

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第19回会合議事録

1. 日時 平成24年7月13日（金） 14：00～16：52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 座長代理の指名について
- (2) フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）の食品健康影響評価について
- (3) ポリエチレンナフタレート（PEN）の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

能美座長、井口専門委員、川本専門委員、中江専門委員、那須専門委員

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、山添委員、三森委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、
林課長補佐、今井評価専門官、山本係長、五十嵐技術参与

5. 配布資料

議事次第、座席表、器具・容器包装専門調査会専門委員名簿

資料1 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）

資料2 尿中代謝物濃度からの摂取量推定（試算）

資料3 フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）食品健康影響評価（案）

資料4 ポリエチレンナフタレート概要

参考1 「器具・容器包装に用いられる合成樹脂の安全性評価法に関する研究」

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第19回器具・容器包装専門調査会を開催いたします。

本日は、専門調査会メンバー10名中5名に出席いただいております。田中専門委員、広瀬専門委員、横井専門委員、吉永専門委員、吉田専門委員は御都合により欠席であります。食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。お忙しい中、御出席いただきまし

てありがとうございます。

本日の議事は、議事次第にありますように、(1) 座長代理の指名について、(2) フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) の食品健康影響評価について、(3) ポリエチレンナフタレート (PEN) の食品健康影響評価について、(4) その他となっております。

議事に入る前に、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○前田評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただく前に、先般、7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告を先にさせていただきます。

本日御出席されてございますのが、新任でこのたび委員長代理に就任されました佐藤委員長代理でございます。

○佐藤委員 佐藤でございます。よろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 お隣が、このたび新任で委員長代理に就任されました三森委員長代理でございます。

○三森委員 三森です。よろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 そして、新任で就任されました山添委員長代理でございます。

○山添委員 よろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 そして、本日欠席でございますが、再任されました熊谷委員が7月2日の食品安全委員会におきまして委員長に互選されたところでございます。そして、新任といたしまして石井委員及び上安平委員が食品安全委員会の委員に就任されまして、村田委員が再任されております。

以上、御報告でございます。

○林課長補佐 それでは、私の方から資料の確認をさせていただきます。

まず議事次第、座席表、専門委員名簿でございます。資料1といたしまして「器具・容器包装評価書 フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) (案)」でございます。資料2といたしまして「尿中代謝物濃度からの DEHP 摂取量推定 (試算)」、資料3といたしまして、タイトルでは「VI.食品健康影響評価」となっておりますが、DEHP の食品健康影響評価 (案)でございます。資料4が「ポリエチレンナフタレート概要」、それから、参考1といたしまして「器具・容器包装に用いられる合成樹脂の安全性評価法に関する研究」でございます。

以上が本日の配布資料でございますが、不足等があればお知らせください。

○能美座長 よろしいでしょうか。

○能美座長 それでは、議事の(1) 座長代理の指名について、に入らせていただきます。

食品安全委員会の委員の改選に伴いまして、当専門調査会の座長代理が空席となっております。

食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第5項によりますと、座長代理は座長が指名することとなっておりますので、私としては、本日は欠席されておりますが、本専門調査会での御経験が豊富で、また器具・容器包装にかかわる評価法についても御見識の深い広瀬専門委員に座長代理をお願いしたいと思いますが、先生方の御意見はいかがでしょう

か。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

では、広瀬専門委員に座長代理をお願いすることといたします。

それでは、引き続き事務局から「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させていただきます。

○林課長補佐 本日の議事につきまして、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 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。

以上でございます。

○能美座長 それでは、議事の (2) フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) の食品健康影響評価についてです。

まず、事務局から資料の説明をお願いします。

○林課長補佐 それでは、本日の DEHP に関する資料全般について御説明申し上げます。

まず、資料 1 の評価書 (案) でございます。前回の調査会での審議を踏まえまして一部修正をしております。これまでに先生方からいただいた御指摘のほか、前々回御審議いただきました体内動態の種差の部分、また、前回御審議いただきました発がんのメカニズムの内容を反映しております。

また、64 ページからでございますけれども、「ヒトにおける影響」の部分ですが、第 16 回器具・容器包装専門調査会において、既にヒトにおける影響については、知見の確認、御審議をいただいているところではございますが、その際に御担当の吉永専門委員から指示がございまして、また吉永先生に作業いただいて知見を追加しております。

また、83 ページから「ヒトに対する暴露量の推定」がございしますが、ここの部分の 92 ページからは、「暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定」ということで、ヒトの暴露量の推定に関しての知見についても追記してございます。本日、ヒトへの影響とあわせて、ヒトの暴露量推定に関しての御審議をしていただければと思います。

なお、体内動態の種差に関してでございますが、本日御欠席の横井専門委員から訂正のコメントがございましたので、御紹介いたします。

5 月の第 17 回の専門調査会において、評価書案の 13 ページから記載がございますグルクロン酸抱合に関しましての種差に関する Albro らの論文につきまして、横井先生の方から、1982 年と 86 年の文献を取り違えて御発言をされてしまったということをお聞きしております。具体的な内容といたしましては、まず活性測定方法については、膜を軽く可溶化する試薬を入れていて問題はなく、また 82 年の論文のとおり、やはりラットの尿中にはグルクロン酸抱合代謝物は排泄されない。一方、肝ミクロソームでは、那須先生の論文、これは伊藤ら (2005) の論文でございしますが、この論文にもあるように、MEHP のグルクロン酸抱合代謝酵素は、ラットでもマウスでも同様に活性が検出されて

おり、結論、すなわち「抱合能に大きな種差はない」というところは変わらないという訂正のコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

資料 1 に関しての説明は以上でございます。

続いて資料 2 でございますが、これは尿中代謝物濃度からの DEHP 摂取量推定（試算）の結果でございます。これにつきましては第 16 回器具・容器包装専門調査会で試算してはどうかという御提案がございましたので、ヒト疫学の知見の尿中代謝物濃度から換算した DEHP の摂取量の試算結果を示したものでございます。

また、資料 3 でございますが、資料 3 は、前回までの御議論をもとに作成いたしました食品健康影響評価のたたき台でございますので、後ほど御審議いただければと思います。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

では、本日はまず、追加となりましたヒトにおける影響の知見、暴露量推定、摂取量への換算について審議をしていただき、その後、前回、時間の都合で審議できなかった国際機関等の評価を確認いただきたいと思います。そして、最後に食品健康影響評価について審議いただきたいと思います。

第 16 回の調査会で、ヒトにおける影響の知見については既に御確認いただいておりますが、吉永専門委員からの御指摘で知見を大幅に追加しております。事務局から資料 1、評価書案に基づいて説明をお願いいたします。

○山本係長 説明いたします。資料 1 の 64 ページをごらんください。

分量としましては、64 ページから 83 ページまで 20 ページにわたる大幅な追加となっておりますけれども、時間に限りもありますので、なるべく要約して説明したいと思います。

3. ヒトにおける影響の（2）亜急性及び慢性影響のところから説明を始めます。

尿や血液等の生体試料中の DEHP や代謝物の濃度を暴露指標として、主として生殖・発生等に関する多様なエンドポイントとの関連がこれまで調べられ、報告されております。しかしながら、生体試料中の代謝物濃度に基づいて DEHP の正確な暴露量の推定を行う方法というものは確立されておらず、経口暴露量と各種エンドポイントの間の正確な用量反応関係の検討というところまでは至っておりません。また、生体試料中からは DEHP 以外にも DBP、BBP など複数のフタル酸エステル類が検出されており、同様の調査及び検討がなされているというところであります。

まず、①職業暴露ですけれども、経口暴露のみによる健康影響についての知見は得られておりませんが、職業的吸入暴露による影響に関する報告がなされておりますので、幾つか紹介したいと思います。

まず、32 行目、Hardell らは、スウェーデンにおいて精巣がん症例 148 名、それから対照群 315 名を対象とした症例対照研究を行っております。対象者のうち、各種プラスチックへの職業暴露歴がありますと自己申告をした人が症例群で 21 名、対照群で 26 名いました。オッズ比を計算しますと、PVC への暴露群は、非暴露群と比べて精巣がんを

発症するリスクが 6.6 倍であったということが報告されております。

続きまして、39 行目から中国の調査ですが、Pan らが横断的調査を行ったところ、DEHP、DBP を可塑剤として使用している PVC 製フローリング製造工場の男性労働者とマッチングされた対照群について、MEHP、それから MBP の尿中濃度と血清中性ホルモンとの関係について調べました。その結果、職業暴露群では対照群に比べて尿中の MEHP 濃度が高く、大体幾何平均で 100 倍の違いがあり、また血清遊離テストステロン濃度も低かったということが報告されております。

15 行目から、Wang らの知見です。こちらも中国の廃プラスチックリサイクル施設の労働者を対象にした調査で、リサイクル施設の労働者の方が尿中 8-OHdG（酸化ストレスマーカー）が有意に高かったという報告がされております。

続きまして、②男性の生殖系に対する影響です。一番よく影響指標として用いられているのが精子であります。ただ、DEHP 暴露と精子との間に関連があったとする報告は、Hauser ら（2007）の一報だけで、それ以外は関連を見出せなかったと報告をしております。例えば、2003 年の Duty らは、米国人で不妊相談にやってきたカップルの男性パートナー 168 名を対象に横断的調査を行いまして、その結果、比重補正をした尿中 MEHP 濃度と精液パラメータとの間に有意な関連はなかったとしております。

続いて、Hauser ら（2006）、米国での調査です。不妊症の疑いで受診した 400 名前後の男性を対象とした調査の結果、次のページですけれども、尿中代謝物濃度と精子の濃度、運動性、形態との間には有意な関係はみられなかったと報告しております。一方、唯一関連があったという Hauser ら（2007）の報告についてですが、尿中 MEHP 濃度の第 1 四分位から第 3 四分位に濃度が上昇すると、精子の DNA 損傷の有意な増加がみられていたということで、例えば Comet extent の増加は 17.3%、tail distributed moment の増加は 14.3%、さらに Tail% の増加は 17.5%であったということが報告されております。

その次から挙げております Herr ら、それから Jonsson ら、Wirth らの知見 3 つです。それぞれドイツ、スウェーデン、米国での調査ですが、いずれも各種パラメータを見てはいるのですけれども、有意な関連はなかったと報告をしております。

以上が精子に影響指標として見た場合の調査についてです。

続いて、性ホルモンについてです。68 ページをごらんください。性ホルモン等の血中濃度と尿中代謝物の濃度との関連について調べた研究というものも幾つか報告されております。

まず、一番初めの Jonsson というのは、先ほどの精子のところでも出てきた文献と同じものですが、Jonsson ら（2005）のスウェーデンでの横断的調査の結果、性ホルモンとの間にも明らかな関連はなかったと報告されております。

一方、Meeker ら（2009）の報告ですけれども、米国の不妊相談にやってきたカップルの男性パートナー 425 名に関する調査では、重回帰モデルを用いた解析の結果、尿中 MEHP 濃度の第 1 四分位から第 3 四分位に濃度が上昇すると、血中テストステロン濃度が 3.7% 有意に減少、さらに血中 E2 濃度も 6.8% 有意に減少するという報告がされてお

ります。

さらに、次の Mendiola らの知見についても有意な関連があったという報告で、これは米国の 5 つの医療施設で行われた調査の報告ですけれども、69 ページにいただいで、重回帰分析の結果、遊離アンドロゲンインデックス (FAI) と有意な負の相関があったと。さらに、SHBG (性ホルモン結合グロブリン) との間にも正の有意な関連があったと報告されております。

続いて、③女性の生殖系に対する影響についてですけれども、子宮内膜症、それから子宮筋腫といったものとの関連について報告があります。

暴露指標として DEHP、MEHP の血中濃度を用いて、DEHP の暴露と子宮内膜症、それから子宮筋腫との関係について、患者群、対照群を比較した研究が報告されております。子宮内膜症患者では、血中の DEHP または MEHP 濃度が対照群より高いことに基づいて、DEHP の暴露と子宮内膜症との間に関連があったとする報告が複数ある一方、これらの結果とは逆に、子宮筋腫群では、むしろ対照群より血中濃度が低いとする報告もありました。また、尿中代謝物を暴露指標とした調査も行われておりますが、子宮内膜症との関連は今のところは確認されておられません。

以上が子宮内膜症、子宮筋腫についてです。

続いて 70 ページ、性成熟についてですけれども、血中濃度、それから尿中濃度を暴露指標として、DEHP 暴露と女兒の性成熟早発との関連について調べた研究が報告されております。ここに挙げておりますのは 2 つの研究なのですけれども、まず Colon の方です。こちらはプエルトリコの横断的調査で、早発乳房症、いわゆるセラーチエを暴露指標として見た調査で、暴露指標は DEHP 及び MEHP の血中濃度を用いた調査です。こちらの調査ですと関連が示唆されているということなのですけれども、もう一方の Lomenick の調査、これは米国の中枢性思春期早発症をエンドポイントとして見た調査で、尿中代謝物濃度を暴露指標として見ています。こちらでは関連が見出されなかったというものです。

続いて 71 ページ、④母親の暴露と児の生殖・発生に対する影響についてです。今回追記した中でこの部分が一番肉厚になった部分です。

げっ歯類において、妊娠動物に対する DEHP 投与は、児の生殖・発生に影響を及ぼし、胚吸収の増加、生存新生児数の減少、児の低体重、雄児の AGD 短縮、停留精巣、包皮分離遅延、生殖系臓器重量の減少、テストステロン産生の低下、精子産生量低下、精巣毒性などが確認されているというのは、これまで審議いただいたとおりですけれども、ヒトにおいても、母親の DEHP 暴露と妊娠期間や胎児の発育、それから出生児の AGD や体重や身長といった身体サイズ等に注目した調査が数多く行われており、関連が研究されているところです。

まず、出生児の AGD についてですけれども、72 ページの Swan ら (2008) の報告についてです。こちらは 2005 年にも既に調査を行っておりまして、そのときの対象者数 85 名から 106 名に拡大して調査を行ったというものです。その結果、回帰分析をしたと

ころ、AGD との間に有意な負の関連があるということを確認しました。母親の尿中の各代謝物濃度が第 1 四分位から第 3 四分位に上昇すると、AGD の推定変化率が約 4%ほど短くなるということでした。さらに、Longer AGD、Shorter AGD、Intermediate AGD という 3 つのカテゴリに分けて、カテゴリカルな解析をした場合には、Shorter AGD 群では Longer AGD 群よりも数倍も尿中濃度が高かったということです。ただし、このカテゴリカルな解析の方では、特に統計学的な有意差、有意な違いがあったかどうかということには言及されておられませんけれども、そういった違いが Shorter と Longer の群の間に見られたということです。なお、陰茎幅、それから精巣下降との間にも濃度を連続的な変数とした場合の回帰解析の結果は、有意な負の関連があったというふうにされています。これが Swan ら（2008）の報告です。

一方、Huang ら（2009）の報告ですけれども、これは台湾の調査です。こちらでは、男児に関しては AGD 短縮との有意な関連はなかったと。ただし、お母さんの羊水中の MEHP 濃度と女の子の AGD 短縮との間には有意な関連があったということがわかっております。尿中ではそういった違いはみられませんでした。

26 行目からは、Suzuki ら（2011）の報告で、日本人においても Swan らと同様の結果が報告されているというものです。比重補正した MEHP の尿中濃度というのが男児の AGD との間に有意な負の関連があったということです。ちなみに、この調査では、イソフラボンが E2 作用があるということで、イソフラボンに関しても交絡の調整を行っているのですが、イソフラボンに関しては AGD との関連はなかったということがわかっております。

まとめですけれども、妊娠中の DEHP 暴露と出生児の AGD との関連に関する調査数はまだ少なく、73 ページです、必ずしも一貫性のある結果が得られていないが、最近の 3 つの調査結果では DEHP 暴露によって AGD が短縮するということを示唆する結果が得られていることから、動物実験の結果とも整合性があるというふうに考えられます。以上が AGD の知見です。

次は、5 行目、DEHP 暴露と新生児の体のサイズ、体重、身長といった身体サイズの関連を調べた研究に関する報告です。こちらについても三、四の報告があるのですが、妊娠中の DEHP 暴露と新生児の身体サイズの間には、これまでのところ関連は見出されておられません。

続いて、74 ページ 12 行目から、母親の DEHP 暴露と児の停留精巣、それから性ホルモンとの関係についてです。こちらについても今のところ結果は一貫しているものは得られておられません。

評価書案には 2 つ、Main らと Lin らという 2 つの文献を載せております。まず Main ら（2006）の方ですが、母乳中の DEHP 代謝物と男児の停留精巣、それから血中性ホルモンとの間には有意な関連がなかったというものです。一方、Lin ら（2011）の方ですが、母親の尿中 DEHP 代謝物と臍帯血中の性ホルモンとの間に、女兒では負の関連があったが、男児では関連がなかったというものです。

続きまして、b. 妊娠期間及び流産です。Adibi ら（2009）と Wolff ら（2008）は、妊娠期間の延長と関連があったと報告をしております。しかし、これとは逆に、次の 75 ページ、Meeker らは早産と関連している、さらに Whyatt らも妊娠期間の短縮と関連がある、それから臍帯血中の代謝物濃度を暴露指標として用いた Latini らも、妊娠期間が短くなるのではないかと、そういった関連を報告しております。さらに、Toft らは、妊娠前後の尿中代謝物と妊娠初期の流産とに関連があるのではないかと報告をしております。

76 ページ 5 行目にいきまして、ちょっとはしよらせていただきますけれども、以上のように、妊娠期間中の DEHP 暴露指標と妊娠期間の長さに関する疫学調査結果には、特に方向性について、妊娠期間が長くなるのか短くなるのか、そういう方向性については一貫性が見られていないというものです。

8 行目以降、胎盤との関連を調べた単発の研究もありまして、妊娠後期の尿中の代謝物濃度が高い群では、胎盤の栄養膜分化に関する遺伝子の mRNA レベルが低いという報告があったり、あと 17 行目から、流産との関連について調べた研究というものもありまして、尿中の代謝物濃度が高い群では、流産のオッズ比というものが 2.9 で有意であった。さらに、流産の中でも特に妊娠初期の流産のリスクというものが高く、オッズ比は 40.7 にも上るという報告をしている文献もありました。

続きまして、c. 神経行動発達についてです。特に米国、それから韓国の調査が多数報告されております。実際関連があるというふうに示唆している報告も多数あるのですけれども、その作用機序については今のところ不明です。

33 行目からですけれども、先ほどの、AGD 短縮と関連があったと言っていた Swan ら（2010）は、DEHP の暴露と男の子らしい遊びのスコア低下との間に関連があるのではないかとということで、母親への質問票調査に基づく男の子らしい遊びというものの、車とか格闘ですね、そういったものの遊びのスコア低下との間の関連を見たところ、お母さんの妊娠中の尿中 DEHP 代謝物の濃度が高いほど、男の子らしい遊びのスコアが有意に低下するという関連を報告しております。

続きまして、77 ページ 2 行目、Whyatt らの報告です。こちらについては関連はなかったというもののなのですけれども、米国ニューヨーク市に住むアフリカ系またはヒスパニック系のお母さんを対象に前向きコホート調査を行ったとのこと。その結果ですけれども、精神遅滞の影響というものは、DEHP の代謝物濃度に関してはそういった関連は見られなかったのですけれども、DBP 代謝物といったものについては確認がされたと報告しております。

16 行目、Yolton ら、これは米国オハイオ州の調査ですけれども、こちらについては、男児においてのみ各種反射の異常の頻度と有意な正の関連があったと報告をしております。

24 行目以降は、Engel らという人たちによる一連の調査ですけれども、各報告において有意な関連があったとのこと。運動機能だとか認知行動といったもの、それからコミュニケーションの低下といった項目と有意な関連があるということを報告しております。

78 ページ目以降は、韓国からの報告 3 件、Cho ら、それから Kim ら（2009）、そし

てまた別の Kim ら（2011）ですけれども、3 件報告をされております。いずれも、語彙に関する IQ スコアとの間に負の相関が見られたとか、ADHD 症候群に関するスコアとの間に正の関連が見られた。それから、MDI というのは Bayley の乳幼児発達検査で使われる精神発達の指標ですけれども、そういったものと有意な負の関連があったというものです。

続きまして、⑤甲状腺ホルモンに対する影響です。甲状腺ホルモン、チロキシン、それからトリヨードチロニン、甲状腺刺激ホルモン（TSH）との関連について研究が行われております。

36 行目、Meeker らは、不妊症の疑いで米国の病院を受診した男性について、血中の遊離チロキシンまたは総トリヨードチロニンとの関係を調べました。その結果、尿中 MEHP と、79 ページ、有意な負の関連が交絡を調整した後も確認されたというものです。

続いて、ちょっと飛ばしまして 24 行目、Meeker と Ferguson、これも米国での横断的研究で、これについても、これまで関連ありという知見が幾つか見られてきた、そういった結果を支持するものであると報告をしております。

ネガティブだと言っている知見もありまして、次の Huang ら（2007）は、台湾での調査ですけれども、MEHP の尿中濃度とは関連がなかったと報告をしております。一方、関連がなかったと言っている知見もあったものの、かなり信頼性の高い調査で一貫性のある結果が甲状腺ホルモンの血中濃度との間にみられているのではないかというふうに考えられます。

続いて、80 ページの⑥脂質代謝及び糖代謝に対する影響について、BMI や腹囲を指標とした肥満、それからインスリン抵抗性、糖尿病との関連について研究が行われております。

まず、1 つ目の Stahlhut ら（2007）の知見ですけれども、こちらについては有意な関連があったとするものです。その次の Hatch ら（2008）の知見ですけれども、その関連性には性差、年齢差がありますという知見になっております。続いて、81 ページ 9 行目の Teitelbaum ら（2012）の報告ですけれども、これについては関連はみられませんでしたというものです。次の Boas ら（2010）については関連があったというのですが、こちらについては負の関連があったということで、先ほど関連があったと言いました、例えば Stahlhut ら（2007）などの結果とは逆方向の関連性を示すものであります。

以上から、82 ページ 3 行目、報告されている腹囲、それから BMI と DEHP 暴露との間の関連の方向性には一貫性がなく、また男女差も存在するであろうという示唆がありました。

続いて⑦アレルギー性疾患に対する影響についてです。

小児のぜんそく、鼻炎、皮膚炎等のアレルギー症状とハウスダスト中の DEHP との関連が報告されております。

9 行目、スウェーデンにおいてコホート内症例対照研究を行った結果ですが、DEHP はぜんそくと有意に関連をしていたという報告があります。さらに 22 行目、Kolarik ら、

これはブルガリアでの調査ですけれども、ブルガリアの入学前の子どもにおいて、ハウスダスト中の DEHP 濃度と喘鳴との間の関連が見られたというものです。

さらに 31 行目、メタアナリシスをした結果ですが、DEHP、それから BBP を可塑剤とする PVC 製の床材などからの屋内暴露と子どものぜんそく、アレルギーのリスクの関連性が示唆されているということです。

以上、概要ですが、追加分を含めたヒト疫学知見についての説明です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

非常に広範なヒトに対する影響というのが調べられているということがこれからも明らかだと思います。この中で、いろいろなパラメータで DEHP 暴露とそれのヒトに対する影響を調べられた中で、73 ページの最初の方ですか、AGD の短縮ということについては、「最近の 3 つの調査結果では DEHP 暴露によって AGD が短縮することを示唆する結果が得られ、動物実験の結果とも整合性がある。」と記載されております。

それからあと、80 ページ 8 行目、「DEHP 暴露と甲状腺ホルモン類の血中濃度との間の負の関連性は、作用機序は不詳であるが、一報を除く複数の信頼性の高い調査で一貫性のある結果が得られている。」ということで、ヒトへの影響ですから、関連がみられたという報告もあれば、そうでないというものもあるわけですけれども、この 2 点に関しては、今のところ一貫性のある結果が得られているということではないかと思います。

ヒトに対する影響ということで、今日御出席の専門委員の先生方から何か御意見、コメント等をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

井口先生は、こうした生殖に対する影響が御専門ですけれども、何かコメントいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○井口専門委員 6 月にもゴードン・カンファレンスというのがありまして、こういう発表もされていまして、ここに載せられていますので、非常によくまとめられていると思います。

○能美座長 特にどういう点が、今、話題となっているのでしょうか。

○井口専門委員 話題になっているのは、やはり AGD の短縮ですね。AGD の短縮があった子どもを追跡調査すると精子の数が少ないようだというようなフォローアップができているようですね。これは Swan たちの 2011 年の論文が出ていますけれども、ここには AGD のことだけで、フタル酸との関連は直接わかりませんから、ここでは引用する必要はないと思いますけれども。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から何か。川本先生、何かございますか。

○川本専門委員 特にございません。

○能美座長 那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 これだけの疫学情報が集まってくると、もう一つの注目される点は、どういう暴露濃度でこういう結果が出ているかということだと思います。それが明らかになってくれば、動物実験を使わなくてもヒトからのリスク評価というのはできると思いま

すので、その辺はどうだったでしょうか。

○能美座長 この後、ヒトに対する暴露量の推定というのが項目としてありますので。

○那須専門委員 その説明と一緒に結構です。

○能美座長 そうですね。この後、また事務局の方から、83 ページからですか、説明していただいて、それを含めてもう一回戻ってきて討論すればというふうに思います。

それでは、続けて、資料 1 のヒトに対する暴露量の推定のところを説明してください。

○山本係長 資料 1 に基づいて説明をいたします。

92 ページのヒトに対する暴露量の推定のうち、(6) 暴露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定という項目から説明をいたします。

以前、この調査会で、各環境媒体からの暴露については、この(6)の前の項目ですけれども、既にご覧いただいておりますけれども、今回は総摂取量について、各媒体からの暴露を積算するとどういったトータルの摂取量になるかというものの推定について御説明いたします。

まず 8 行目、産総研(2005)の報告です。食事と屋内外の空気を介した DEHP の摂取量を推計しております。食事中濃度としては、環境省が 1998 年に測定した陰膳調査のデータ、それから屋内外の空気中の濃度として、東京都が 2000 年度に測定したデータを用いて推定をしております。モンテカルロ・シミュレーションを用いて一日摂取量の分布を推定した結果が表Ⅲ-6 です。ごらんいただくとわかるかと思いますが、成人よりも、幼児、それから児童期で DEHP の摂取量が高いということがわかります。ただ、経気道暴露と経口暴露、食事と空気を介した暴露で、吸収、それから代謝、影響が必ずしも同じではないということを考慮すると、両暴露経路を合計する手法の適切性については、93 ページにいらしていただいて、留意する必要があるものの、摂取量には食事経由の摂取が大きく寄与している、屋内外空気の吸入はほとんど寄与していないということがわかっております。

しかし、これらの DEHP 摂取量には、PVC 製の手袋などから一部食品に移行しているという可能性も考えられます。というのが、陰膳調査のデータから得られた食事を介した摂取量が、事業者による排出抑制対策が進行中であった時期のものと考えられます。ですので、1998 年のかわりに 2001 年に測定された食事中濃度を用いて、再度同様の推定を行ったその結果ですけれども、DEHP の平均一日摂取量は 1 歳男児で 6.1 $\mu\text{g/kg}$ 体重と、先ほどの推計ですと 21.7 でしたので 3 倍程度減少し、女児だと 5.7 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日ということで、また全年齢層では男性で 1.9、前の推計だと 6.7 でしたので、これについても 3 倍強の減少ということ。それから、女性でも 1.8 というふうに推定をされております。

なお、摂取量の 95%は食事からの寄与ということで、新しい食事中濃度のデータを使ったのですが、食事からの寄与が大きいということには変わりがないだろうと言われております。

さらに、産総研は、1 歳未満の乳幼児について、母乳、人工乳、それから離乳食由来の DEHP 摂取量を、また 1998 年の陰膳調査をもとに推定された母親の DEHP 摂取量を用

いて推計を行っております。その結果、20 行目、最も高い摂取量となった 40～49 歳の母親を持つ出生児の乳児では平均 $2.4 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と推定されております。人工乳経由の場合ですと、乳児で平均 $13 \mu\text{g}$ 、それから離乳食経由の乳児だと平均 $8.8 \mu\text{g}$ と推定をされております。

以上が産総研の推定です。

33 行目、最近、主要な暴露源の一つとしてハウスダストの寄与というものが注目されております。神野（2009）の報告ですけれども、その報告では、飲料水、それから食べ物、室内空気のほか、ハウスダストからの暴露を足し合わせて推計を行っております。

各媒体からの摂取量の 95 パーセンタイル（95%ile）値を用いて推計した結果です。94 ページの 4 行目にいきまして、一日推定摂取量が約 $12 \mu\text{g/kg}$ 体重/日と概算されました。なお、各媒体の寄与率ですけれども、飲料水と食べ物が 55%、ハウスダストが 43%、室内空気が 1.9%に相当すると報告されております。

8 行目から、高木と吉永もハウスダスト中の DEHP に注目して、ハウスダストに関してモンテカルロ・シミュレーションを適用して解析を行っております。その結果、ハウスダスト由来の暴露量の分布を推定しまして、13 行目、50～95%ile 値というのが $2.5 \sim 8.7 \mu\text{g/kg}$ 体重/日であると報告をしております。仮にハウスダスト以外の媒体からの暴露量は一定であるという仮定を置きますと、ハウスダストを介した暴露量に 50%ile 値である $2.5 \mu\text{g}$ を用いた場合の寄与率は 22%、95%ile 値を用いた場合はハウスダストの寄与率は 52%であるとなり、神野同様、ハウスダストの寄与率が比較的大きかったと報告をしております。

以上が、各環境媒体からの暴露を積算することによって推定する方法です。

もう一つが、次の 2. バイオモニタリングデータ、尿中の DEHP 代謝物排泄量から換算式を用いて摂取量を推定する方法です。実際、換算式はどれを用いるかといいますと、94 ページの 29 行目、30 行目にあります換算式[1]というものを使って換算を行います。

まず、式の中にあります UE というものは、クレアチニン 1g 当たりの各代謝物の尿中の排泄量です。これはクレアチニン補正されているものですので、CE：クレアチニン一日排泄量を掛け合わせることで、一日の代謝物の排泄量というものに戻します。さらに、F_{UE} というものは、摂取された親化合物、今回の場合は DEHP ですけれども、それに対する各代謝物の尿中排泄量のモル比で割ってやります。さらに、MW_d と MW_m というのは、それぞれ親化合物、代謝物の分子量でして、その比で割り戻してやるということです。この式は何をしているかというと、尿中にみられている代謝物の量から排泄率を使って、その代謝物がどれだけ尿中に排泄されるかという既存の排泄率を使って、おおもとの DEHP 摂取量というものに割り返そうという、比較的シンプルな式です。

これらの係数のうち、UE というものは各調査で調べられるもので、あと CE というのも一般的に使われている値があります。それから、MW_d、MW_m も定数ですけれども、F_{UE} については、実は複数提唱されているものがあります。これについては、資料 2 の 2 枚紙で左上にホチキスがしてあるもの、それを 1 枚めくっていただきました裏、「換算

に用いた F_{UE} 一覧」というものによくまとまっております。

こちらを見ていただくとおわかりかと思いますが、全部で 5 つ、 F_{UE} 値のセットが提案されているところです。いずれもヒトで DEHP を単回経口投与した場合の試験のデータから得られた値で、DEHP 投与された量の何%が尿中に排泄されているかというものを見たものです。それが代謝物ごとに報告されていて、例えば①の Koch ら (2003) の報告ですと、MEHP 0.024 となっているところの意味は、DEHP 投与量の 2.4%が MEHP として尿中に排泄されたということです。1 つ留意したいところは、全部で 5 つありますけれども、文献によってかなり違い、幅があるということ、それから、現時点でこの 5 つのうちどれがほかと比べてよりよいかというものは、今のところありません。

以上が F_{UE} 値についての説明でした。

こういった換算式を用いて、実際に現在報告されている尿中濃度のデータを使って換算した結果がどうなるかというのをまとめたのが、資料 1 に戻っていただきまして、98 ページの表Ⅲ-5 です。Itoh、牧野 2006、牧野 2007、藤巻ら、Suzuki ということで、全部で 5 つ報告があります。いずれも尿中濃度を測定しているのですけれども、尿はスポットサンプルで得られたものです。それから、代謝物は主に MEHP を測定しておりますけれども、中にはプラスアルファでほかの代謝物をはかっているというものもあります。

全部日本人についての尿中濃度の報告でして、上の 4 つ、藤巻らまでは、自分たちの文献の中で換算を行っているのですが、一番最後、Suzuki については文献の中で換算がされておりませんでしたので、式[1]にのっとって換算を当方で行っております。

まず、尿中濃度というものが左側に並んでいて、それを換算すると右側の推定摂取量になりますというもののなのですが、例えば中央値というものを上から順に見ていただくと、1.81、5.69、5.86、3.8、10.4、3.51、4.55 という値が並んでいるかと思います。多少の違いはあるのですけれども、大体のレンジにおさまっているのではないかと思います。

それから、こちらで実際に換算式を使って試算してみたという Suzuki の方ですが、こちらが幅で示されている理由ですが、先ほども申し上げましたとおり、 F_{UE} 値のセットが 5 つ報告されているわけですし、どれがいいというものを選ばませんでしたので、とりあえず全部を使って計算してみて、そのうち最低のもの、それから最大のものを幅を持って示しているというものです。それを見ていただいてもわかるかと思いますけれども、Suzuki の上にあります 4 つの文献とさほど大きくは外れていない値ということで、大体同じレンジにおさまっているのかなという印象かと思います。

これが、実際の尿中濃度のバイオモニタリングデータを用いて得られる摂取量の推定ということで、この値を念頭に置いていただきつつ、次に資料 2 の説明に入りたいと思います。先ほど説明いたしましたとおり、影響が見られた、見られなかったという報告がヒトの疫学でたくさんされており、尿中濃度がそれらの報告の中に掲載されているわけですが、そういった尿中濃度を実際に使って、さらに換算式というものをを用いて摂取量に換算すると、どうなるかということをもとめたものです。

たくさん知見がありましたので、全部は換算しておりませんが、そのうち動物試験でも影響が確認されております AGD の短縮、それから精子、性ホルモンといったものをエンドポイントとした調査を対象に、先ほどの換算式を用いて摂取量への換算を行っております。

試算の方法ですけれども、クレアチニン補正をしているもの、それからしていないもの、その 2 通りがありましたので、場合分けをして換算を行っております。まず、尿中濃度がクレアチニン補正されている場合については、先ほどから説明しております式[1]を使って計算しています。補正されていない場合ですけれども、実は文献を見てみますと、こちらの方が多くて、提唱されております式[1]というものを改変して、式[2]というものをつくって計算をしてみました。

式[2]についてですけれども、クレアチニンあたりという要素がない分、一日の尿量、それから体重というものを仮定して、公表データを用いて、例えば尿量だと男性 1.5 L、女性 1.2 L というような値を仮に設定して計算をしております。その結果がページをめくっていただいて、3 ページ目以降の結果というところです。

まず、出生児の AGD についてですけれども、換算ができたのがこの 3 つであったということで、まず一番最初の Huang については、尿中の濃度に関して言えば、AGD との有意な関連性はなかったというものです。分布でお示ししておりますけれども、文献の中で得られた尿中代謝物濃度というものが左側にあって、それを換算するとどうなるかというのが右側に書かれている摂取量というところですが、こういった分布を示す集団において有意な関連性は見られなかったということです。

続いての Swan ら（2008）の換算の方ですけれども、こちらについては有意な関連があったというものです。濃度を見ていただきたいと思いますが、これについては、1 つつけ加えておかなければいけないことは、カテゴリーカルな群として Longer、Intermediate、Shorter と示されてはいるのですが、カテゴリーカルな解析については有意かどうかというのは示されていません。ただ、尿中濃度を連続変数と取り扱って回帰分析をした場合、尿中濃度が 25%ile から 75%ile に増加した場合、AGD というのは 4.4%短縮するだろうというふうに言われておりますので、大体それに該当する値をそこに示してあるというイメージで見ていただければと思います。例えば AGD が短くなったという DEHP 摂取量というのは、MEHP をもとに計算すると 1.9~5.9 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、MEHHP では 1.8~61 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日、MEOHP だと 3~8 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という濃度が見られております。この濃度がいかほどのものかということについて、これまで動物試験の結果をずっと議論いただきましたけれども、動物実験で一番低い NOAEL が得られているのが、生殖・発生毒性試験の Christiansen の 2010 の AGD 短縮などをみていた試験でして、その試験で 3 mg/kg 体重/日というものがありません。仮に 3 mg に不確実係数 100 を適用すると、仮の TDI 30 μg というものが出てくるわけです。この 30 という値と比べると、ここでみられている濃度というのは随分と低い濃度であるということがわかるかと思いますが。

次の Suzuki ら（2011）の報告についても有意な関連があるというもので、尿中 MEHP 濃度が 25%ile 値から 50%ile 値の群に対して、75%ile 値から最大値の群で有意に男児の AGD 短縮がみられたというものです。影響が見られたというあたりの摂取量を見ますと、3.33～10.14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というような幅を持った値として出ております。これも先ほどの 30 と比べると低い値というふうに言えるかと思います。

裏面を見ていただきますと、こちらは成人男性の精子、性ホルモンを影響指標としている疫学知見を用いて摂取量の換算を行ったものです。

一番上の Pan ら（2006）の知見は、職業暴露を受けている人たちのものでして、尿中代謝物濃度を見ていただいても、暴露群に関しては非常に高い濃度となっているものです。それを摂取量換算すると非常に大きい摂取量、そういったところで影響が見られているということです。テストステロンの低下というものが影響としてみられているのですが、幾何平均値で言うと 9.7 ng/dL が対照群で、暴露群では 8.4 ng/dL という低下がみられたということです。

続いての Hauser ら（2007）ですけれども、こちらは精子の影響を見ております。先ほど説明しましたとおり、精子についてはたくさん報告がある中で、唯一、関連があったと言っている知見です。こちらの摂取量を見ていただきますと、精子の DNA 損傷の指標が有意に増加したという 75%ile 値の摂取量が 6.1～20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日となっております。

同様に、その下の Meeker ですけれども、こちらはテストステロンあるいは E2 といったものの濃度の減少と関連があったというふうに言っているものですが、6.9～21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日といったあたりで影響が見られているということです。

それから、最後、Jonsson については、精子、性ホルモンで有意差はなかったというもので、こちらについては 6.77～20.59 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というところでも特に有意な関連がみられなかったということです。

以上が換算の試算の結果でして、これを受けて、この試算の結果をどう見るか、暴露指標の妥当性ですとか、あとは換算式そのものの妥当性、それから AGD だとかテストステロンといった影響指標の重みについて審議をいただければと思います。よろしくお願いします。

○能美座長 どうもありがとうございました。

今、ヒトの暴露の原因ですね、食品ですとか空気あるいはハウスダスト、そういうところから DEHP への暴露源というのがあるというお話が一つ。それから、さらに尿中の代謝物の濃度からものの DEHP の暴露量を換算する式ですね、幾つかの推定方法があるということで、それをもとにして、これまでの文献値についてどれぐらいの暴露量なのかということを推定し、ヒトで見られている影響、AGD の短縮でありますとか、ホルモンの低下というようなものがどういう濃度で起こるかということの推定を事務局の方でまとめられたと思います。

それでは、これにつきまして委員の先生方からコメントなりいただければと思うのですが、けれども、那須先生、今の暴露量のお話についていかがですか。

○那須専門委員 最初に、ここまでまとめていただいて本当にありがとうございました。大分すっきりしてきたと思います。

1 つは、ホルモンへの影響は大分高いところで起きているので、ヒトへの影響の論点は、AGD への影響ということが本当に低い濃度で起きているかどうかということにあると思います。私は、あるレビューで、ヒトで本当に AGD の短縮が起きるかどうかなという疑問を投げていたレビューを読んだことがあるのですが、これだけいろいろ出てくると、やはりそういうことはあるのだろうなというふうに思います。ただし、低濃度でもし起きてくるとしたら、大分、考えを新たにしなければいけないというふうに、今、正直感じています。

以上です。

○能美座長 井口先生、何か御感想、御意見をいただければ。

○井口専門委員 那須先生と同じ意見ですね。ちょっと驚きなんですけれども、こういうデータが出てくると、これをもとに考えなければいけないのかなという気もしてきました。

○能美座長 川本先生、分析の方法ですとか、これは一種の尿中での代謝物をみて、もとはこうでしょうという推定をしているわけですが、そういうものの妥当性といえますか、含めていかがでしょうか。

○川本専門委員 詳しく中まで見ないとわからないですけれども、今できる段階での推定式ということでは妥当ではないかと思っております。

○能美座長 クレアチニンの濃度をはかった上で推定している場合とそうではない場合というのがあって、その辺、特に今、AGD との関係について報告が出されている 3 つの論文、Huang と Swan と Suzuki ですか、これについてはクレアチニンの補正がないということなのです。そういうことの妥当性といえますか、もちろんあった方がよりよいのだろうとは思いますが、その辺について何か御意見をいただければと思いますが、いかがですか。

○川本専門委員 今のところ、私としてはこれだけでは何とも言えない。数が少ない。

○能美座長 中江先生、何か。

○中江専門委員 特にありません。

○能美座長 今、これからまださらに審議を続けていくわけですが、事務局の方からお話がありましたように、動物実験における生殖に対する影響を見て、一番低い NOAEL の値というのは 3 mg/kg 体重/日というところで、動物の方に対する影響というのが出ているわけですが、それに安全係数というものを、普通ですと 100 分の 1 にしますので、そうしますと 30 µg/kg 体重/日というのが 1 つの指標かと思うのですが、現在、ここでヒトの方で AGD の短縮が見られているのではないかとされている推定 DEHP 摂取量というのは、それよりもかなり低い値になってきているわけですね。

ですから、そういうものをどういうふうに取り扱うか。例えば、实际的に値を決めるということになりますと、ここには低い摂取量でこういうヒトでの影響が出ているのではないかという推定値が出ているわけですが、ある一定の値をとろうと思うと、この中

からどこをとっていったらいいのかということが一つ。あともう一つは、この場合ですと、あくまで今日の審議はジエチルヘキシルフタレートということに着目しているわけですが、動物と違ってヒトの場合ですと、当然いろいろなものに暴露されているわけですから相関はもちろん、DEHPの暴露濃度とAGDの短縮ということに相関があったということは、この論文に書いてあるとおりに思うのですが、それが原因なのか、ほかの物質との相乗作用、相加作用というものはどういうふうに考えたらいいいのかとか、そういう点もあるかなと思うのです。動物実験ですと、それだけを食べさせているわけですから、その影響というのが出てきていると思うのですが、実際のTDIの設定、ある一定の値というものを決めていく上で、こういうものをどういうふうに扱えばいいか、ヒトですから、当然、動物の実験よりも影響は重い結果だと思うわけですが、一方で、それを定量的なTDIの値に換算していくといえますか、設定していく上で、こういうものをどういうふうに使ったらいいかというの、また一つ議論の要るところではないかと思うのです。

あと、AGDの短縮ということが、先ほど井口先生からは、ゴードン・カンファレンスでSwanたちの追加のデータが出ているということですが、そのアドバースエフェクトという、毒性的な害作用であるのだという形に断定していいものなのかといった辺りも一つのファクターかなと思うところです。

ここはなかなか難しいところでもあるものですから、Suzukiの論文というのは、今日、御欠席なのですが、吉永先生のラボでやられた仕事で、ヒトに対する暴露については吉永先生がエキスパートなものですから、吉永先生がいらしたところでもう一度議論して、先ほどのような推定値といったものの妥当性ですとか、この中からもしTDIを決めていくとしたら、一体どの値を使っていけばいいのかとか、あとは、AGDのヒトに対する毒性影響というものがどういうものなのかとか、ほかのフタル酸、こういうDEHPだけではなくて、ほかのフタル酸エステルにも暴露されている可能性もあると思いますので、そういうものをどういうふうに考えたらいいいのかということについても、もう一度議論させてもらえればと思うところです。

何か、食品安全委員会の先生方の方でもし御意見、TDIにヒトの暴露データなり、こういう影響からTDIを決めていくという例は余り多くはないと思うのですが、食品安全委員会の先生方から何かコメント、考え等があれば聞かせていただければと思うところですけれども、いかがでしょうか。

○佐藤委員 食品安全委員会の委員になりたてなのですが、私は汚染物質の方の調査会を担当していました。そこでは幾つかTDIを決めていったわけですが、かなりヒトの疫学で決められたものがあります。例えばメチル水銀、カドミウム、それから、鉛はまだ決まっていらないのですが、検討しているところですが、これらは幸いなことにヒトの疫学があって、それで決めることができたのです。

座長もおっしゃっていましたが、ヒトのデータがあればできるだけヒトのデータを使った方がいいだろうというふうには思います。ただ、難しいのは、先ほどの御指摘の

ように、こういうフタレートみたいなものと、我々が着目しているものだけに暴露しているのかと言われると、ヒトではわからないわけですね。何かほかの物質あるいはフタレート以外でも何かあるかもしれない。その辺をどう読むのかというのは非常に難しい。汚染物質でやっていたような物質と見ている影響との関連がかなり強いというものと、ヒトでのデータでできる可能性というのは高いと思うのですが、その辺がはっきりしないと難しい。

それともう一つは、尿中濃度から摂取量に割り戻しているわけですが、その辺のモデルの妥当性も、先ほどの御指摘のようにあると思うし、代謝物の割合そのものがどの程度重要な代謝物であるのか、あるいは重要なというか、量的に多いと言った方がいいと思うのですが、そういうところからも誤差の範囲が決まってくるだろうと思し、いろいろ考えるべきことは多いなと思います。

ただ、原則としては、ヒトのデータが信頼性の高いものであれば、それを使っていった方がいいだろうと、汚染物質の今までの調査会でのやり方からの経験だと、そういうふうに言えると思います。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

山添先生。

○山添委員 今、佐藤先生がおっしゃったとおりだと思うのですが、さらに今回の影響を見ると、やはり妊娠中の次世代に対する影響が、非常に感度が高くというか、鋭敏に出てくるところを見る。それで、体内の濃度の算定、尿中からはかっていますけれども、通常の状態と妊娠の状態、本来、尿中排泄が同じかどうかということも考えなければいけないわけですね。当然、脂肪等の動員もあったりして、それまでに貯蔵されていたものが出てくるという可能性も考えられる。その場合には、ここで今回問題になっている DEHP だけではなくて、ほかの脂溶性のフタレートとか、あるいはほかのエストロゲン作用を持っているものも当然出てくる可能性があるということで、実際に見ているものとしては結構複雑なものを見ている可能性もある、そういうことを頭の中に入れて、今回の結果を見なければいけないのではないかと思います。

ですから、今、座長もおっしゃったように、吉永先生にまずお話をさせていただいて聞くということ。それから、井口先生もさっきおっしゃっていましたが、AGD が将来にわたって次世代にどういう機能としての影響があるのかということ、専門家から聞くのも一つの方法かなと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

そうした御意見も踏まえて、この件につきましては吉永先生の御都合をお伺いして、ぜひ吉永先生を含めた形でまた調査会を開かせていただいて、議論していきたいと思います。非常に重要なポイントだと思いますし、恐らくこれから、この文献を見ましても、2008年、2009年、2011年に出ていますから、多分こういう論文が出れば、こういう研究というのはさらに加速されて、これ以降、さらに詳しく調べようというグループ、論文が出て

くると思いますので、そういう意味でいけば、さらに摂取量とかというものも精緻化されてくるのではないかと思います。ですので、そういう意味ではオン・ゴーイングの TDI 設定ということになるかと思いますが、いずれにせよもう一度、吉永先生を交えた形で議論させていただきたいと思います。

それでは、議論を先へ進めさせていただきまして、その後の国際機関等の評価についての確認をお願いしたいと思います。事務局から、99 ページからですか、そこについて説明をお願いいたします。

○今井評価専門官 国際機関の評価につきましては、評価書案 99 ページからとなります。

まず、27 行目、IARC につきましては、2000 年の評価におきまして発がん性について評価しております。発がん性は、当時、グループ 3 としておりましたが、2011 年に再評価が行われておりまして、グループ 2B に分類されております。

次に 33 行目、JECFA の評価です。JECFA では DEHP を汚染物質に分類しておりまして、その上で食品接触材料への使用について判断を示しております。

37 行目、第 33 回会合、1988 年におきましては、ラットで生じる精巣萎縮は若いラットほど高いこと、また、ラットやマウスにおける肝発がんに先立って、肝細胞のペルオキシソームが増殖するが、その増殖機構は解明されていないことに言及しております。また、食品接触材料に含まれる DEHP は、食品への移行濃度が、材料中の DEHP 濃度、使用される食品、それから使用条件、時間、温度によって影響されることを指摘しておりまして、検討結果から、100 ページの 7 行目、「DEHP を溶出しうる食品接触材料の使用は、食品中への溶出量が技術的に可能な限り低レベルまで削減されるならば、暫定的に許容される」ということで、食品中の DEHP の暴露を可能な限り削減することを勧告しています。

次に、11 行目、WHO 飲料水水質ガイドライン第 4 版の評価でございます。

WHO は飲料水水質ガイドライン第 4 版（2011 年）におきまして評価を行っておりまして、20 行目に飛びまして、「遺伝毒性が証明されないこと及び肝細胞がんの発生と肝ペルオキシソームの持続的な増殖の間に関連が示唆されていることから、最も鋭敏な動物種のエンドポイントである、ラット肝臓におけるペルオキシソーム増殖に基づく NOAEL 2.5mg/kg 体重/日に不確実係数 100（種差及び個体差）を適用し、TDI を 25 µg/kg 体重/日」としています。

次に、27 行目、米国の状況でございます。

まず、（1）米国環境保護庁（US EPA）でございますが、こちらの統合リスク情報システム（IRIS）におきまして、まず 31 行目では、①経口参照用量としまして、この表にありますように、雌のモルモットにおきまして、2 年間の経口投与試験を行っております。そのうち、肝臓相対重量の増加が、LOAEL としまして、これは最低用量からなのですが、飼料中 0.04%から起きているということを取りまして、不確実係数 1,000 を適用いたしまして、参照用量を 2×10^{-2} mg/kg 体重/日、20 µg としています。

次に、101 ページ 2 行目、②発がん性についてでございます。

発がん性につきましては、DEHP を経口投与された雌雄のラット及びマウスにおきま

して、有意かつ用量依存的な肝腫瘍の増加が見られたことに基づきまして、グループ B2（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類しています。

これに基づきまして、16 行目、経口暴露によるリスク評価を行っておりまして、これにつきましては、17 行目、NTP の 1982 年の試験によります雄の B6C3F₁ マウスの混餌投与試験における肝細胞癌及び腺腫を併せた発生率を用いて、ベンチマークドース法により BMDL₁₀を導きまして、20 行目、これからヒトが生涯にわたり当該物質 1 mg を体重 1 kg 当たり毎日経口摂取するときの過剰発がんリスク（経口傾斜係数）を 1.4×10^{-2} と算出いたしました。22 行目、この値から、成人体重 70kg で一日の飲水量 2L と仮定しまして、DEHP の飲料水ユニットリスクを算出しております。この値は、25 行目、 4.0×10^{-7} でございます。これにつきまして、下の表にありますように、特定のリスクレベルにおける飲料水中濃度ということで、 10^{-5} 、10 万人に 1 人過剰になるというような飲料水濃度を 30 µg/L というふうに算出しております。

次に、32 行目、国家毒性プログラム-ヒト接触リスク評価センターでも評価しています。102 ページ目、1 行目、2006 年のヒト生殖発生影響に関する評価では、ヒトでの直接的な影響はないが、動物試験では発生及び生殖に有害影響を及ぼすことが明確に示されることから、恐らくヒトの発生または生殖に同様な悪影響を及ぼす可能性が潜在していると、いうふうに判断しています。

5 行目、「また」から先ですが、彼らは米国の一般集団における DEHP の暴露範囲、こちらを NHANES（2000-2001）の結果から推定しておりまして、1~30 µg/kg 体重/日と推定しています。

こちらにつきまして、下の 3 つの・がございましたけれども、これは医療による暴露を受けていない人への評価をまとめたものですが、「1 歳未満の男児の生殖系の発達に影響する懸念がある」、「1 歳以上の男児及び妊娠中に医療的に DEHP に暴露されていない母親、その男児の生殖系の発生または発達に幾らかの懸念がある」、また、「成人の生殖影響には最小限の懸念がある」としています。

では、103 ページ目、(3) その他ですが、米国における最近の状況です。4 行目ですが、米国消費者製品安全委員会（CPSC）が、消費者製品安全性改善法 2008 に基づきまして、広範囲のフタル酸エステル類及びその代替可塑剤について評価を行っております。これにつきましては、Chronic Hazard Advisory Panel というものを置きまして、2010 年 4 月から 2012 年 3 月中に評価をしているところでして、今年中に消費者委員会からの報告文書が出るということが公表されています。

以上が米国における状況でございます。

次に、11 行目、欧州連合に移ります。欧州連合では、物質及び混合物の分類、表示、包装に関する欧州議会及び理事会規則におきまして、DEHP を生殖毒性物質として分類しておりまして、15 行目ですが、カテゴリ-2; R60: ヒトの生殖能力を害するとみなされるべき物質;生殖能力を損なうおそれ、それから 18 行目、カテゴリ-2; R61: ヒトの発達毒性の原因とみなされるべき物質という形で分類しています。このうちカテゴリ-1 は、

生殖毒性のおそれがあることが知られているもの、カテゴリー2 は疑いのレベルのものでございます。

では、22 行目、EFSA（欧州食品安全機関）の評価でございます。EFSA では食品接触材料としての評価を行っておりまして、27 行目、生殖及び発生への影響が最も敏感な指標であると結論しております。したがって、Wolfe と Laytane の試験、これから導かれます 29 行目、精巣毒性に基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用しまして、TDI を 0.05mg/kg 体重/日としております。

次に、33 行目、EU は、別に既存化学物質の評価として 2008 年に評価を行っています。これにつきましては、労働者、消費者、それから環境を介した暴露につきまして、複数の暴露シナリオ、例えば吸入ですとか経皮、経口とかの暴露経路、それに大気ですとか玩具、医療機器、食品等の暴露媒体を用いた複数の暴露シナリオ、それからバイオモニタリング結果から得られました、尿中濃度ですけれども、推定暴露量に対して、動物試験の NOAEL を用いまして安全性マージンを算出しています。

その結果、11 行目、「DEHP を含む製品の製造、加工及び最終利用の過程で吸入及び経皮暴露を受けている労働者、」、次に消費者についてですが、「消費者のうち DEHP を含有するおもちゃやケア製品を使用している小児、DEHP を含有する医療機器からの長期的な暴露を受けている成人及び小児、DEHP を取扱う工業地域で生産された食品を介した暴露を受けている小児については、精巣、腎臓、生殖能力への影響及び発生毒性の懸念がある」としております。結論としては、かぎ括弧内にありますように、リスクを低減する必要があるという判断となっております。

最後に日本の状況でございます。104 ページ 20 行目、日本。日本では、21 行目、厚生労働省薬事・食品衛生審議会が評価をしております。

まず、22 行目のように、平成 12 年、これは 2000 年ですが、食品衛生調査会におきまして、毒性部会・器具容器包装部会の合同部会におきまして、DEHP の安全性評価をしております。こちらは部会からもわかりますように、器具・容器包装への使用に対する評価でございます。

この結果、Lamb らの生殖発生影響に関する明確な有害影響（胚致死、胎児の…）」——失礼いたしました。26 行目、「形質」と書いてありますが、「形態」の間違いです。「…形態異常等」を指標とした NOAEL14mg/kg 体重/日」、それから、続きまして Poon らの、27 行目、精巣の病理組織学的変化を指標としました NOAEL3.7 mg/kg 体重/日を明確な影響としまして、DEHP の TDI につきましては、精巣毒性及び生殖毒性試験における NOAEL3.7 及び 14mg/kg 体重/日から不確実係数 100 を適用しまして、当面の TDI を 40～140 µg/kg 体重/日としております。

32 行目、その後、平成 14 年、こちらは 2002 年ですが、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会におきまして、この 2000 年の評価について、それ以降の知見を整理して、改めて DEHP の TDI は精巣毒性試験及び生殖発生毒性試験における無毒性量 3.7～14mg/kg 体重/日を踏まえて、不確実係数 100 を適用し、40～140 µg/kg 体重/日と改めて判断して

おります。その結果、38 行目にありますように、脂肪性食品などの器具・容器包装に DEHP 含有 PVC の使用を原則として禁止するように決議されています。この原則というのは、食品に移行しないように加工された場合は除くということです。

最後に 105 ページ目、水質基準の関係でございます。水質基準につきましては 2003 年に見直しをしております、5 行目、2000 年に厚生省により当面の TDI が決定されたことから、TDI $40 \mu\text{g/kg}$ 体重/日をもとに、7 行目、寄与率を 10%、ヒトの一日摂水量を 2L としまして、評価値を $40 \mu\text{g/kg} \times 50\text{kg} \times 0.1 \div 2\text{L}$ の $100 \mu\text{g/L}$ とすることが妥当とされております。

以上が国内外の機関の評価です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

今、国内外の機関における DEHP の評価、TDI の値というのが紹介されました。いろいろな値がございますけれども、数十 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日という値がとられていることが多いかなと思います。ただ一方で、一番新しい評価が行われたのも、EU で 2008 年に行われたということでもありますので、先ほど見たようなヒトでの AGD の短縮というのは論文が出てきたのが 2008 年以降ということですので、そういうものを勘案してつくられた評価ではないというふうなことは言えるかと思います。

この国際機関、それから国内での評価に関しまして、何か専門委員の先生方から御意見、コメントございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に食品健康影響評価ということで、これまで全体をずっと見てまいったわけですが、ここから食品健康影響評価というまとめの方に議論を移していければと思います。

DEHP につきましては、先ほども事務局から話が出ましたように、動物を使った生殖・発生毒性試験の一番低い NOAEL の値というのは、評価書の 50 ページから 52 ページですか、Christiansen の、これは 51 ページの一番下の行ですか、35 行目あたりに、「下表に示すように 3 mg/kg 体重/日投与群から増加しているが」云々という値がありまして、この値、 3 mg/kg 体重/日というのが生殖発生に関しては一番低い NOAEL ということであります。

それから、発がん性に関しましては、一番低い NOAEL というのは、22 から 23 ページということですが、David らの値ということで、22 ページの一番下あたりですかね。

○林課長補佐 そうですね。知見の方は ppm で表記されているのでわかりにくいのですが、29 行目に、肝腫瘍発生率は $2,500 \text{ ppm}$ 以上の投与群の雄で有意に増加したというところがございます。この一つ下の濃度が 500 ppm なんですけれども、それに相当するのが 28.9 mg/kg 体重/日でございますので、これを NOAEL としております。

本専門調査会の見解といたしましては、23 ページの 15 行目ですが、「NOAEL を発がん性及び非発がん性ともに 500 ppm (28.9 mg/kg 体重/日) と判断した。」という記載がございます。

○能美座長 ありがとうございます。ということで、発がんについては、生殖・発生毒性に比べて1桁高い値がNOAELになっているということです。

前回の調査会で、TDIを求めるに当たって生殖・発生毒性については、Christiansenらの3 mg/kg 体重/日というNOAELをもとにTDIを算出するというにつきて、専門委員の先生方のおおむねコンセンサスが得られていると思います。しかし、発がん性に関しましては、そもそもTDIを設定するのかどうかということについて議論があり、さらに、仮のTDIを設定するとした場合に不確実係数をどうするのかという点につきていろいろな御意見がありました。本日は、前回までの審議の内容を踏まえまして、食品健康影響評価のたたき台を作成しておりますので、これまでにコンセンサスが得られた部分について確認していきたいと思います。

それでは、事務局より資料3の食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、資料3を御説明させていただきます。

今、座長からお話ございましたように、前回までの本専門調査会での審議の内容をもとに、食品健康影響評価の部分を作成しております。

DEHPの知見につきましては、非常に大部でございます。内容も非常に多いものですので、食品健康影響評価を、(1)体内動態、(2)毒性、(3)TDIの設定という、大きく分けて3つの項目でまとめて記載させていただいております。

それでは、資料3の説明をさせていただきます。

「DEHPをはじめとするフタル酸エステルはプラスチックの可塑剤として、特にPVC製品に汎用される化学物質である。DEHPは、PVC製品から滲出、移行又は揮散することにより、空気、土壌、水、食品中に存在する物質である。」という概要でございます。

続きまして、体内動態でございます。体内動態につきましては、前々回に種差について審議いただきましたので、その部分について記載させていただいております。行番号を振っておりませんので大変申しわけございませんが、最初から読み上げます。

「DEHPを経口摂取すると、げっ歯類では消化管のリパーゼによってMEHP及び2-EHに加水分解され、MEHPの形で吸収される。200 mg/kg 体重までの投与では、ヒトを含む霊長類、ラットともに約50%とも言われている。一方、ヒトの消化管からの吸収率は投与量の約20～25%とする報告もある。DEHP及びその代謝物は全身に広く分布し、肝臓、精巣及び脂肪組織における濃度が高いが、明確な蓄積性は認められていない。乳汁中に分泌され、胎盤を通過することが、ヒト及びげっ歯類で確認されている。MEHPは酸化作用を受け、多数の酸化的代謝物が生成されるが、げっ歯類ではPPAR α の活性化に関連してこの反応を触媒する酵素群が誘導される。MEHP及びその酸化的代謝物はグルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄される。

以上のようなDEHPの体内動態のうち、特に代謝に関してげっ歯類とヒトとの間で種差が報告されている。

ヒトではげっ歯類よりリパーゼ活性が低く、PPAR α を介した酵素誘導も弱い。体内動態に関する血液及び尿のデータについて、げっ歯類とヒトを比較したところ、生成される

代謝物の比率には両者で違いが認められた。しかし、DEHP が血中から速やかに消失し、MEHP よりもその酸化的代謝物の方が高い割合で尿中に排泄されることは、ヒトでもげっ歯類と同様であった。また、ヒトの一般集団のデータにおいて、ヒトの尿中代謝物は高い割合でグルクロン酸抱合を受けていること、ヒトでもシトクローム P450 のうち ω 酸化能を持つ酵素があることやグルクロン酸抱合等の代謝系も存在することから、DEHP 及びその代謝物は比較的速やかに体内から除去されていると考えられた。代謝過程の各段階を合わせた総合的な代謝能についてげっ歯類とヒトで比較したが、生体内においてリパーゼ活性の種差が代謝能の種差の律速段階となっていることを示す証拠は得られなかった。さらに、ヒトでは代謝酵素の活性に個体差が大きいことが報告されている。

よって、高い暴露レベルにおいては、PPAR α による酵素誘導能の違いにより、げっ歯類の代謝能の方がヒトより若干高いと考えられるが、ヒトが通常暴露される可能性のあるレベルではヒトの代謝系においても処理可能であり、個体差も考慮に入れたヒトの総合的な代謝能にはげっ歯類と比べて大きな種差はないと考えられた。」

以上が体内動態でございます。

続きまして、(2) 毒性でございます。まず毒性の部分につきましては、全般的なことを記載しておりまして、その後に、動物の知見で多く認められております発がん性と生殖・発生毒性については、特に項目を設けまして詳細に説明している構成となっております。

それでは、毒性の部分を御説明させていただきます。1 ページ目の下から 2 行目でございます。

「DEHP のヒトの健康に及ぼす影響を検討するために、各種動物試験結果やヒトにおける疫学等の知見を精査したところ、実験動物において認められた DEHP の主な毒性は、発がん性と生殖・発生毒性であった。

ヒトでは、DEHP の暴露指標として用いられている尿や血液中の MEHP 等の代謝物の濃度は、生殖系への影響との間に関連がみられており、DEHP がヒトの生殖・発生に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。しかしながら、ヒトの経口摂取量との用量反応関係は現時点では確かなものとは言えない。したがって、本評価においては、動物試験の結果に基づくことが適切と考えられた。」。この部分の記載でございますけれども、本日、ヒトへの影響について御審議いただいておりますので、また次回以降の審議の内容によっては、この部分については修正していただければと思います。

続きまして、遺伝毒性でございますけれども、「また、遺伝毒性については、*in vitro* ではほぼ陰性であり、*in vivo* でも陽性が一部混在しているものの概ね陰性であり、総合的にみて DEHP 及びその代謝物が DNA に対して直接的な反応性を示すものではないと考えられた。エピジェネティックな遺伝毒性の可能性はあるが、古典的な遺伝毒性物質ではないと判断した。」

続きまして、①発がん性でございます。

「マウス及びラットにおいて DEHP の経口投与により肝腫瘍が誘発されることが示さ

れている。DEHP の発がん性を指標とした毒性試験成績のうち最も低い NOAEL が得られたのは、ラット 104 週間混餌投与試験における肝発がんの NOAEL 28.9 mg/kg 体重/日であった。

一方、ヒトにおいては DEHP の経口暴露による発がん性があることを示す知見は得られていない。なお、労働環境からの経気道暴露と発がんに関連はなかったとの調査結果があるものの、対象集団が小さく、また、暴露濃度が低いことから、本調査結果からヒトに対する発がん性について判断することは不適切であると判断した。

IARC は、2000 年の評価で DEHP をグループ 3（ヒトに対する発がん性に関して分類できない）に分類していたが、2011 年に再評価を行い、グループ 2B（ヒトに対しておそらく発がん性がある）に分類している。」

続きまして、②生殖・発生毒性でございます。

「げっ歯類において雌雄の生殖器系に対する影響が示されており、特に妊娠期及び授乳期の母動物を介した DEHP の暴露によって、雄児の生殖系に対する影響が比較的低用量から認められている。

このような生殖毒性に関しては、抗アンドロゲン作用をはじめ様々な機序が提唱されているが、いずれも仮説の段階である。発生毒性に関しても、PPAR α の関与が示唆される知見があるものの、現段階で確立された作用機序はない。

DEHP の暴露量が明確な実験動物について、生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、最も低い NOAEL が得られた試験はラットの妊娠 7 日から分娩後 16 日までの強制経口投与試験であった。雄出生児における AGD 短縮、乳頭遺残数の増加、生殖器官の重量減少に基づく NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。」というものでございます。

最後に、(3) TDI の設定でございます。3 ページでございます。

「DEHP はげっ歯類で発がん性が認められているが、遺伝毒性については、エピジェネティックな毒性物質としての可能性はあるが古典的な遺伝毒性物質ではないと判断されることから、TDI を設定することが可能であると考えられた。」でございます。

その下の部分につきましては、前回御審議いただきました発がんのメカニズムに関する種差に関しての御審議の結果を踏まえてまとめさせていただいております。それでは申し上げます。

「まず、げっ歯類で認められた発がん作用について、ヒトに外挿可能であるかを判断するために、本専門調査会では発がんメカニズムに着目しての種差の検討を行った。げっ歯類における肝発がんの主なメカニズムは PPAR α を介した経路によるものであると考えられているが、PPAR α に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きく、この経路を介したげっ歯類における発がんをヒトに外挿することは困難である。また、げっ歯類における発がんのメカニズムについては、PPAR α の経路以外にも CAR の関与する経路を含めて提唱されているものが複数ある。しかし、そのうちどの経路がどのようにげっ歯類の発がんに関与しているかは現時点では不明であるため、これらの経路を介したげっ歯類の発がんをヒトに外挿できるかどうか不明である。したがって、げっ歯類における肝発がん作用機

序をヒトに適用することは難しい。また、ヒトでは DEHP による発がん作用が現在のところみられていない。したがって、ヒトの食品健康影響評価においてげっ歯類のデータから導出される発がん性の NOAEL をヒトに適用して TDI 設定に用いることは難しい。」。以上が発がんメカニズムの種差に関する記載の部分でございます。

以下でございますけれども、ヒトにおける生殖・発生への影響に関する議論を踏まえて、今後、記載すべきところがございますので、本日は記載しておりません。

以上、食品健康影響評価でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、一つ一つ、最初の体内動態のところから、戻りまして議論をしていければというふうに思います。

まず、第 1 の体内動態に関する記載ですけれども、前々回の第 17 回専門調査会で主に議論いたしまして、その議論の内容を踏まえた記載になっているかと思います。まず第 1 には、吸収、分布、代謝など DEHP の体内動態に関する一般的な話。それから、リパーゼ活性、生成される個々の代謝物の割合、酵素誘導といった点では代謝に種差があると。しかし、グルクロン酸抱合などを考慮に入れて代謝をトータルしてみると、げっ歯類とヒトの代謝能に大きな種差があるとは考えにくい。それから、ヒトが通常暴露される可能性のある量では、ヒトの代謝系でも処理できる範囲内にあると考えられると。よって、現時点で得られるデータからは、体内動態の種差に関しては通常以上の不確実性を見込む必要はないのではないかと、こうした意見かと思います。

これに関しまして、専門委員の先生から御意見をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。本日は横井先生がお休みなので、代謝の専門の先生はいらっしゃいませんけれども、山添先生、今、立場が変わっているのですが、何か簡単にコメントいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○山添委員 先ほど説明がありましたが、横井先生からも論文を見直していただいて、訂正もしていただいて、そういうことも含めてこういう形でまとめるので、比較的コンパクトにまとめていただいたのではないかと思います。

○能美座長 それでは、こういう形でお認めいただくということで、次に進めさせていただきたいと思います。

(2) としては毒性でありますけれども、ヒトへの影響を検討するために動物試験の結果とヒトの疫学の知見を精査したところ、実験動物で認められている主な毒性は発がん性と生殖・発生毒性であったこと。それから、生殖・発生への影響は動物とヒトとの両方で見られていること。しかし、ヒトでの知見というものは、今日、事務局から御紹介がありましたように、非常に重要ではあるけれども、理解というものはなかなか簡単ではないので、もう一度調査会を開いて、専門の先生が在籍されているもとで議論したいということです。また、遺伝毒性はおおむね陰性であり、DNA に反応するような遺伝毒性物質とは考えにくいというふうなことが総括かと思います。これにつきまして、何か、毒性関係、この後、発がん性についても議論しますけれども、何か御発言ございますでしょうか。よ

ろしいですか。

では、次は、毒性の中でも①としまして発がん性の部分でありますけれども、発がん性に関しましては、先ほど紹介いたしましたように、げっ歯類の発がん性試験の NOAEL の一番小さいものというのは 28.9 mg/kg 体重/日であると。それから、ヒトにおいては発がんが見られるという証拠は今のところ出ていない。それから、IARC はヒトにおける PPAR α 以外の経路を介した発がん性を否定できないということから、DEHP の発がん性を 2B に引き上げたという経過がございます。

これにつきまして、中江先生、発がんが御専門と思いますが、何か御意見をいただければと思います。

○中江専門委員 前回の調査会まで、私が出席したときと欠席のときとがありますけれども、何度かコメントさせていただいたことも踏まえ、また、それらの議事録を拝見しても、結局こういう話にはなると思います。

ただ、IARC がグループ 2B にした理由を座長がおっしゃいましたけれども、そのあたりのこともこの調査会で議論なさったはずなのですが、そこがこの中には書かれていない気がします。要するに、ヒトの発がんメカニズムがわからないのはわからないのだけれども、かつて言われていたようにげっ歯類の発がんメカニズムから単純に外挿することはできないにしても、両者の間に関係がないことはないかもしれないと。まさにそれが IARC が 2B にした理由ですけれども、それを踏まえて、この調査会での議論でも同様の結論というか、論調になっていたと私は理解しているので、そういうことも含めて書いていただいた方がいいと思うのです。我が国のことにしても、座長が今おっしゃいましたが、ここには書いてはいません。なぜこういうことを申し上げるかというのは、ここだけを見る人もおられるでしょうから、長々と書く必要はないにしても、そういう言及が必要であるし、繰り返しになりますが、この調査会でも同じような議論をしたということは書いておいていただきたいと思います。

○能美座長 では、事務局でその部分を追加して記載してもらえればと思います。

○林課長補佐 承知いたしました。

○能美座長 ほかによろしいですか。

では、次でありますけれども、毒性の②としまして生殖・発生毒性に対する記載ですが、げっ歯類で特に妊娠期、授乳期の母動物を介した暴露によって、雄の生殖系に対する影響が比較的低用量で見られていると。作用機序に関する仮説は幾つかあるけれども、現段階で確立された作用機序はないと。最も低い NOAEL が得られた試験は、Christiansen らの 2010 年のラット妊娠 7 日から分娩後 16 日までの強制経口投与試験で NOAEL 3mg/kg 体重/日であるということです。

以上につきましてコメントをいただければと思いますが、井口先生、いかがでしょうか。こういう記載でよろしいでしょうか。

○井口専門委員 よろしいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

最後の部分、3 ページ目ですけれども、(3) としまして TDI の設定というところです。DEHP はげっ歯類では発がん性は認められているけれども、DNA に直接的な反応性を示すクラシカルな遺伝毒性物質ではないと判断され、TDI を設定することが可能であること。それから、げっ歯類の発がん作用をヒトに外挿できるかについては、本調査会では検討を行ったところ、肝発がんの感受性の種差について、げっ歯類では PPAR α 経路によるメカニズムがメインであるけれども、PPAR α はげっ歯類とヒトの間で種差が大きいため、げっ歯類における発がんをヒトに外挿することはなかなか難しいこと。しかし、げっ歯類における発がんのメカニズムとしては、PPAR α 以外にも CAR など複数提唱されているメカニズムがあるので、外挿性に関しては今後の課題となっており、現時点では不明な点が多い。ヒトでは DEHP による発がんがみられていないことを考慮すると、げっ歯類のデータから導出される NOAEL をヒトに外挿して、ヒトの健康影響評価に用いることは望ましくない。ヒトにおける生殖・発生の影響に関しては、別途改めて議論を深めるというふうな記載になっているかと思います。

この TDI の設定の文章に関しまして、いかがでしょうか。

中江先生、こちらの方ですと、もうちょっと詳しく PPAR α 以外の経路もあるので、そちらについては、ヒトについても当てはめられる可能性があるという、そこまでは書いてないかもしれませんが、そこが IARC でクラスを上げたという理由になっているかと思うのですが、いかがですか。

○中江専門委員 そのとおりだと思います。ですから、先ほどの私の発言は、(2) と (3) で文言をもうちょっと整理していただければということです。先ほどの繰り返しになりますが、やっぱり (2) にも、そういったことは若干でいいので書いていただいて、TDI に関して、ファクターに関してこういうことにならざるを得ないと思いますが、そもそも今の文章では、生殖・発生毒性に関してヒトがまだなのということと書かれていないので、何とも申し上げにくい部分があるんです。この調査会でのルールに従っているならそれで結構なのですが、発がん性の NOAEL はこうである、それからほかの、この場合生殖・発生毒性の NOAEL はこうであるというのをわざわざ分ける必要があるのかというのが疑問で、以前にも事務局に申し上げたことがあるのです。調査会ごとのルールが若干違うのかもしれないのですが、発がんに関するデータはこうですよというのはよくわかりますが、あえて NOAEL を適用して云々ということが必要なのだろうか、と思います。今日の前半の議論でも、換算式がどうかはともかくとして、ヒトの知見とげっ歯類の NOAEL とからそれぞれ算定される TDI が逆転しているという話もありましたが、げっ歯類、すなわち動物のデータだけを見た場合に、生殖・発生毒性の NOAEL と発がん性の NOAEL を比べれば明らかに差があるので、わざわざ発がん性の NOAEL を云々する必要があるのかというのは全体の評価に関して以前から事務局には申し上げていたところです。それだけ、私的には、気になるということです。

○能美座長 わかりました。逆に言いますと、この調査会においても、発がんをそれだけ重要視しているといえますか、やはり通常ですと発がん性があるという形になり、さらに

遺伝毒性があるという形になれば、TDI の設定もできないわけです。発がん性があるという形になりますと、通常の不確実係数にさらに数値を加えるという形がありますので、毒性すべての項目について NOAEL がこれで、これだというふうに列挙する必要はないと思うのですが、毒性の中で一番低い NOAEL を示したものと、あとは発がんというのはヒトに対する影響として重篤だということで、両方記載しているということではないかと思います。それは調査会ごとに違うということでもありますけれども、ここではこういう形で記載させていただければと思うところです。

ということで、ほかの先生方、TDI に関しては何か。よろしいですか。

○佐藤委員 話を戻すようで申しわけないですが、体内動態のところの書き方で質問させてください。

体内動態の 2 行目のところに、吸収されるのは MEHP の形というふうに書いてあるんですね。その下の 2 行ぐらいのところで、「DEHP 及びその代謝物は全身に広く分布し」と書いてあって、さらにもうちょっと下の方で、真ん中ぐらいのところ、次のパラグラフになりますけれども、「しかし、DEHP が血中から速やかに消失し」と書いてあるのですが、これは、MEHP の形で吸収されて、DEHP は吸収されないということが最初に書いてあるのですか、それとも DEHP も吸収されるのですか。

○林課長補佐 事務局からよろしいでしょうか。

体内動態の部分につきましては、吸収の部分は資料 1 の評価書案の 8 ページから 9 ページにわたって記載がございます。9 ページのところをごらんいただくと、1 行目でございますが、「加水分解された後、モノエステル体の形で吸収される」の後に、「しかし、大量投与時には未分解の DEHP としても少量吸収される」という知見がございますので、この食品健康影響評価の部分につきましては、2 行目のところに、「主に MEHP の形で吸収される」というように修正してはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○能美座長 そうですね。佐藤先生、いかがですか。

○佐藤委員 その辺、混乱なく書いていただければいいと思うのですが、MEHP だけの吸収なのかなというふうに読んでしまったものですから。

○能美座長 大量投与した場合には原体でも吸収されるけれども、少量であればモノ体になってという、そういうことですね。そのところは事務局の方でもう一度文章を考えていただいて、わかりやすく直してください。

○林課長補佐 承知しました。

○能美座長 それでは、全体、よろしいでしょうか。

今日は、冒頭にヒトにおける生殖・発生の影響ということで、事務局から新しいデータの紹介がありまして、実際に影響を出している量というのが動物実験から推定される TDI よりも低いかもしれないという報告があったわけです。これを受けまして、次回の調査会においては、専門の先生が在籍している中で改めて議論し、TDI の設定に向けていきたいというふうに考えております。ですので、本日のジエチルヘキシルフタレートに関する議事はここで終了させていただきたいと思います。

今、ちょうど 4 時ですので、10 分休憩させていただいて、4 時 10 分から PEN についての議論をさせていただければと思います。

では、10 分間休憩して 4 時 10 分から再度議事を始めたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○能美座長 引き続きまして、議事の (3) ポリエチレンナフタレート (PEN) の食品健康影響評価の審議に移りたいと思います。

事務局より資料の説明をお願いします。

○今井評価専門官 それでは、事務局から資料を説明させていただきます。

まず、ポリエチレンナフタレートに関しましては、資料 4、ポリエチレンナフタレートについての概要でございます。こちらにつきましては、厚生労働省から提出された資料を中心に整理いたしまして、使用用途や名称・分子式・構造式などの化学的な情報、製造方法、出発物質の毒性情報及び国内外の規制についてまとめております。また、参考 1 は、合成樹脂の安全性評価法に関する研究と題しました平成 17 年度から 19 年度の食品健康影響評価技術研究、こちらの研究成果をまとめたものを 2010 年 10 月の本器具・容器包装専門調査会の 14 回の資料として使ったものと同じものでございます。

では、資料の内容について説明させていただきます。

まず、資料 4 をごらんください。ポリエチレンナフタレートにつきましては、これを主成分とします合成樹脂製の器具または容器包装につきまして、今後、汎用性が見込まれることから、厚生労働省より評価要請があったものでございます。

では、3 行目、1. 用途。ポリエチレンナフタレート (PEN) は 1945 年に発明されました古くから知られている樹脂でございます。現在、二軸延伸フィルムが高密度磁気記録テープのベースフィルム、液晶ディスプレイ輝度向上フィルム及び耐熱コンデンサーなどに用いられているほか、繊維としてタイヤコード、ドライヤーキャンバスなどに採用されております。イメージ的には、カメラのベースフィルムみたいなものと、パソコンとかの液晶ディスプレイの上に張るようなフィルム、そういうものです。

次に、9 行目、包装材料としましては、リターナブルボトルや麻酔薬用ボトル、それから化粧品容器などに使用されております。

次に、食品に接する容器・器具としても国内外で既に使用されております。

主な用途と使用実績を 14 行目以降にまとめてございます。

食品用途及び使用実績につきまして、15 行目、国内でございます。我が国では、2001 年ごろに主に学校給食や病院給食の食器として使用されております。例えば病院などでは、保温食器としまして 40 万セット以上が採用されております。また、文部科学省による公立の小・中学校での使用状況に関する報告によりますと、例えば 2006 年におきまして、PEN 製の食器の使用割合は 16.8%となっています。そのほかに自動販売機の水タンクや透明魔法瓶などに使用されております。

また、使用量につきまして、22 行目からですが、食品用途以外も含めまして、ボトル

及び容器用の PEN の国内販売量、2005 年が 335 t、その後も大きな変動はない状況と聞いております。これにつきまして、ポリオレフィン等衛生協議会などが発行しました「日本の食品包装材料用途別使用実態調査報告書」（参照②）によりますと、我が国の包装材料の全体使用量が 590 万 2,000 t となっています。この全量につきまして、PEN の 335 t の重量で見ますと 0.0057%となります。さらに、食品用途のみを考えると、使用割合は 0.0057%よりも少ないと考えられます。

次に、海外の使用状況です。まず、海外では、32 行目、米国や欧州連合では食品接触材料として使用が認められております。使用実績につきましては、海外では主としてリターナブルの飲料用ボトルとして使用されております。具体的には、1996 年から 7 社の飲料メーカー等によりまして、ミネラルウォーター用ですとかジュースまたはビール用のボトルとしまして、ウルグアイ、ドイツ、デンマーク、ノルウェー、ブラジル及びフェロー諸島において導入されております。次のページをお願いいたします。こちらにつきまして、1 行目、延べボトル本数は約 8 億本と推定されております。

以上が使用実績です。

次に、2. 名称・分子式・構造式等でございます。一般名はポリエチレンナフタレートで、続いて化学名、また、CASNo.も付されております。分子式については $C_{14}H_{12}O_4$ 、これは繰り返し構造単位の構造式で、これが n 個つながっている構造です。構造式を図にしますと、ナフタレン環がありまして、エステル結合、それからエチレン基がついている形、線上につながっているポリマーということになります。

次に、特性について説明いたします。

5 行目ですが、PEN は、ポリエチレンテレフタレート（PET）、こちらの酸成分をテレフタル酸から 2,6-ナフタレンジカルボン酸（NDCA）に置き換えることによりつくられておりまして、PET よりも耐熱性と耐薬品性を向上させた熱可塑性のポリエステル樹脂でございます。具体的には、融点 265 °C、ガラス転移温度 120 °C、密度 1.33 g/cm³ 及び重量平均分子量、これは重量分率による分子量の平均でありまして、物理的性質をあらわす数値の一つでございますけれども、それが 7 万の典型例が知られております。また、分子量 1,000 以下のオリゴマー比率は 1%未満とされています。

13 行目にあります表につきましては、高分子データベースというところから PEN の物性値というものを、文献値がいろいろありますので記載したものです。これにつきましては、PEN と参考とした PET につきまして、融点とガラス転移温度は PET よりも PEN の方が高いということがおわかりになるかと思えます。

次に、製造方法でございます。16 行目になります。

製造方法につきましては、2 ページ目だけではなく、隣の 3 ページ目の図を見ていただくとおわかりになりやすいのではないかと思います。2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル、先ほどのカルボン酸のメチル体、こちらが製造原料として入手できるものということです。それとエチレングリコールをエステル交換させて、ある意味モノマーでありますビスヒドロキシエチレン-2,6 ナフタレート（BHEN）、右の図で「エステル交換反応工

程」の右側、ナフタレン環に 2 個、エチレングリコールがエステル結合したものをつくり、こちらを熔融重合により重縮合反応させて生産します。これは PET と同様な反応でございます。その後、必要に応じて、より分子量を高めたりするような操作、固相重合工程を経まして製品となります。また、図の四角の中に入っておりますように、重合触媒では PET と同様に、ゲルマニウム系あるいはアンチモン系化合物を使っております。

それでは次に、3 ページ目、出発原料について御説明いたします。

まず (1) 単量体として、メインの酸成分原料としまして、2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチルとなっております。こちらにつきましては、次の 4 ページ目を見ていただきますと、1996 年の日本での生産量は約 250 t、すべてポリエステルのモノマーユニットとして使用され、消費者用途は報告されておられません。

次に、②主要なジオール成分原料、こちらはエチレングリコールでございます。こちらにつきましては、広く使用されています合成樹脂、PET の主原料の一つでもあります。

次に、③としまして、主要な酸成分とジオール成分の縮合物であるビスヒドロキシエチレン-2,6-ナフタレート、こちらにつきましては、PEN を生産するエステル交換反応過程において生成するオリゴマーで代表的な低分子化合物ということになります。

さらに、④としまして副原料成分というものがございます。PEN につきましては、先ほどの 2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチルとジエチレングリコールのみではなくて、さらにテレフタル酸ジメチル、ジエチレングリコール、それから 1,4-シクロヘキサンジメタノールなども使うことがあるということでございます。これらにつきましては、テレフタル酸ジメチルはポリエステル系の合成繊維などや PET、それからポリブチレンテレフタレートの合成原料。ジエチレングリコールにつきましては、やはりプラスチック原料、それからセメント混和剤などになっております。また、1,4-シクロヘキサンジメタノールにつきましては、ポリシクロヘキサンジメチレンテレフタレートの原料、それから特殊 PET の原料として使用されます。また、*cis* 体と *trans* 体の混合物でございます。

以上が主な出発原料です。次に 5 ページ目にまいります。そのほかに、モノマーやそういう形ではなくて使われるものとして、①触媒、先ほど申し上げましたように、アンチモンやゲルマニウム系が使われております。さらに、②添加剤、これは添加することによって合成樹脂に特有の性質を与えるというのですが、例えばこの場合は、PEN は透明性を生かした用途が多く、食品用の器具・容器包装にはほとんど添加剤は使用されていないということです。中では着色のために酸化チタンが添加される場合があるということです。

以上が PEN に関する主な出発原料についての御説明です。

次に、12 行目の溶出試験に関するものです。こちらにつきましては、評価に関しては、総溶出量や溶出物、そういうものの測定分析がされているところです。溶出試験等については参考 1 を使って説明させていただきたいと思っております。参考 1 につきましては、スライド原稿が 2 アップになっている形でございます。

参考 1 を 1 枚めくっていただいた上のスライド、「合成樹脂のリスク評価」でございます。ここで問題とされますのは、一つ目の・の 4 行目、「合成樹脂中に存在して溶出する化学物質が問題となる。例えば、未反応の原料モノマー、触媒、反応副生成物、添加剤、不純物、分解物」こういうものがリスク評価の対象となり得るのではないかというものです。

では、溶出しうるといふ点が問題になってくるわけですが、下のスライドに移りまして、2 つ目の・、「原料モノマー、添加剤などの合成樹脂から溶出する物質」これについては「食品への移行量の測定は困難であることから、食品擬似溶媒を用いた溶出試験で溶出量を求め、換算式によって推定暴露量を算定する」必要があるのではないかと。その上で、「それに応じて毒性評価をしていくべき」ではないかと、この研究ではこのような提案がされております。本来的には容器から食品に溶け出した量をみなくてはいけないところですが、それを推定する上で、暴露量として、溶出試験というのは非常に重要なファクターであるということが御理解いただけるのではないかと思います。

では、その溶出試験はどのように行われるかというのを具体的に御説明させていただきます。右下に 6 とありますものを 1 枚めくっていただきます。そうしますと、右上と左下に表になっている見開きになるかと思います。左上のタイトルとしましては「溶出試験法」となっております。こちらで具体的な溶出試験法を説明させていただきます。

ここで提案されています溶出試験法につきましては、「合成樹脂を一定の試験温度、試験時間で食品擬似溶媒と接触させ、溶出液を得る。使用条件に近い試験条件で試験を行うことが重要」。食品擬似溶媒といたしましては「1. 食品擬似溶媒、食品を 4 種類に分類し、それぞれの特性を持つ擬似溶媒を設定。食品よりも溶出しやすい溶媒試験が簡便で高感度に測定が可能」となっております。また、試験条件のファクターとしましては、「2. 溶出試験温度及び試験時間、器具・容器包装の使用条件に対応、実際と同等またはより厳しい条件が望ましい。」という形で溶出試験を行い、その結果を見ることによって暴露量を見積もるということになるということです。

具体的にはどういう条件かといいますと、次に続く二つの表にあります。食品擬似溶媒としましては、一番左のカラムにあります油脂及び脂肪性食品、それから酒類、それから中性の食品、酸性の食品というところで、今、米国 FDA ですとか欧州連合、それから国内の衛生団体が行っております試験法などがあります。若干の差はあるものの、おおむね、油脂についてはエタノールですとか食用油、それからヘプタン、酒類につきましてはエタノール液、それから中性のものにつきましては 10%エタノール、酸性のものについては酢酸溶液が使われております。なお、欧州連合では当時、中性食品につき蒸留水だったのですが、現在の規制では 10%エタノールを用いるというふうになっております。このように、こういう暴露に関する試験法については年々改定が進んでいるという状況でございます。

次に、右上のスライドに移りまして溶出試験温度及び時間の比較、こちらにつきましては、米国、EU、それから国内団体につきましても、使用条件に応じていろいろな条件が

設定されているというところです。厚生労働省としての、こういう溶出試験というのは、規格試験以外は提示されていない状況でございます。

さらに、どのように暴露量を推定するかという説明になります。「溶出試験温度及び時間の比較」の下のスライドになっております。欧州連合では、推定摂取量は、食品なり、その食品を十分カバーできる食品擬似溶媒なりでみられる最大溶出量、こちらと、それだけの量を溶出した食品を 1 kg 食べるとに仮定して暴露量を推定してございます。

米国ではもう少しデータがありまして、食品ごとにそれぞれ溶出量が違いますから、それを勘案した量、それから市場に出回っている食品について、例えばガラスとか缶、プラスチックですとか、プラスチックでもポリエチレンから PET からいろいろございますので、その種類ごとにシェアを割り当てて、そのシェアと食品分類に応じて暴露量を推定するという方法をとっています。このような推定方法についてもまだ確定したものはございませんので、いろいろ考えなくてはいけない部分かと思えます。

このように、溶出試験については得られるデータは多いのですが、考えなくてはいけないところもありますし、溶出液の分析結果のみに頼って暴露量を見ていいのかという問題もございます。

以上で参考資料の説明は終わります。

では、資料 4 の 5 ページ目に戻っていただきます。

さらに、溶出物でモノマー、オリゴマー、その他添加剤等が出てくるということで、ターゲットとしているものではあるのですが、このものについては、例えば溶出試験の測定方法にはどのようなオリゴマーが出てくるかとか、どのように分析するとそれぞれの不純物がよく観察できるかとか、測定法とかにノウハウがあり、提出を受けた資料の中には、公表することにより事業者の不利益につながる部分もあると聞いています。なので、このあたりの知見については、なかなか取り扱いが難しい部分でございます。したがって、それらの事業者からのデータも含めて提出資料をもとにどのような溶出物がどのような食品で出てくるかというのをみながら、PEN の評価をしていくことになるかと思えます。

以上が溶出試験等でございます。

次に、毒性に関する情報をまとめています。実は、この PEN 以前に食品安全委員会で食品用途の合成樹脂の評価を行った例としてはポリ乳酸がありますが、その際的评价では、毒性に関しては、例えば、乳酸ですから乳酸モノマー、それから触媒に使われているもの、そのほかにオリゴマーとしてラクチドなどについて毒性を確認しております。今回はそういう出発物質の毒性などを見るという観点から、出発物質、先ほど挙げました幾つかの物質についての毒性情報を集めました。この PEN につきましては、厚生労働省から提出された資料をもとに、国内外の機関による評価書等、つまり二次資料を用いて、毒性のプロファイルのような形でまとめさせていただきました。量が多いですので、メインのモノマーであるナフタレンジカルボン酸ジメチルとエチレングリコールだけ簡単に説明させていただきます。

まず 5 ページ目、(1) 19 行目ですが、2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチル、こちら

につきましては、リスク評価という形としては、OECD で高生産量物質の点検プログラムにつきまして初期評価報告がされている物質でございます。それを 27 行目からの表にまとめますと、急性毒性は、経口 LD₅₀ がラットで 2,000 mg/kg 体重以上、それから反復投与毒性と生殖・発生毒性併合試験が行われておりまして、反復投与毒性の NOAEL は最高用量の 1,000、生殖・発生毒性の NOAEL も同様に 1,000 という結果が出ております。

では、次のページです。次に遺伝毒性試験です。遺伝毒性試験については、初期評価リスクを見ます限り、復帰突然変異試験、Ames 法と染色体異常試験が行われておりまして、どちらも陰性と判断しております。

10 行目からは、SIAM というミーティングで、プロフィールをまとめておりまして、ラットにおける経口 LD₅₀ は 2,000 を超えること。それから、OECD ガイドラインに従った反復投与毒性/生殖・発生毒性併合試験でも毒性影響は見られず、NOAEL は 1,000 以上と考えられる。*in vitro* 試験の陰性結果から遺伝毒性はないと判断しております。

以上、このようなメインのモノマーでありながら、今、簡単に入手できるものとしてはこの程度の毒性情報ということでございます。

次に、エチレングリコールについて、16 行目ですが、こちらにつきましては、NEDO の有害性評価書ですとか、ATSDR の毒性学的プロフィールなどがございます。こちらにつきまして、NOAEL 等が設定されている試験のうち、比較的用量の低い試験と遺伝毒性試験について表にまとめています。

23 行目ですが、NOAEL 等につきまして、まず急性毒性につきましては、LD₅₀ がマウスで 8,350 mg/kg、最も低いネコで 1,650 mg/kg ということでございます。

それから、反復投与毒性につきましては、この 6 ページ目の表の一番下の行、NOAEL 40 mg/kg、これが腎臓への影響で結晶尿が出るということを見ております。反復投与毒性につきましては、この値が一番低いということになっております。

では次のページをお願いします。発がん性につきましてはみられていない。

それから、生殖・発生毒性試験につきましては、一番下の行ですが、NOAEL が兎動物で 150 mg/kg、これは NEDO と ATSDR で評価されています。

次に、遺伝毒性試験ですが、これは 7 ページ目から次の 8 ページ目にわたった記載となっております。こちらにつきましてもほとんど陰性で、陽性のものについて星印がありますが、例えば、8 ページ目、*2 につきましては、1993 年に NTP が出している報告につきまして、「エチレングリコールの純度についての記載がないこと、対照の値が通常より低いこと、また、一次データの記載がない等の理由で信頼性が乏しい」と記載されています。また、最後の行の小核試験、*3 になっておりますけれども、こちらについても、小核を持つ赤血球が増殖していますが、用量依存性がないため、生物学的な意味は疑わしいというふうに評価しています。

以上を踏まえまして、9 行目からですが、NEDO でまとめている評価書を見ますと、ヒトの知見は表にはないのですが、11 行目、ヒトの経口致死量は 1,560 mg/kg 体重と推定され、ラットの経口 LD₅₀ は 4,000~10,020 mg/kg。それから、経口における反

復投与試験の最小の NOAEL はラットによる 2 年間投与による雌雄の腎臓障害に基づく尿中シュウ酸塩の結晶の排出を指標とした 40 mg/kg 体重。それから、数件のげっ歯類への経口投与による発がん性に関する試験では、投与に関連した腫瘍の発生はなかった。疫学調査では、エチレングリコールと腎臓がんの症例対照研究では相関はみられなかったと報告されている。しかし、対照人数が少なく判断材料にはならない。また、国際機関等では ACGIH（米国産業衛生専門家会議）のみが発がん性を評価しておりまして、A4 と分類していた。次に、生殖・発生毒性につきましては、NOAEL は、マウスを用いた飲水投与による連続交配試験における F1 胎児数、生存胎児数の減少及び頭蓋異常を指標としました 840 mg/kg 体重/日、それから発生毒性の最小の NOAEL は、ICR マウスに妊娠 6～15 日目に強制経口投与した場合の椎弓及び肋骨の異常を指標としました 150 mg/kg 体重/日でありました。また、*in vivo*、*in vitro* 試験の結果から、エチレングリコールは遺伝毒性を有しないと判断しております。

また、出発物質等の中で「TDI」的なもので評価されているのもエチレングリコールのみで、25 行目から、EPA の IRIS において、1989 年に、DePass ら（1986a）によるラットを用いた 2 年間混餌投与試験に基づき、腎臓毒性を指標とした NOAEL 200 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用しまして、経口 RfD を 2 mg/kg 体重/日としているという評価結果がございます。

このように、主要なモノマーを 2 種類紹介させていただきましたが、あるものについてはかなりデータもあるのですが、場合によってはあまりデータが得られない可能性があるという状況でございます。

以上、毒性に関する紹介を終わらせていただきます。

では、各国規制についてどういう状況になっているかを御説明させていただきます。15 ページ目になります。

まず 12 行目、8. 各国規制、13 行目、（1）国内規制、こちらにつきましては、食品衛生法では、PEN を主成分とする合成樹脂製の器具または容器包装には、合成樹脂の「個別規格」は適用されず「一般規格」が適用されています。この規格を 21 行目、22 行目に示します。

材質試験としましては、材質中にカドミウムと鉛が 100 µg/g 以下であること。重金属の関係ですが。それから、溶出試験につきましては重金属の項目がございます。こちらにつきましては、所定の条件で 4%酢酸を用いて、60 ないし 95 °C で 30 分溶出し、比色法により、溶出液中、鉛として 1 µg/mL 以下という規格でございます。それから過マンガン酸カリウム消費量、こちら水で 60 °C ないし 95 °C で溶出しますが、こちらにつきましては滴定で測定しまして、規格値は 10 µg/mL 以下。この値は、この値が定められた当時の水質基準の過マンガン酸カリウム消費量と同じ値でございます。

また、食品衛生法の記載のほかに業界における自主規制がございます。先ほども出てまいりましたが、ポリオレフィン等衛生協議会という協議会がございまして、こちらで食品衛生法の基準に上乘せした規格で運用しているということです。

では、次に 16 ページ目、(2) EU における法規制を御紹介させていただきます。

13 行目、EU では委員会規則におきまして、食品に接触する用途のプラスチック材料及び製品につきまして、認可された①モノマー及びその他の出発材料、②添加剤、ただし着色剤を除きます。それから③ポリマー製造助剤、溶媒は除かれます。または④微生物発酵で得られる高分子、これらがいわゆる連合リストというものにリストアップされております。この連合リストにより、ポジティブリスト制度、このリストに載っていないものは使用してはならないという形で運用されています。

この規則では、リストアップされた物質につきまして、食品への移行制限または擬似溶媒に対する溶出量制限を定めておりまして、一つは食品接触材料から移行しうる全物質量の限度、こちらが **Overall Migration Limit**、訳語は確定はしていませんのですが、ここでは仮に「総移行限度」と書かせていただきまして、**OML** と略されます。これについて **Article12** で規定されています。こちらを食品接触面 1 dm² 当たり 10 mg としております。そのほかに、個別に認可された物質に対しまして、毒性学的評価に基づいた **Specific Migration Limit**——これも仮訳ですが、「特定成分移行限度」、略して **SML**、**Article11** に規定されております——を設けております。

この毒性学的評価といいますのは、大雑把に言えば、**TDI** あるいは **ADI** を定めるというものです。**EFSA** が **ADI** なり **TDI** なりを設定しまして、EU がそれを超えないように溶出量を設定するという形になってございます。

次に、23 行目ですが、そのほかに **general restriction**、一般制限として、幾つかの金属についての **SML** や芳香族一級アミンの不検出制限を設けています。

PEN を主成分とする合成樹脂についても、連合リストに従うことが求められます。まとめた表につきまして 17 ページ目に記載しています。

これにつきましては、この表にありますように、4 列になっていますけれども、左端の 2 列分について、これはモノマー類についてです。**SML** が 0.05 なり 30 なりと決まっているもの、そのほかに、そういう特定なものがなくて、**OML**、総移行量のみ適用するもの、そういうモノマーがございます。それから、例えばアンチモンですとかコバルトですとかマンガン、そういうものについて **SML** が決まっています。アンチモンは触媒などに使われております。この形に従う形で **PEN** という樹脂は欧州連合で使用が認められているところ です。

また、触媒なのですが、例えばオランダでは、ゲルマニウムについて、0.1 mg/kg の移行制限が定められており、オランダではこの触媒についてはこの制限に従うことが求められます。

以上が EU における規制状況でございます。

次に、米国における法規制、9 行目です。米国におきましては、**PEN** は、10 行目から、連邦規則集第 21 巻 (21CFR) の § 177.1637 におきまして、ポリ (オキシ-1,2-エタンジイルオキシカルボニル-2,6-ナフタレンジイルカルボニル) 樹脂としまして、間接食品添加物と位置づけられています。このセクションの記載に従うものは食品と接触して使用する

る製品または製品の成分として安全に使用できるとされております。このセクションの概要を下に示します。

まず、17 行目から、(a) 同定情報、DMNDC と EG との触媒エステル交換後、触媒重縮合したポリマーである。それから、19 行目が規格として、(1) で比重が定められております。それから、(2) で固有粘度が定められております。それから、24 行目、溶出量が制限されてございます。

それから、26 行目から使用条件が定められております。「食品と接触する最終製品は 21CFR § 176.170 (c) に掲げる、表 2 に示す」云々というものについて、いろいろな食品についていろいろな条件で使用が認められているという形になっております。

これについては、18 ページに表にしています。参考ではあるのですが、左端に示すような食品、非酸性、水性製品、それから酸性の水性製品、水性、酸性又は非酸性製品、それから酪農製品、低水分性脂肪及び油、飲料、アルコールを含むもの、アルコールを含まないもの、ベーカリー製品、それから乾燥食品、というふうに食品分類をしていまして、使用条件としましては、高温加熱滅菌から冷凍又は冷蔵まで、こういう条件ならこの食品を使っていいというふうに定められているものでございます。

以上が、米国における食品接触材料、間接食品添加物としての規制でございます。このような形で、ポリエチレンナフタレートは海外で用いられているところです。

合成樹脂としての評価は、食品安全委員会では平成 17 年のポリ乳酸以降、実績がない状況ですので、今回は食品健康影響評価のための知見の整理の前段階として、このような概要説明をさせていただきました。

説明は以上ですが、今後の審議の進め方についても検討いただきますようお願い申し上げます。

○能美座長 どうもありがとうございました。非常に総括的に説明をいただいたと思います。

資料 4 のところで、「ポリ」ということで、単一の物質ではないということですね。それから、これの重合体をつくるに当たっては、いろいろなモノマーの原料ですとか、合成過程でいろいろな不純物といいますか、合成過程の物質が出てくるし、またその触媒も出てくると。そうしたものを分析するに当たっては、溶出試験ということで、本来であれば食品の中に溶出してくるものを分析するわけですが、それができないので、食品擬似溶媒というものを使って、そこに溶出してくる物質を対照にして検討しようということだと思います。今回は、その中の主要な物質二つについて、2,6-ナフタレンジカルボン酸ジメチルというものとエチレングリコールについて、毒性の概要を説明していただいたと。あと、最後に各国の規制について説明をいただいたというところです。

今、事務局から説明がありましたように、器具・容器包装専門調査会における食品用途の合成樹脂の評価としては、平成 17 年にポリ乳酸の評価実績がありますが、その際には、モノマーやオリゴマー、触媒、添加物やその溶出量について検討してきたという実績があります。一方、器具・容器包装専門調査会では、まだ検討途上ですが、器具・容器

包装に用いられる合成樹脂の食品健康影響評価指針の作成に向けて過去に審議を行ってきておりますが、今後、合成樹脂の評価の考え方も整理して検討していくことが必要ではないかと感じております。

それでは、今後のポリエチレンナフタレートの評価の進め方について検討したいと思えます。

まず、今、事務局から説明があったわけですが、これについて、今日御参加の専門委員の先生から御意見等ございましたらお聞かせいただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。

よろしいですか。また機会もございますので、立ち戻って御意見をいただいてもいいと思えますけれども、こうしたポリエチレンナフタレートの概要につきましては、溶出試験について記載がございましたけれども、食品を介した健康への影響を解釈していくに当たっては、器具・容器包装の評価には、これまでのような単一の化学物質の評価にはない溶出性などの特有の問題があると予想されます。したがって、ポリエチレンナフタレートの評価をスムーズに進めるために、評価の進め方や論点を整理、検討する必要があるのではないかと考えます。その際には合成樹脂の専門家に意見を聞くことも視野に入れて、私を含めて少人数で検討を別途行いたいと考えております。これについて、専門委員の先生、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○能美座長 ありがとうございます。

では、小グループの検討につきましては、人選については私と座長代理の広瀬専門委員に御一任いただきたいと思います。個別に専門委員の先生にはお願いすることがあるかと思えますけれども、その際にはどうぞよろしくお願いいたします。

また、先ほど事務局の説明の中で、溶出試験の測定法にはいろいろなノウハウがあつて、公表することによって特定の者の不利益につながるという説明がありました。食品安全委員会の審議は基本的には公開ということでありましても、そうした部分については知的財産を侵害するおそれがあるという観点から非公開で審議せざるを得ないことがあるかと思えますので、その点については御了解いただければと思います。この点につきましても、専門委員の先生、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○能美座長 ありがとうございます。

ということで、本日の議事（3）につきましてはここまでにしたいというふうに考えます。よろしいですか。

ありがとうございます。

では、事務局から今後の進め方につきまして説明をお願いします。

○林課長補佐 今、少人数の作業グループでの検討というお話しがございましたけれども、少人数の作業グループでの検討状況を踏まえまして、審議に必要な資料が整い次第、改めて、ポリエチレンナフタレートに関しての審議をお願いしたいと思いますので、よろしく

お願いいたします。

○能美座長 議事（4）その他とありますが、事務局から何かありますでしょうか。

○林課長補佐 特にございませんが、次回の器具・容器包装専門調査会の会合の日程につきましては、日程調整の上、改めて御連絡させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○能美座長 本日は長時間の審議をありがとうございました。

以上をもちまして、第19回器具・容器包装専門調査会を閉会いたします。

ありがとうございました。