換されているということなのですか。

○山添委員 4置換ではないですか。

○横井専門委員 通常やると4置換入ってしまうので、D₄で普通の表記だと思うのです。

○松永専門委員 そうなのですか。わかりました。

○横井専門委員 論文も今、参考に見ているのですけれども、それもD₄のほうがわかりやすいのではないかという気はしました。

それから、松永先生からも一つ、14ページの代謝マップでフタル酸を後で入れていますが、原本はMCMPでとまっているのです。13ページの一番上の行にありますように、MCMPというのは非常に量が少なく、圧倒的に8割以上がMCPPで尿中にあります。MCMPよりも13ページの上にありますようにPAが2.68 μg/mL、それに対してMCPPは163 μg/mLという、12ページの最後ですけれども、その両方からいくとMCPPを8割以上が代謝マップを経てきて、そして最後PAが幾ばくかは出るということです。追記しないとMCMPでとまるような印象を受けられるとかえってよくないのではないかと思って、フタル酸を入れたほうがいいのではないかと思いました。

MOOPのほう、ω-1酸化は余り行きにくいのです。これはラットですので、その行きにくいところにもう一つフタル酸を入れてもいいのですけれども、8割以上がMCPPを経ているので、フタル酸をこちら側の系に書いておいてもいいのではないかと思えます。

その他は特別に意見はございません。

○能美座長 松永先生、いかがですか。

○松永専門委員 私の場合は、最初このフタル酸が検出されているので、ここに書いてあるようにMCMPからフタル酸が生成するというので書いてもいいのかなと思ったのですが、1つここからMCMPからフタル酸の矢印を書いてしまうと、ここからしか生成しないということで、論文に書いていないことを書いてしまうということが1つと、もう一つは13ページのところにあるのですけれども、22行目からMNOPからMHOP及びPAが検出されたことからということで、ここに関してもMCMPからできるとは必ずしも読めないところがありましたので、このところどういうところから、どこの側鎖の長さのところから加水分解されるというのがはっきり同定されていませんでしたので、このフタル酸を書くのはいいのですけれども、矢印で示すとすると問題かなと思ってコメントさせていただきました。

○横井専門委員 ではどう書きましょう。

○松永専門委員 全部から書くわけにはいかないし、どんなものかなと思って。最初全部に書くのもいけないし、点々でするか括弧でするかとか、そのところを思ったのです。確かにフタル酸があったほうがいいと思うのですけれども、その書き方が問題かと思いました。

○能美座長 小林先生、いかがですか。

○小林専門委員 私は点線とか実線というところまでは考えなかったのですけれども、フタル酸が文章中で出てきているので、代謝経路のどこかに書いていないことにはわかりにくいかなと思って、加えることを提案いたしました。

○能美座長 この矢印といいますか、それがどこから出ているかというのはいかなものでしょうか。

○山添委員 能美先生、要は先生たちの議論は、加水分解で生じるところと酸化の代謝経路で生じるところの両方がある、結局いろいろなところから加水分解が起きるわけです。だから上のところで加水分解でモノエステルになって、さらに切れてフタレート2経路を書いておいて、そこに加水分解という経路と酸化的な代謝という2つの大きな経路で両方のpathwayに合わせればそれでいいのではないですか。

○能美座長 14ページの図としては、このままでもよろしいのですか。

○山添委員 代表的な経路として、フタレートでモノエステルから横にフタル酸という経

路を書いておけば、そしてそこに加水分解の経路という経路を書いておいて、もう一つは酸化で $\omega-1$ と ω に行くという形にしておけば、全体像を皆さん理解できるのではないかと思います。

○能美座長 そうすると。

○山添委員 一番下はなし。

○能美座長 フタル酸は書く。

○山添委員 それで文章だけでフタル酸と書いておけばいいのではないですか。

○能美座長 14ページの図からフタル酸を除くということですか。

○山添委員 著者はないのでしょうか。ないので。

○能美座長 素人から見ると、非常に14ページの図はわかりやすいのです。

○山添委員 なぜそう言うかという、極性を考えていくと十分尿中に排泄できるだけの極性が出てしまえば、生体は加水分解しないのです。だから尿中に出ていくものであれば十分な水溶性と脂溶性の低下があれば出てくるので、MCPPとかMCMPという形で出てくるということなのです。脂溶性があってもっと下げなければいけないときは、何らかの酵素的な反応をして下げるということなので、必ずしもこのところで続きだから、chemicalにはそうなのですが、生体がしているかどうかはわからない。多分、著者はそういうことを考えているのだと思います。

○能美座長 そうすると場合によっては、フタル酸は酸化を経ないでも出てくるということなのですか。

○山添委員 多分、一部は切れているのだと思いますが、量的にcontributionはどれがmainかは多分このstudyではわからない。そういうことだと思います。

○能美座長 そうしますと14ページの図としては、MCPPまででとめておいたらということですか。

○山添委員 少なくとも引用している限り、そのところは余り触らないほうがいいのか

などと思います。

○能美座長 文章中にはフタル酸は出てきているということは残してもということですか。

○山添委員 ですから文章に出ていますから、加水分解の経路として最低限の modification としてはモノ体、MNOP、上から2つ目のところから右に矢印でフタレートと書いておけばいいと思います。

○能美座長 そうするとMNOPから右に矢印でフタル酸が直接出てくる。それを入れておいたらいいのではないかと思います。

先生方いかがですか。

○横井専門委員 矢印を2つか3つで多段階という形で、MNOPからフタル酸ができるという形にしたい。

○松永専門委員 もう一つは、MCMPから矢印ではなくて、MCPPとMCMPの間ぐらいのところに。それも変わらないですかね。やはり矢印を複数入れたほうがいいですかね。どの段階でも切れる可能性はあるのかなというのがありますので。

○能美座長 難しいですね。論文に出ているものをある意味では再現して書いていくという趣旨で。

○山添委員 というか、先ほども申し上げましたように生体が代謝をするのは、それを尿中なり胆汁中に排泄したいからで、それに十分な量になってしまえば速度論的に言うとそちらの側がどんどん行ってしまうので、機構上できるからといってそのように生体がエネルギーを使って処理をしているとは考えなくていいのではないかと思います。

○能美座長 代謝物としてMCPPが随分たくさん出ているというデータのことですか。

○山添委員 はい。それは当然のことながら1つは尿中にカルボン酸体ですからpHの関係で乖離をすれば、それで出やすくなる。ジカルボン酸です。それから、アシルグルクロナイドになって胆汁中に出ていきやすくなるという形で出ていっているのだと思うのです。ですから、そこは他の化合物の事例から見てもリーズナブルな代謝経路なのかなと思います。それをさらにβ酸化をするというのは、実は脂溶性がさらに高いので仕方なしに量的に非常に大量のものが来たときにβ酸化をさらにしていく。この酸化の経路はC4が限度なのでここでとまるというのは、β酸化としては普通の経路だと思います。

○能美座長 小林先生、いかがですか。フタル酸の書き方というのは。山添先生から新しい提案があったわけですが。

○山添委員 小林先生、考えてください。お願いします。

○能美座長 文献ではMCPDからMCMPへ行くところまでは書いてある。ただ、フタル酸まで行ったかというのは書いていない。

○松永専門委員 論文の中ではMCMPまで書いてあるのですけれども、かなり生成量からするとMCPDに比べると非常に少ない量しか出ていないので、MCPDで非常に極性が高くなっているから十分ということで、そこで排泄されたかと思えます。だからむしろMCMPまで代謝されたものが加水分解されるとすると、量的にはフタル酸のほうが多く出ておりますので、ちょっと合わないかなと思えます。

○能美座長 先生おっしゃるようにMOOPから来たりとか、あるいは今、山添先生おっしゃられたように直接DNOPなりそちら側から来ているという。

○松永専門委員 可能性が。

○能美座長 フタル酸については、私は素人ですけれども、出ていることは間違いのないけれども、幾つかの経路もあるかもしれない。

小林先生、どうぞ。

○小林専門委員 どの経路かが明確にできないのであれば、むしろ矢印をつけないで、図Ⅲ-1で代謝経路と書いてあるタイトルの下に、文章で記載するのでもいいかなと思いました。

○能美座長 そうすると最終的にフタル酸も検出されている、ないしはそういうものに代謝されるという形で記載するということですか。

事務局いかがですか。まとめとして今、先生方から御議論があったわけですが。

○関野評価第一課長 複数の矢印をつないで示すという案もいいと思いましたが、今の御意見もよかったので非常に悩んでいるところです。できればお決めいただければとても助かります。

○横井専門委員 原本をそのまま尊重しまして、14ページからフタル酸を抜いて、あと表Ⅲ-3に定量的に出ていますので、ですから文章にも一応書いてありますので、それを見ていただければわかるということだと思います。

○能美座長 フタル酸については本文に出ているので、そちらのほうで見ていただくということで、それがどこに由来しているかというのは図には記載していないという形にさせていただければと思います。よろしいでしょうか。事務局、今のお話でよろしいですか。どうぞ。

○中江専門委員 今のおっしゃる意味はよくわかるのですが、私個人は山添先生がおっしゃったやり方か、もしくは小林先生がおっしゃったやり方のほうが良いと思うのです。というのは、これが引用だからというのはわかりますが、今、皆さんが御議論なさったようにフタル酸があるわけなので、表Ⅲ-3であると言っても、あるいは本文にあると言っても、読者がこれを見たときに、ラットにおけるDNOPの代謝経路と書いてあるのですから、ここにフタル酸が全くななくなってしまうと、混乱します。読者はそういう読み方はしないのです。あちこち読まないのです。だから「フタル酸がどこかにあるよ」ということはどこかに書いておいてあげないと、それは不親切。だから山添先生おっしゃったように、もともとの表にはないかもしれないけれども、MNOPから横へ行くとか、あるいは先ほどおっしゃいましたように図Ⅲ-1の下にこの他にフタル酸があると書くとか、そうしてあげないと不親切だと思います。

○能美座長 ではⅢ-1の脚注にフタル酸の存在を記載する。そのような形でまとめさせていただければと思います。

他に何か代謝、体内動態のところでありますか。小林先生、どうぞ。

○小林専門委員 17ページのところで御意見をいただけますと言われてコメントを返していなかったもので、申し訳ありませんでした。表Ⅲ-5に対してコール酸ナトリウムなしのデータは不要ではありませんかとコメントいたしました。理由はコール酸ナトリウムのありなしについて何の記述もないということと、原著のほうにもそのことによることの記載が特になかったからです。ただ、原著のほうにはデータが2つあるので、全て載せるということであれば載せるのがよろしいかと思うのですけれども、載っていても何のことかなという感じに思える表かなと思います。

○松永専門委員 私もコメントを出していなかったのですけれども、小林先生と同じで、このところは削除でもいいのかなと思いました。コール酸は基質を溶かすためというか、乳化するために多分使ったと思いますので、それでラット以外は使っておりませんし、特

になくてもいいのかなと私も判断しました。

○能美座長 なしのデータ。

○横井専門委員 基質を溶かすのではなくて、表面活性化です。ですから活性化されやすい小腸はこれだけ活性化されやすく、肝臓は余り活性化されやすすくないということで、コール酸ナトリウムなしは必要だと思います。solubilizationですので酵素の活性化にして使います。

○那須専門委員 私も同じ意見です。これは置いておいたほうがいい。

○能美座長 それは何か記載しておかなくてよろしいのですか。その意味とといいますか、今、解説していただいて、そういう意味なのかと思ったのですが。

○那須専門委員 多分論文に書いてあると思いますので、それを入れたほうがいいのではないですか。多分表面活性化剤でUGTなんかをはかるときは、よく表面活性化剤を使いますので。

○横井専門委員 表Ⅲ-5の下の1)の29 mMのコール酸ナトリウム存在下で実施というところに、もう一言、活性化剤として入れたというのを入れればいいと思います。

○能美座長 もしあれでしたら横井先生、修正案を事務局に送っていただけますか。では、それを入れてください。よろしくお願いします。

他には何か。

○松永専門委員 もう一つよろしいですか。16ページなのですけれども、17行目から書いてある4行のところについて、特に下の19行目のところの経口摂取されたフタル酸ジエステルは、主にモノエステルとして小腸で吸収されるとしているということなのですけれども、このところは実際のところ、次の表Ⅲ-5を見てみますと小腸での加水分解が非常に活性としては少なく、コール酸ナトリウムを添加したところの比較で見ますと肝臓の場合と小腸はラットで24倍、ヒヒで52倍、フェレットの場合でも42倍と非常に肝臓の活性が高いのと、臓器の重量からも考えますと、ここのところにつきましてはジエステルは小腸でモノエステルに代謝されるという程度でもいいかなと思ったのです。

加水分解自体は、8行目のところに¹⁴Cでラベルしたもので消化管の内容物でも加水分解されるということがありますし、小腸の組織でも加水分解を受けるということもあります。先ほど言ったようにジエステルは小腸でモノエステルに代謝されて吸収されるという

程度でいいのかなと思いました。主にモノエステルとして、この「主に」というのが要らないのかなと思います。

○能美座長 他の代謝の先生、いかがですか。16ページの19行目の「主に」というところは削除してもということなのですから。

○山添委員 これはその論文の著者の意見ではないですか。松永先生、そうではないですか。

○松永専門委員 そうですね。だけれども、この表Ⅲ-5からすると肝臓の活性が非常に高いので。

○山添委員 それはそうなのですから、小腸のときに注意しなければいけないのは microvilli の表面積が非常に大きいので、ヒトだとテニスコート1個分あるので、実際には単位蛋白当たり活性が低くても、実は臓器当たりとしてはかなり寄与もある。それも含んだ上で少ないと考えれば松永先生おっしゃるとおりなので、そこは判断しにくいですね。

○松永専門委員 わかりました。では著者のあれに従ってということで。

○横井専門委員 残しましょう。

○能美座長 よろしいですか。

那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 今の表Ⅲ-5ですけれども、肝臓はグラム当たりで活性を表していますね。小腸は蛋白ミリグラム当たり。だから肝臓が1g当たり、蛋白が20かそこらありますので、ミリグラム蛋白当たりにしたらもっと小さい値になるのではないですか。だからやはり小腸からの吸収というのはものすごい重要だと思います。

○能美座長 最初のモノエステル体になるのは、主には小腸でということになるのですか。よろしいでしょうか。小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 これは単に質問なのですから、私は代謝は専門ではありませんけれども、表Ⅲ-5を見るとヒトでは小腸の活性が非常に高いように見えるのですけれども、この

結果からヒトのほうが加水分解速度が速いと言っているのですか。

○横井専門委員 とてもそんなことは言えませんが、部位によってはすごく違うと思うのです。ですからそこから単にここだけたまたま1、2件で高かったというのはとても難しいと思います。

○小野専門委員 わかりました。

○能美座長 よろしいでしょうか。

引き続き事務局から次の部分について説明をお願いします。今度はその続きですね。20ページからですか。安全性にかかわる知見の概要のうちの「2. 実験動物等への影響」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。

資料1の20ページを御覧ください。「2. 実験動物等における影響」ということでDNOPの毒性についてのパートになります。

資料を説明するに当たり、まず参考資料1、2、3を御覧ください。実験動物等における影響の記載の中の亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験、生殖発生毒性試験につきましては、まず、参考資料1～3に知り得た知見の概要を記載しております。この中から事前に毒性が御専門の先生方と御相談をさせていただいた上、評価書に載せるべき試験を資料1の20ページ目以降に記載をしております。

また、参考資料1～3の網かけの試験は評価書中に記載しておりません。

参考資料1～3、我々が知り得た知見につきましては、45ページ目以降の実験動物等における影響を検討するために参考とした文献ということで、文献リストをつけてございます。

資料1の20ページに戻っていただきまして、この評価書のつくりとしましては、(1)～(6)については、4行目でございますが、信頼性が確認された試験、調査会として定量的な評価が可能と判断した試験、さらにDNOPの毒性プロファイルを検討するために必要と判断した試験選んで記載しています。

また、ここに記載した所見につきまして原著や海外のリスク評価書の記載をもとに評価を行うに当たって、重要と考えられる所見等を取りまとめております。

(1)～(6)は、資料はそのようなつくりになっております。40ページに(7)の毒性のまとめがございますが、このまとめにつきましては調査会としての見解を記載しております。

20ページの12行目からが急性毒性試験の概要でございます。

13行目から16行目につきましては、マウス、ラットでの経口投与のLD₅₀を記載いたしま

した。

18行目からは皮膚適用によるLD₅₀、また、C6～C10のフタル酸エステル混合物のmixtureとしてのLD₅₀を記載いたしました。

21ページ目からは、亜急性毒性試験の概要を記載してございます。

2行目から、まず①として13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）でございまして、投与量につきましては3行目、4行目に記載がありますとおり、飼料中0、5、50、500、5,000 ppmを混餌しております。また、DNOP摂取量につきましては5行目、6行目に記載のとおりでございまして。

この試験結果につきましては22ページの表Ⅲ－6に記載をしております。また、表の記載ではございませんが、21ページ20行目からは、肝臓につきましては電顕やジアミノベンジンを用いたカタラーゼ染色によるペルオキシソームの定量評価をしておりますので、その結果を記載してございます。

この試験につきましては21ページ26行目から、著者ら、環境省、NICNASのNOAELの記載がございましたので、記載いたしました。いずれもNOAELを500 ppmとしています。

23ページ、参考として②3～21日間亜急性毒性試験の概要を記載しました。この試験はWistarラットにDNOPを0又は20,000 ppm投与しております。この試験の結果につきましては13行目にありますとおり、表Ⅲ－7に記載しております。

23ページ16行目からでございまして、この試験で甲状腺のサンプルを採取いたしましたので、甲状腺についての考察を16行目から24ページ1行目にかけてしております。

25ページ、③といたしまして14日間亜急性毒性試験の概要を記載しております。この試験につきましては、DNOPと側鎖の片方がとれましたMNOPを強制経口投与した試験の概要でございまして。

試験結果につきましては、25ページの13行目からがDNOP投与群の結果でございまして。

16行目からがMNOP投与群の結果でございまして。

これらの試験から著者らは、21行目でございまして、DNOP、MNOPについてペルオキシソーム増殖活性は認められなかったと考察しております。

26ページからが2週間、4週間亜急性毒性試験の概要でございまして。試験結果につきましては、マウスとラットそれぞれで実験をしております。マウスの結果につきましては12行目から13行目に記載いたしました。ラットの結果は23行目から26行目に記載をしております。

この試験につきましては27ページでございまして、曾根先生から用語について御指摘いただいております。

28ページからが、慢性毒性試験/発がん性試験の概要でございまして。

①としまして、2年間慢性毒性/発がん性試験の結果を記載しております。この試験はB6C3F1マウスを用いましてDNOPを2年間混餌投与しております。DNOPの平均摂取量につきましては、28ページ5行目に記載をしております。

この試験の試験結果につきましては、30ページの表Ⅲ－8に記載しております。

また、表にはございませんが、PPAR α の活性等を検討するために、28ページ14行目にパルミトイルCoA活性を測定しております。その結果を28ページ14行目から18行目に記載しております。また、肝細胞増殖を調べるために³H-チミジンを用いた皮下投与した試験の結果につきましては、19行目から21行目に記載をしております。

24行目からでございますが、肝細胞毒性を評価するためにLDH活性を測定しております。その結果は25行目に記載がでございます。

26行目からでございますが、精巣への影響及びストレス及び視床下部-下垂体-副腎への影響を検討するために、テストステロンやコルチコステロン濃度を測定しておりますので、その結果につきましては28行目から31行目に記載をしております。

DNOP投与による肝臓の遺伝子発現を検討するために、マイクロアレイ等をしておりまして、その結果につきましては28ページ32行目から29ページ4行目にかけて記載がでございます。

これらの試験結果につきまして、著者らの見解を29ページの6行目から10行目に記載をしております。

以上が2年間慢性毒性/発がん性試験の概要でございます。

32ページ、参考としまして2報記載いたしましたが、いずれもジェチルニトロソアミン誘発発がんモデルを用いた試験でございます。この試験につきましては肝臓の部分切除をした上で、ジェチルニトロソアミンを投与した試験でございます。

③の試験につきましては、27行目でございますが、著者らはDENで誘発される肝がんDNOP投与により統計学的に有意に促進されたとしております。

33ページからが内分泌系及び生殖・発生への影響ということで、生殖発生毒性試験の概要を記載いたしました。

2行目からが一代繁殖毒性試験の概要でございます。この試験はCD-1マウスにDNOPを混餌投与して一代繁殖毒性試験をしている試験でございます。試験結果につきましては33ページ18行目から22行目に記載いたしました。また、この試験につきまして著者ら、NTP、環境省でNOAEL等を考察しておりましたので、その概要を33ページ24行目から34行目に記載いたしました。

34ページ、発生毒性試験の概要でございます。その試験につきましてはSDラットにDNOPを妊娠6日目から20日目に強制経口投与した試験でございます。試験の結果につきましては35ページの表Ⅲ－10に記載しております。

また、この試験につきまして、DNOP投与による母動物の影響を検討するためにサテライト試験を行っております。その試験の結果を35ページ、表Ⅲ－11に記載しております。この試験につきまして著者ら、NICNASがそれぞれNOAEL等の考察をしております、その内容を34ページの19行目から29行目に記載いたしました。

以上が発生毒性試験の概要でございます。

35ページ9行目からがエストロゲン様作用の検討ということで、*in vivo*、*in vitro*にお

ける検討をしております、その概要を記載いたしました。いずれもエストロゲン様作用は認められておりません。

以上が生殖発生毒性試験の概要でございます。

次に36ページからが遺伝毒性試験の概要でございます。*in vitro*試験の概要を表Ⅲ-12に記載しております。いずれも陰性又は〈参考〉の試験でございますが、疑陽性という試験結果がございます。

また、37ページの参考試験につきましては、DNOP単体ではなくてC6～C10のフタル酸エステルmixtureの遺伝毒性試験を調べたものになります。

37ページ6行目からが*in vivo*における試験の概要でございますが、*in vivo*における遺伝毒性試験は見当たりませんでした。

9行目からがCPSC、38ページ5行目からがNICNASの遺伝毒性の評価でございます。

39ページ、参考でございますが、その他の試験といたしましてC6～C10のフタル酸エステル混合物の細胞形質転換試験の概要を記載いたしました。試験結果は陰性でございます。

以上が各種毒性試験の概要でございます。

40ページからが実験動物等における影響のまとめということで、調査会としての見解を記載しております。

2行目からでございますが、得られた各種動物試験の結果から、DNOPの急性毒性は弱く、亜急性、慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓でした。また、次世代の発生、発達への主な影響として、発生毒性において第14肋骨の発生頻度の増加が認められております。繁殖能への影響は認められておりませんでした。

亜急性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性試験のそれぞれに関する知見のうち、最も低い用量で影響が見られた試験などを特にTDI設定に当たり重要な試験として選定しております。選定した試験につきましては表Ⅲ-14に記載のとおりでございます。

また、この表に記載しました4つの試験につきまして、それぞれ調査会としての見解を42ページの2行目から順番に記載しております。

42ページ2行目から11行目が、亜急性毒性試験の考察でございます。

14行目から22行目が、慢性毒性/発がん性試験の考察でございます。

42ページ25行目から43ページ6行目につきましては、生殖発生毒性試験及び発生毒性試験の考察が7行目から10行目でございます。

43ページの12行目から28行目が、遺伝毒性に関する考察でございます。

説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

今、事務局から20ページから始まって、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性と説明がありまして、40ページからがこの調査会としての意見、まとめという形になっております。特に40ページ、41ページのところには、各毒性試験の一

番代表的な、あるいはTDI設定に当たって重要と考えられる試験がまとまっていて、それぞれのNOAELあるいはLOAELと考えられる用量が記載してあります。これが非常に重要な点かと思いますが、各専門委員の先生方から御意見いただければと思いますが、いかがでしょうか。

曾根先生、42ページにコメントという形で意味がわかりにくいのではないかとということなのですが、解説といたしますか、説明していただけますか。

○曾根専門委員 42ページの8行目から11行目のところで、甲状腺の濾胞サイズの減少等については、肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響であると考えというように二次的な影響であるところ突然決断をされていて、これまでのところでは一度も二次的現象だということを書いていないとか、現象だけ書かれているので、通常、肝肥大の二次的な甲状腺の変化というのはむしろ減少ではなくて、甲状腺重量が増加する。肝肥大の重量が増加すると薬物代謝酵素が上がってT3、T4が下がって、そしてTSHが上がって、甲状腺重量が上がるというのが二次的なことと考えられていると思うのですけれども、酵素誘導と言ってもこれは今回の場合は脂質、有意差があったものはどれも薬物代謝酵素というよりも、酵素は酵素なのですけれども、脂質代謝の酵素で、さらに先ほどの発がんのところの結論のところでも、通常、フェノバルビタールとか3-メチルコランズレンとかβ-ナフトフラボンとか肝腫瘍を出すものというのは、肝肥大があって薬物代謝酵素の誘導があって、それで甲状腺の二次変化、甲状腺重量、濾胞サイズの拡大というものがあるのですけれども、今回の場合は少し違うので、少し違和感がありまして、このようなコメントにさせていただきました。どのように書いていいのかわからないのですけれども、少なくとも肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響であると、ここには断定すべきではないと思います。

○能美座長 事務局、原文といたしますか、著者の考察としてこのような形になっているのでしょうか。

○吉田委員 曾根先生に確認したいのですが、甲状腺のサイズは小さくなっているのですか。

○曾根専門委員 そう書いてあります。亜急性毒性試験の何ページでしたっけ。

○今井課長補佐 文献番号は30番です。

○吉田委員 表でいくと22ページですか。

○曾根専門委員　そうですね。22ページの表Ⅲ-6の濾胞サイズが。

○吉田委員　濾胞サイズは小さくなります。小さくなるのは当たり前です。サイズが小さくなるということは丈が高くなるので、増えるのですね。ということは、むしろ活性が上がっているというように病理学的には見ますので、これはむしろgoiterのようになってもらっては困る。小さくなって、私たちは肥大とも言うのですけれども、丈が高くなって、中のコロイドの色も変わってくるというのはあります。

あと、肝肥大との関係はフェノバルビタールで、一相酵素と二相酵素というのは違いますから、そこは今回UDPGTなどははかっているのですけれども、レゾルフィンなどはかっていますね。そういうものもはかっているのです、この剤の全体を見ますと、これを先生方に御判断いただきたいということなのですけれども、恐らくこのものが直接的に甲状腺をというよりも、むしろ何らか二次的にというほうが考えやすいのではないかとするので、私は余り違和感なく拝見してはいたのですけれども、確かに肝臓の所見は非常にわかりにくいので、曾根先生に直していただいたほうがわかりやすいかなと思ったのですが、甲状腺については特にダイレクトに甲状腺への影響というのは余り考えにくいのではないかと。

○曾根専門委員　逆に質問です。23ページのHintonらの1986年の下の1~2行、この所見と濾胞サイズの低下の所見というのは一致していると考えていいのでしょうか。

○吉田委員　濾胞サイズは小さいのですけれども、濾胞のサイズと濾胞上皮細胞が小さくなることは違うのです。濾胞が小さくなるということは、どんどん甲状腺ホルモンをつくらないうとコロイドとしてためておけないような状態ということは、甲状腺としては活性が上がっているのです、だから丈は高くなっている。ですからここの中の例えばゴルジ装置の肥大、ミトコンドリアの損傷というものがわからないので確認したいと思ってはいたのですが、むしろゴルジ装置が肥大することは細胞としてはactiveになっているということなので、私は一致するかなと思ったのですが、ミトコンドリアの損傷については確認したいと思いますが、ただ、余り電顕写真がきれいではないのできちんと確認しますが、むしろ私は肥大ということでactivityが上がっているのではないかと考えたのですが、中江先生、そういう解釈でいいですか。

○中江専門委員　そのとおりだと思います。

ついでに細かい話で、23ページの21行目のところですが、この修正は何のためにしたのでしょうか。「の」と「所見では」を入れて電子顕微鏡云々を消しているのは。こうしてしまうと「組織所見では」になるとちょっとまずいです。Histologyになってしまうのですが、histologyではここまで見られるわけがないですから。

○石原専門委員 私が「電顕所見観察」を削除してはいかがかと意見をさせていただきました。それは18行目に「甲状腺組織の電子顕微鏡観察を行った」と記載しておりますので、20行目では電顕観察をしたということがダブるのではないかと思います、リソソームとかゴルジ装置の部分を見えていますから、電顕で観察されたと。

○中江専門委員 そうなのですから、組織所見と言ってしまうとどうもいけないのです。それであれば、「甲状腺組織の電顕所見では」とか、そういう表現にさせていただけるとありがたいです。

○石原専門委員 そうですね。では電顕組織所見と訂正をお願いします。

○能美座長 そうしますと、もとに戻って42ページの曾根先生がおっしゃっていた、コメントされていた下線の引いてある8行目から11行目ですが、NOAELの設定根拠としなかったというのは、それはいいといいますか、その理由として肝臓における云々というのは、そういうつながりではないということなのですか、ここはどのような形で、吉田先生、何か修文の案といいますか。

○吉田委員 もし入れるのであれば、全ての項目について測定されているわけではないがと言うのか、ただ、ここはもう、この専門調査会での御判断の結果を書くので、むしろ今まで見られた肝臓肥大の所見あるいは甲状腺の所見及び幾つか酵素をはかっているの、それらの所見を総合的に判断しというようなことを一言入れるかということになりますけれども。

○曾根専門委員 私がひっかかっていたのは、肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響。ここが断定できるのかなというところなのです。今までの証拠から考えて、はっきりここで断定してしまっているのかという疑問なのです。

○吉田委員 そうしたならば、可能性が高いでもよろしいのではないかと思います。

○曾根専門委員 そういう感じ、そうですね。

○吉田委員 かなり可能性は高いとは思いますが。

○曾根専門委員 可能性が高いのだとすると、22ページのところに一言必要はないのでしょうか。22ページの濾胞サイズの減少のところ、Poonらのところの甲状腺の変化は、そういうコメントが著者らではなかったのでしょうか。肝肥大による二次的なものという。

○山添委員 私もはっきりしているわけではないのですけれども、これはエトキシレゾルフインのデメチラーゼは上がっているのです。CYP1Aだと思えるのですけれども、そちらが上がっていて、その場合は肝肥大を起こさない。ただし、代謝酵素誘導は特定の形で起きる。UGTが上がっている可能性が高いので、現象として矛盾しているかということ、矛盾はしていないと思います。ただ、明確にUGTを測定していないので、それでサイロキシンのレベルが変化をしたのがUGTだという明確なデータは出していませんけれども、状況証拠としては矛盾はしていないと思います。

○曾根専門委員 もう一つ質問をさせてください。そうしますと、甲状腺重量の増加というのは濾胞サイズが減少することと、重量サイズが増加することというのは、病理的な観点で見ると甲状腺の重量が大きいという場合には。

○山添委員 ストックの問題です。

○吉田委員 一つ一つが小さくなっている。ここに多分、決定的に抜けている所見は、増殖がかかっているのです。増生がかかっているのですけれども、その所見が抜けているだけだと思います。だから甲状腺が小さくなっているのは、むしろ甲状腺のサイズとしては大きくなっていると思います。

○能美座長 そうしますと、曾根先生、42ページの肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響であると考えというのは、これは証拠がないではないかということですね。先生おっしゃったのは。

○曾根専門委員 今の話だと証拠があるということなので。

○小野専門委員 その文章を肝臓における酵素誘導の結果として生じた影響である可能性が高いと考えるということはどうでしょうか。

○能美座長 事務局、そういう形でいかがですか。では、そういう形で修正させていただきます。

他には、どうぞ。

○中江専門委員 まず1つ、先ほどのミトコンドリアの件は、原著にもダメージと書いてあるだけなのです。だからそれ以上どうしようもないです。おっしゃるように、この写真で評価するのは難しいです。それは別にそれだけのことなのですけれども、他に気になった

のが2点ありまして、1点は37ページから38ページにかけてで、CPSCとNICNASの話は今の書き方だと一見すると *in vivo* 試験の続きのように読めるので、これはまずい気がします。だから今、①が *in vitro*、②が *in vivo* とあって、8行目あたりに③とするのか何か知らないけれども、「*in vivo* の話ではない」ということを書かないと、あれ？と思います。ないと書いているのに何を長々と書いていると思うし、読んでみたら何も書いていないので意味がありません。ちょっとこれは考えてください。

それは表記上の問題なのですが、もう一点は42ページの14行目から22行目で、ここで慢性毒性と発がん性試験の話をしていますが、例の二段階発がんの話が何も書いていないのです。それはよろしいのですか。参考資料と言いながら、二段階試験でDENによる前がん病変の発生を増強したというデータがあることについてこの調査会としてのまとめに何も書かないというのは、それでよいかというのを議論していただければと思います。書くか書かないかということも含めて議論していただきたいと思います。

○能美座長 プロモーター作用があるということですね。それを42ページのまとめのところに記載するかどうかということなのですが、毒性の先生方、いかがですか。

1つの考え方としては、TDIの設定にかかわるところをまとめのところに書いたという考え方も1つあるかなと思うのですが、定性的にそういう性質を持っている。それは重要な知見だから記載したほうがという考え方もあります。

吉田先生、いかがですか。

○吉田委員 二段階という非常に特殊な段階、状態をある意味ではつくって、すごく出しやすい形にした場合は確かにラットでは出るということかもしれませんが、今回弱いですが、ある意味ではPPARの性格もあるし、恐らくげっ歯類特異的と考えるほうが、下のほうはGSTPですから別の部分も酵素誘導なのかもしれませんし、あるのですが、少なくとも2年間投与した実験において、それも1%というかなり高い用量でも出てこないというほうを重視したほうがいいのかなというように思います。

ただ、参考のデータが消えるわけではありませんから、読む方が読めば非常に高い用量で、かつ、そういう状況をつくれればプロモーター作用としては定性的には出てくるかもしれないということはおわかりになると思うので、これでマウスでは出ないということのほうを重視されたほうがいいのかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○能美座長 そうすると、あえて記載はしなくてもということですか。

中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 議論の結果がそうなるならいいです。別に発がん性があると言いたいわけではないので。ただ、参考資料としては載っていて、それこそ見る人が見ればこれは「プ

ロモーション効果があるよね」というものがあり、かつ、片方は1用量、片方は2用量で500 mg/kgで出ているわけです。それについて参考資料として挙げておいて、このまとめのところでは一顧だにしないというのは、いかがなものでしょうか。今、吉田先生が言われたようなことを、全部書かないにしても、それっぽい、「こういうものもちゃんと評価したよ」ということを書かないでもいいか。

何度も言っていますけれども、何も知らない読者が読めば、「片方でそういう参考資料を挙げているのに、それを評価していないのですか、挙げただけですか」という印象は否めない。だからそれは皆さんわかってそうなさるといふのなら別にそれ以上、特に強くは言いませんけれども、そういう非難はあるかもしれない。非難というか読者が困るかもしれない。その辺は飲み込んで書かないと。皆さんがいいとおっしゃるのなら、それはそれで別にいいですけども、個人的には一言でもさらっと書いておいたほうがいいんじゃないかと思います。「ちゃんと評価していますよ」と言うほうがいいんじゃないかと、個人的には思います。

○吉田委員 その場合は、げっ歯類において肝腫瘍の可能性があると書くというわけですね。

○中江専門委員 参考資料で、これこれとしてプロモーション効果があるけれども、これはげっ歯類特異的であり、かつ、それよりも先ほどおっしゃったマウスの話があるので、調査会としてはヒトに外挿される発がん性がないと判断したというような書き方ですかね。

○吉田委員 そこまで書き込まれるならば、私は特に異論はありません。肝臓腫瘍があったという事実だけを書いてしまうと、それは非常にかえって懸念を生じさせるかなと。そこまでこの専門調査会として書き込まれるのであれば、異論はございません。

○中江専門委員 そこまで書いたほうが、「きちんと見ましたよね」という印象が読者にわかるし、読者的に言うと、ごそっと今載っている状態の「あれはどうなの」ということにお答えを一応与えているので、そのほうが個人的にはいいと思います。

○能美座長 42ページのまとめの14行目から22行目の発がん性のところというのは、NOAELの設定にどれを使うかということと、その理由が記載されているので、もしプロモーション効果について記載するのであれば、その後ろ、例えば22行目の後ろにそういうことについて何か付記するとか、そういう形はどうかと思うのです。もしあれでしたら吉田先生から事務局に文案を投げてくださいというように思うのですが、いかがですか。中江先生、何かありますか。簡単に記載していただいて、それが別にNOAELあるいはTDIの設定にかかわるわけではなくて、定性的にこのような性質があるかもしれないということで、

この調査会として議論しましたということを記載すればと思うのです。

○中江専門委員 この章は、40ページの1行目に書いてあるように、我々としてTDIだあるいは何だというようなものを決めるために書いていますけれども、書面上で言うとあくまでも実験動物等における影響のまとめです。だからそれがTDIに関係しようがしまいが、書くべきことは書かないといけないと、私は思う。先ほど吉田先生と私とでお話したことは録音されているから、事務局のほうでそれに基づいて書いていただければ、後で文案はもちろん見ますので、そうしていただければいいのではないですか。

○能美座長 事務局いかがですか。

○関野評価第一課長 基本的にそのように決めていただいたので対応させていただきたいと思いますが、一応、議事録に残すという意味で一言申し上げておくと、まとめに書くとなると一定の調査会での評価をしたという形になるので、そうするとその32ページのところは本当に参考のままでもいいかという話に小役人的に言うとなるのかなと思っていますが、それでもなお触れておくべきだということがあるという御判断だと理解をさせていただいて、何らかの記載を書いてみて見ていただくということで、結論としてはそれでも構わないと思っています。今、申し上げたことを気づきの点として触れさせていただきたいという部分でございます。

○能美座長 何らかの文章を入れるということで、事務局のほうで文案をつくって、毒性の先生方に見ていただく、あるいは吉田先生から簡単な何か案を出していただいて、事務局へ投げいただければと思います。

あと40ページ、41ページのところにTDI設定に当たって重要な試験及びその評価ということで、各毒性ごとにLOAEL、NOAEL、その根拠、毒性所見というものが事務局でまとめてあるわけですが、これについてはいかがでしょうか。各毒性の先生方から見ていただいて、これで妥当だということであれば何の問題もないと思うのですが、いやいやこれはつけ加えたほうがとか、修正がということがあればおっしゃっていただければと思うのですが、いかがでしょうか。

田中先生いかがですか。41ページの生殖発生毒性のところ。

○田中専門委員 記載としてはこれで問題ないと思います。

私が思ったのは、このところで最終的なTDIの値までの結論を書く必要はないのですね。だからそういう意味で、その根拠となるということの文章で言うのならば、これでいいと思います。

○能美座長 この後で回を改めまして、総合的にこの中でTDIはどのように考えるのかということがありますから、これはあくまで各試験について、幾つかある複数の試験の中でこれを選んだらいいのではないか。選ぶとするとNOAEL、LOAELはこうなるのではないか。その根拠はこうだという。

中江先生、慢性毒性/発がん性、那須先生も含めて40ページの下のところにありますが、これで問題ないでしょうか。

○中江専門委員 はい。それは構わないと思います。

ただ、43ページの17行目から19行目までは、何でここで書いてあるのですか。マウスの発がん性はないと判断していると書いてありますけれども。これは遺伝毒性の次にわざわざ載せていますが、そのWoodらというのは先ほどの42ページの14行目から22行目の話ですね。確かにそちらには発がん性の云々は書いていないけれども、何でこんなに飛ばして書いてあるのですか。だから42ページの14行目に発がん性試験云々と書いてあるのだから、書くなれば先ほどの22行目の後にここを持ってきて、その後に先ほどのプロモーターの話を書くのが普通ではないですか。こういう書き方をしたのには、何か特に意図があるのですか。

○今井課長補佐 遺伝毒性のところは御議論いただきたいところなのですが、事務局として考えましたのは、遺伝毒性について12行目からですが、まずAmes試験で陰性というデータはあるけれども、*in vivo*のデータがないということで、データは十分ではなかった。それと発がん性の懸念がないと判断できるということと、さらに他のフタル酸エステルにおいて、22行目から26行目のような判断をこれまでしてきていただいていますので、27行目の「以上から」というのは、これらの知見を踏まえて遺伝毒性についてこのように判断できるのではないかと考えて、こういう構成にしております。

○中江専門委員 それは本末転倒です。これは私も気がつかなかったのですが、申し訳なかったのですが、現在の43ページの17行目から19行目は、先ほど申し上げたように42ページの22行目の後に評価として書いて、その後、先ほど議論になったプロモーターの話、懸念はないですよという話をしておく。それは先に書いてもいいです。どちらでもいいです。、遺伝毒性に懸念がないという点で発がん性がないから遺伝毒性がないという論法はよくわかりませんが、どうしても書きたければそういうこともあるのでと再録するのならまだいいけれども、前になくてここにあるのはおかしいです。それで今、言ったように再録したければ別にそんなにおかしくはないけれども、ただ、発がん性の懸念がないことが遺伝毒性の懸念がないことの根拠にならないと思います。

○能美座長 そうですね。私が言うべきことを中江先生が言っていたので、非常に

ありがたいと思います。

私も43ページの17行目から18行目、このまま削除するか、あるいは前のページ、42ページのどこかにつけ加えるのがいいと思います。あるいは42ページのところには、20行目にヒトにおける発がん性の懸念はないと判断したというものが出ているので、これで十分かなという気もするのですが、その上、さらにWoodの結果というものを書いておく必要はありますか。ですから極端な話、43ページの17行目、18行目は全面削除で、42ページにはつけ加えない。ただ、42ページにつけ加えるのは先ほどのプロモーターの話だけ。それではいかがでしょうか。

○中江専門委員 それでもいいです。20行目に書いてありますからね。それでいいと思います。

○能美座長 事務局いかがですか。

○今井課長補佐 遺伝毒性のところの御判断を御議論いただきたいのですが、そうすると12行目から16行目と22行目から26行目の理由をもって、27行目から28行目の御判断をいただけるということによろしいでしょうか。

○能美座長 私はそれでいいと思うのですが、他の先生方から御意見は。

○中江専門委員 結構だと思います。

○吉田委員 能美先生に一度確認したいなと思っていたのですが、結局、遺伝毒性というのは発がん性の懸念というために行っていて、今回 *in vivo* の試験がないということなので、結果として長期のマウスでは発がん性はなかったということになる。例えばこういう情報でもし今回データがないとすると、文言は変わってきますか。

○能美座長 発がん性のデータがないとするとということですか。それは関係ないと思います。発がん性があってもなくても遺伝毒性はある場合もあるし、ない場合もありますから。ですから遺伝毒性発がん物質かと言われると、それは発がん性試験の結果がないと何とも言えないわけですが、遺伝毒性物質、特にここで閾値がある云々を問題にするような、DNAと反応するような遺伝毒性物質なのかということには、発がん性があるとかないとかというのは直接というか、全く関係ないと思います。

○吉田委員 今回は特に先生がそういう御懸念がないのであれば、例えば *in vivo* の試験がなかったとしても、それは総合的に判断して、この物質については生体にとって27行目か

ら28行目に導かれるということによろしいですか。

○能美座長 通常であれば*in vivo*の試験というのは必要だと思います。もしここで他の調査会などであれば、これは追加してください。そうでなければ評価できませんという言い方になると思います。ただ、ここにありますようにこれまでフタル酸類というのは随分やっておりますので、そういう点から考えて、ここであえて*in vivo*の試験がないからこれは遺伝毒性を判断することができない。したがって、TDIの設定もできないんだということを強硬に主張するというのは科学的に正しくないと思います。

ですから今回のこういう物質についてですと、これまでのフタル酸類の経過もありますので、*in vitro*の試験で特にAmes試験では陰性という結果がしっかり出ていますから、生体にとって問題になるような遺伝毒性の懸念はないと結論してよろしいと思います。そこには発がん性があったかないかということは全く関係ないと思いますので、17行目、18行目は削除していただいたほうが良いと思います。

○吉田委員 恐らく事務局の懸念というのは、そういうところだったのかなと思ひまして、先生に一度お伺いしたいと思っていました。

○能美座長 *in vivo*の試験があったほうがよろしいと思います。

○那須専門委員 これはコメントなのですけれども、順序としてできれば発がん性と遺伝毒性は近いほうが良いと思いますので、生殖毒性を先に持ってきて、それで発がん性、遺伝毒性というようにされたらいかがでしょうか。

○能美座長 まとめのところですか。

○那須専門委員 はい、まとめのところです。

○能美座長 事務局いかがですか。

○関野評価第一課長 そうすると発がん慢性毒性の前に生殖が来る。亜急性との間に入るという形になりますか。

○那須専門委員 逆にしたらどうでしょうか。生殖を後にする。生殖が真ん中に入ってしまうので、どうしても。

○能美座長 発がんの後ろに遺伝毒性を入れて、一番最後に生殖を入れたらどうですかと。

曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 私はこのままでいいと思います。というのは、遺伝毒性というのは発がんだけではなくて、生殖発生毒性にも影響を及ぼすものですので、変異原性のものと生殖発生毒性があるもの、オーバーラップしているものも幾つかありますし、先ほど能美先生がおっしゃっていたように、遺伝毒性というのは独立して遺伝的な毒性、DNAに対する影響があるかどうか。その結果から生殖発生、発がんに関してのメカニズムの類推というか、影響の類推ができるということなので、従来どおりこのままの順番でいいのではないかと思います。

○那須専門委員 多分、今、曾根先生がお話されたことはよくわかるのですが、ただ、ここの遺伝毒性は生殖発生毒性、次世代のほうまでは推測できるものでしょうか。むしろ発がんという観点で、がんとの関係においてやっている試験のほうが多いような気がしますので、先ほどの提案をしました。

○能美座長 これまでもこういう並びだったのかなという気もしなくはないのですが、この物質だけではなくてですね。

○那須専門委員 こういう並びで通例やっているというのだったら、それでも結構です。ただ、今ちょっと離れているところで議論が生じてしまっているので、近いほうがいいのかなというように思います。

○能美座長 事務局いかがですか。

○関野評価第一課長 基本的には我々の考え方は、今、書いてある並びで今までもやってきておまして、それは曾根先生から御意見をいただいているような観点も含めて、論理的といいたいでしょうか、妥当かなと考えておりました。

読みやすさという意味では、整ってきますと専門委員の先生方からいただいたコメントの部分のボックスが外れますので、少しは近づくことにはなるので、それでもう一度見ていただければと思います。

○能美座長 では那須先生、ボックスが外れた状態で見ただいて、また御意見をいただければと思います。

そろそろ時間もなくなってきたわけですが、何か毒性の点で追加の御議論はございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○曾根専門委員 代謝のところの18ページの最後から19ページにかけて、先ほど小野先生が横井先生に質問された表Ⅲ-5の小腸、ヒトとラットで数が少ないので比較できないとおっしゃっていたのですけれども、それについても100倍ぐらい違って、これは加水分解速度ですが、18ページですと代謝経路がヒトと動物は同様であるということしか書かれていなくて、何か一言書く必要があるのかどうかという、ここはどのように考えたらいいのかなとひっかかっています、質問させていただきました。

○佐藤委員長 表の話なのですけれども、17ページのヒトというのは上と単位が違うのではないですか。1,000倍違います。ナノとマイクロだからちょうど合うぐらいか。

事務局、単位はこれで間違いないですか。

○内山係長 22番の論文です。

○今井課長補佐 Table3にnmol product formed per hour per mg of proteinとあります。

○佐藤委員長 上のほうは μ molでいいのですか。

○今井課長補佐 Table1ですが、 μ molです。Table2も μ molです。

○能美座長 そうしたら μ molに合わせたらどうなのですか。それはまずいのですか。

○松永専門委員 たしかこれは分母のところ違って、動物実験は粘膜をはぎ取っているのですけれども、ヒトの場合は組織を凍結させて、それからやっていますので、菌組織とかいろいろなものでかなり動物のほうは活性のあるところだけとっているということになります。ただ、どのぐらい粘膜以外の蛋白が来ているかというのはわかりません。

○能美座長 なかなか比較は難しいということですね。

○松永専門委員 そうですね。一概には。例数も少ないですし、ヒトの場合、個体数が、ばらつきが大きいです。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。よろしいですか。

○曾根専門委員 わかりました。

○能美座長 他に何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、このような形で今日の議論を踏まえて事務局で修正案を作成して、専門の先生方へ送ってください。専門の先生方におかれましては、担当の先生以外の方におかれましても可能な限り事前に事務局へコメントをお送りください。

それでは、次に議題（２）その他について事務局、何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の器具・容器包装専門調査会は、5月23日に開催予定でございます。

○能美座長 以上で第42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。