

食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会

生殖発生毒性等に関するワーキンググループ

第1回会合議事録

1. 日時 平成20年9月25日（木） 10:00～11:46

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- （1）生殖発生毒性等に関するワーキンググループの設置経緯について
- （2）専門委員・専門参考人紹介及び座長の選出
- （3）ビスフェノールA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）

山添座長、井口専門委員、遠山専門委員、長尾専門委員、
那須専門委員、納屋専門委員、広瀬専門委員

（専門参考人）

青山専門参考人、堤専門参考人

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、
猿田評価調整官、関谷課長補佐、平原評価専門官

5. 配布資料

資料1 ビスフェノールAの食品健康影響評価の進め方について

資料 2	ビスフェノール A の評価状況（概要）
資料 3	各国におけるビスフェノール A の評価書骨子
資料 4	各国におけるビスフェノール A の評価コメント
資料 5	ビスフェノール A の生殖発生・発達・神経毒性知見
資料 6	厚生労働科学研究費補助金研究報告書

6. 議事内容

○平原評価専門官 時間になりましたので、ただいまより「器具・容器包装専門調査会 第 1 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ」を開催します。

今日はお忙しい中、先生方に御出席いただきまして、どうもありがとうございます。

今日は、ワーキンググループのメンバー 11 名のうち 9 名に出席していただいております。食品安全委員会からは、見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員と、本間委員がちょっと遅れておりますけれども、出席されております。どうぞよろしくお願いします。

第 1 回目のワーキンググループということで、座長が選出されるまでの間、事務局の私の方で議事進行をさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、早速ですけれども、まず、配付資料の確認をさせていただきたいと思います。資料を御覧ください。資料は両面の印刷となっております。

まず、1 枚目からですけれども、議事次第、座席表、委員名簿。

資料 1 「ビスフェノール A の食品健康影響評価の進め方について」。

資料 2 「ビスフェノール A の評価状況（概要）」。

資料 3 「各国におけるビスフェノール A の評価書骨子」。

資料 4 「各国におけるビスフェノール A の評価コメント」。

資料 5 「ビスフェノール A の生殖発生・発達・神経毒性知見」。

資料 6 「厚生労働科学研究費補助金研究報告書」となっております。

傍聴の方には配付しておりませんけれども、作業用として、机の上に参考のファイルを置かせていただいております。

以上ですけれども、不足等ございませんでしょうか。

それでは、議事 1 のワーキンググループ設置の経緯について御説明します。

資料 1 を御覧ください。

まず「1. 背景」の（1）で、ビスフェノール A は今年の 7 月 8 日に厚生労働省から食品安全委員会に評価の依頼がございまして、7 月 10 日に開催された第 246 回食品安全委員会において、器

具・容器包装専門調査会において審議することとされました。

その後、8月27日にビスフェノールAに関する第1回の器具・容器包装専門調査会が開催されて、そこでこのワーキンググループを設置することになりました。

(2) ビスフェノールAの毒性は、特に生殖発生に関する報告が多く、近年では、動物での低用量における知見も多く報告されているため、本評価においては、それら知見に対する考え方や動物試験結果のヒトへの外挿性など、特に生殖発生毒性に関する評価が重要であると前回の専門調査会では考えられました。

そこで、生殖発生毒性に関して、重点的かつ効率的な審議を行うためには、当該分野の専門家として、器具・容器包装専門調査会の専門委員に加えて、他の専門調査会に属する専門委員や外部の有識者の参加が必要であると考えられて、このワーキンググループを設置することとなりました。

「2. 運営」としては、下の図にありますように、器具・容器包装専門調査会の下にワーキンググループを設置するというので、ここに書いてありますように、内部の専門委員、他の専門調査会からの専門委員と外部の有識者ということで、専門参考人から成るということです。

ワーキンググループを構成する専門委員の互選により座長を置き、座長が議事をつかさどることになっております。

(3) 評価結果の取り扱いですけれども、このワーキンググループでされた評価結果につきましては、最終的には、器具・容器包装専門調査会の了承を得て、同専門調査会の評価結果とする。また、ワーキンググループにおける検討状況については、適宜、器具・容器包装専門調査会に報告することにしております。

裏に示しておりますのが、ワーキンググループの名簿となっております。

それでは、議事2に従いまして、ワーキンググループのメンバーの紹介をさせていただきます。

先ほど言いましたように、総勢11名中9名に御出席いただいております。本日出席のメンバーにつきまして、五十音順でお名前だけ呼ばさせていただきます。

井口泰泉専門委員です。

遠山千春専門委員です。

長尾哲二専門委員です。

那須民江専門委員です。

納屋聖人専門委員です。

広瀬明彦専門委員です。

山添康専門委員です。

続きまして、青山博昭専門参考人です。

堤治専門参考人です。

どうぞよろしくお願いいたします。

渋谷専門委員と岸専門参考人につきましては、御都合により、本日欠席となっております。

引き続きまして、ワーキンググループの座長の選出を行いたいと思います。座長については、互選により選任することになっております。そこで、どなたか御推薦はございませんでしょうか。

○広瀬専門委員 私の個人的な感覚ではありますが、低用量影響というのはなかなか解釈が難しいところで、それぞれ専門でも意見がいろいろ割れたりするのではないかというバランスを考えて、器具・容器の座長でもある山添先生が座長になった方が、スムーズに議事が進むのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

○平原評価専門官 どうもありがとうございます。そのほか、どなたかありますでしょうか。

遠山専門委員、どうぞ。

○遠山専門委員 私も同意見ですが、日本トキシコロジー学会の理事長もなさっていらっしゃいますし、この際、山添先生に座長をしていただくことがよろしいのではないかと思います。

○平原評価専門官 どうもありがとうございます。今、山添専門委員という御意見がございましたけれども、山添先生ということでよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○平原評価専門官 では、ここのワーキンググループの座長としては、山添専門委員を座長とさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、山添先生、申し訳ございませんが、座長席に移っていただいて、簡単にごあいさつをよろしくお願いいたします。

（山添専門委員、座長席へ移動）

○山添座長 今、座長を仰せつかりました山添でございます。今回のビスフェノールAは、多くの方の関心の高い問題でもありますので、科学的な見地から、その影響についてきちっとした評価ができるように、ここにおられる先生方と一緒に議論をしていきたいと思います。先生方、よろしくお願い申し上げます。

○平原評価専門官 ありがとうございます。

では、これより先、議事進行につきましては、山添座長の方によりよろしくお願いいたします。

○山添座長 承知いたしました。

それでは、本日の議題3「ビスフェノールAの食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

前回、器具・容器包装専門調査会で話がありましたが、再度事務局から、ビスフェノールAの評価の状況について、簡単に説明をお願いしますでしょうか。

○平原評価専門官 それでは、横紙の資料2「ビスフェノールAの評価状況（概要）」を御覧ください。評価状況の概略を簡単に御説明いたします。

ここに書いておりますように、ビスフェノールAにつきましては、日本、米国、欧州で評価が行われておりまして、現在、各国の政府機関では、一番右に書いてございますが、いずれも耐容摂取量が0.05mg/kg体重/日と設定されております。

一方、近年では、下の方に書いておりますが、多くの低用量の知見も報告されてきておりまして、一番下に書いております厚生労働省の研究報告では、性周期異常ということで、極めて低用量の知見も報告されているという状況でございます。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。ビスフェノールAについては、現状では、日本、米国、欧州ともに最終的な曝露のTDIについては同じ値になっていますが、最近、多くの論文として、低用量での影響が報告されているということの紹介をいただきました。

この低用量での影響をどのように評価するのかということが、今回のワーキンググループの仕事になると思います。特に、発達を含めた形の生殖発生毒性での評価について、これから議論をしていく必要があると思います。

このところですが、下にもございますように、2003年以降の論文を含めた形として、米国と欧州でそれぞれドラフトレポートとパネルとしての見解がちょうど出てきております。これらのデータには、最近の知見を含んだ形で、どういうふうにそのデータを見るのかという考え方も恐らく出ていると考えられますので、基本的には、まず、この2つの外国の報告をレビューする形で評価の内容を確認して、それから、先ほども紹介がありました厚生労働研究から出てきました日本でのデータも踏まえて評価をするという方向でいきたいと思いますが、いかがでしょうか。

御異論がなければ、まず、米国及び欧州のEFSAから最近出たレポートの中身を検証するという形で、問題点を洗い出すということで進めたいと思います。

そうしましたら、まずはレビューをされている海外での評価書を見ていきたいと思いますが、海外での評価書について、大体のあらまし、骨子がどういう形になっているのかという案を事務局で作成していただいておりますので、その案について御説明いただけますでしょうか。

○平原評価専門官 わかりました。では、A3の大きい横紙の資料3を御覧ください。

今、座長からございましたように、ここに海外のEFSAとHealth/Environment Canada、NTP、FDAについての評価の骨子、構成についてまとめております。それを踏まえまして、一番右端です

けれども「日本（案）」ということで、それを踏まえた上での日本での評価書を今回つくっていく、特に生殖発生毒性のワーキンググループでつくっていく項立てを考える上での案ということであつていただいております。

では、簡単に説明させていただきます。

一番左が EFSA です。

レビューの構成としましては、まず「背景」「物質の概要」「曝露」があつて「毒性学的評価」としまして、その中に「吸収／分布／排泄」という項立てがございます。

その次に「変異原性／発がん性」という項立てがございます、その中に、ここに書かれているいろいろな知見についてレビューされています。

次に「生殖毒性／発達毒性」につきましても項立てが書かれておりまして、ここに書かれている生殖器重量を始め、いろいろな項立てが書かれております。

次に「遺伝子発現」ということで項立てがありまして、その次に「行動影響」、最後の「ホルモン活性および in vitro でのビスフェノール A のその他の影響」がありまして、「考察」「結論」という構成でレビューされております。

隣のカナダは、同じく最初「はじめに」がありまして「物質の概要」「環境への影響」があります。カナダの場合「環境への影響」が書かれているのが特徴的です。「ヒト健康に対する有害性評価」ということで「曝露」と代謝に関わる「トキシコキネティクスと代謝物質」という項立てがございます。

続いて「発がん性」と「遺伝毒性」が分かれてありまして、「生殖毒性／発達毒性」「発達神経毒性」がございます。「発達神経毒性」の中には「発達神経毒性に関する研究結果の証拠の重み」が書かれております。

「疫学調査」「ヒト健康リスクの特徴づけ」がありまして、その次に「ヒト健康リスク評価における不確実性および調査ニーズの特定」ということと「結論」となっております。

NTP も同じで、最初「序文」「物質の概要」「曝露」「ヒトの発達または生殖に影響を与える可能性」として「結論に達した経緯」「ヒトに関する研究」「実験動物を用いた研究」という項立てがございます、NTP と隣の FDA もですけれども「生殖毒性」と「発達毒性」について、それぞれ項立てがつくられております。

「発達毒性」の中では「神経および行動上の変化」「乳腺」「前立腺／尿道」「発情期」「検討されるべきその他の影響」という項立てがございます。

その次に「現在の曝露量は懸念を生じさせるほど高いか」ということで、その概略について書かれて、「結論」とされております。

FDAにつきましても、「序文」「曝露」「毒性評価」で「代謝」がきておりまして、「発がん性」「全身毒性」「生殖毒性」「発達毒性」。「発達毒性」の中には「発情期」「前立腺／尿道」「発達神経毒性」ということと「結論」となっております。

その次に、日本（案）ということを書いておりますけれども、海外の評価を見まして「物質の概要」「安全性に係る知見の概要」として、最初に「吸収／代謝／排泄」とあり、「試験結果の重みづけ」と書いておりますけれども、これについては、後ほど説明いたしますが、このレビューに用いる試験の留意点ということで、後ほど説明させていただきます。

それと「生殖発生毒性」「発達毒性」「神経毒性」「発がん性／遺伝毒性」「その他」。

考察に当たる「食品健康影響評価」と「結論」という項立てでどうかなというのを案としてつくっております。

続きまして、資料4です。これも横紙の資料です。

これは、先ほどの資料3では、構成についてお話ししましたが、資料4につきましても、各国のコメントについて少しピックアップしております。

EFSAは、レビューをつくるといったときの背景としてどういうことを考えているのかということで、これは2002年にEFSAでは評価がされて、過去4年間における低用量、代謝の新しい情報に照らし合わせて再評価をするということでレビューされております。

カナダは、動物研究でげっ歯類の発達段階における感受性の増大傾向が指摘されている。ビスフェノールAはカナダ国民の生命または健康を脅かすもしくは脅かし得る量で環境に浸入することが可能な物質とみなすということで、カナダの環境保護法1999によって評価要請があり、レビューを行ったということです。

NTPにつきましても、ヒト曝露から生じる有害な生殖または発達影響について、公正かつ科学的に評価を提供。ヒト曝露が発生する可能性、国民の関心、生産量、生殖及び発達毒性研究データから評価対象に選定したということで、背景が書かれております。

評価の焦点としましては、EFSAでは、生殖及び内分泌系に与える影響に焦点を絞っている。また、これらの評価項目は現在論争の中心になっているためということです。

カナダでは、ヒト健康リスクに関する重大な影響は生殖発達毒性である。生殖発達毒性に焦点を絞るということで、ヒト健康リスク評価に関する情報に主眼を置く。また、生態系関連の情報を広範囲に見直す。入手可能な全データの包括的、批評的な見直しではない。最新2008年2月時点の文献調査並びにカナダ政府に提出されたデータが評価の考慮対象としているということで、生殖発生毒性に焦点を絞ったレビューをするということになっております。

NTPにつきましても、ヒトの性と生殖に関する健康または乳児の発達に与える影響についての結

論を提供するというところに絞ったレビューとなっております。

投与経路につきましても、EFSAの方では、経口投与による結果を最適データとみなす。これは、食品からのヒト曝露は経口曝露の経路が妥当と考えられるということで、そういうふうにしていきます。

NTPにつきましても、経口投与を重視するということになっております。

次の全般のところから、いろいろ低用量の試験が行われていますけれども、その試験に対する問題点などについてコメントを付けております。

例えばEFSAにつきましても、生殖発達全般としましては、陽性対照の欠如、用量反応評価の欠如、動物の状態への盲検化に関する情報の部分的欠如を指摘している。

低用量におけるGLP研究の失敗要因は、研究に使用した飼料の植物エストロゲン含有量が高い、陽性対照群がない、エストロゲン非感受性の動物モデルを使用などが考えられると書かれております。

現在のNOAELより低用量の研究で、動物と対照動物との間に差があると報告があるが、TDIを修正するために十分論証されている知見はないと判断する。

低用量研究結果が、国際的に認められたガイドライン（OECDテストガイドライン、医薬薬品安全試験実施基準（GLP））に従って行われた総合的なプロトコルを用いた他の研究結果と異なるということで、ガイドラインで使った研究とそうでない研究とで研究結果に差があるということが書かれておりました。

実験動物による研究の信頼性（例えば精巣重量のわずかな増加は病理学的変化の前兆とは考えられない）というコメントを出しております。

同じくHealth/Environment Canadaは、生殖発達毒性における一部の研究は、単回投与のため、用量反応関係の特徴づけが不可能であった。神経行動毒性の一部の研究は、試料サイズ、統計分析が不十分。陽性対照群を使用した研究は少数であった。研究全体を通じて共通するエンドポイントはほとんどない。神経行動毒性に関するデータの精密さは限定的と考えられる。

妊娠期及び生後早期におけるBAP曝露が、げっ歯類の神経発達及び一部の行動局面に影響を与えるが、全体的な証拠の重みは精密さ（一時的における行動評価、研究施設の制限）、検出能力（試験群当たりの動物数の制限など）、確証／一貫性および妥当性（単回投与の使用、用量反応関係の欠如など）という観点からみるとかなり低いと思われる。上記の制限はヒト健康リスクに対する調査結果の有意性の判断を困難にしているというコメントが出されております。

NTPの全般的として、有害な発達影響について「限られた証拠を提供するに過ぎず」、ヒト健康に与える影響をより深く理解するためには、さらなる研究が必要である。しかし、動物におけるこ

これらの影響は、ヒトが遭遇するものとほぼ同じ濃度の曝露でも発生し得るため、ヒトの発達に影響を与えるという可能性を無視することはできない。

個々の治験者による追試が不十分である。さまざまな実験アプローチの適正に疑問がある。試料サイズが小さい。技術または計画上の欠陥がある。十分な実験詳細を提供しないものが多く、妥当性評価が困難。

実験動物の研究は、受精に影響を与えないとしているということが書かれております。

高用量に関するコメントとしましては、科学的な議論の余地はないと考えられ、実験動物に有害な発達影響に及ぼす明確な証拠を与えるということが書かれておりまして、高用量に関しては、こういうコメントで、低用量に関しては、今まで言ったようなコメントが出されております。

裏を見ていただきまして、ここからは内容をもう少し見て、各項立てというか、項目ごとに、例えば用量反応性や再現性ということで分類してみました。

用量反応性のところの EFSA ですが、多くの試験が単一の投与濃度で実施されていて、複数の投与濃度の試験であっても、用量反応関係がない。

リスク評価目的の研究では、適切な数の動物と適切な用量範囲で試験し、個体差を調整し、用量反応関係を示すことが重要である。

U字型の用量反応を確実に示すためには、投与量の間隔を適切にとる必要がある。通常は 10 倍以下であり、一部の研究で行われている 1,000 倍の濃度段階ではない。

Health/Environment Canada の方では、発達影響として、低用量におけるげっ歯類の脳組織発達への影響の可能性が示唆されたが、単回曝露に限られ、用量反応関係評価が困難であったとされています。

再現性に関するコメントです。

EFSA では、生殖発達に対する研究は再現性がなく、多くの研究は用量当たりの動物数が少なかった。

低用量での試験結果に影響を及ぼすものとして、交絡因子がある。それは、動物モデル系統、研究計画動物の取り扱い、陽性対照の失敗、生物学的多様性、飼料、データの統計解析などである。

低用量での影響に感受性の高い種および系統については、知見は一致していない。

カナダでは、NOAEL が 50mg/kg 体重/日より低用量における BPA 曝露後の用量反応関係は複雑であり、完全に理解されていない。これは大部分の研究が、3 回以上投与した複数のエンドポイントによって評価されていないことによる。神経行動学的変化に関しても、複数回投与した研究はわずかであった。したがって、用量反応関係を構築することは不可能であった。

発達期における神経毒性研究は信頼性が低く、行動試験の結果に一貫性が欠けることを総合的に

考慮すると、これらの研究からいかなる結論も引き出すことができない。

$\mu\text{g/kg}$ 体重/日単位の BPA 曝露に伴う神経発達影響を理解するためには、用量反応関係の更なる特徴づけや非線形用量反応関係の有意性の妥当性の検討が必要である。既存の NOAEL 妥当性の証拠の重みは極めて低いと考えられる。

NTP では、一貫した実験結果が得られていないことがあり、特定の影響の再現性が問題。一貫性を欠く理由は種、系統、種畜、著者の資金調達源、専門知識の程度、食餌の相違（植物エストロゲン含有率差）、投与経路。

ヒトのリスク評価として用いる場合における、動物モデルの妥当性に懸念。（げっ歯類前立腺）前立腺の重量増加は再現可能な結果とみなし得ないとしています。

実験動物の結果から、ヒトでの肥満症または代謝障害を発生させる十分な証拠はない。低用量における体重への影響は一貫性がない。

発情期または成熟器官の曝露が精子数の減少と精子の質低下に起因しない。文献に一貫性がない。極めて低用量で雌マウスの発情を開始する研究結果を再現するためには、さらなる研究が必要としています。

対照群に関してのコメントです。

EFSA では、対照群と BPA 処理群が同時に行われていないことから、観察の信頼性に疑問があり、リスク評価に適さないとみなした。

カナダでは、オープンフィールド行動における研究は大規模であったが、行動の測定値に由来するデータを提供しなかったため、曝露群と対照群間の関係の評価が不可能であった。

NTP では、発達毒性に関して、同腹児の影響に必要な実験または統計的対照群が欠如。同腹児間の影響を十分に考慮しなかった研究は、NTP の評価ではさほど重視されず、概して補足試料として用いられた。

生殖発達全般としては、陽性対照の不使用。陽性反応が得られない実験は「失敗に終わった」と解釈されるのが一般的。陽性対照群に影響が観察されない研究結果は、評価に対する貢献度はおおむね高くなかったとされています。

代謝に関してのコメントです。

EFSA では、げっ歯類よりヒトでのバイオアベイラビリティが低いため、げっ歯類での低用量の観察結果がヒトにとっても重要であるかはかなり疑問である。

カナダでは、ヒト及び霊長類は、速やかに代謝、排泄される。げっ歯類における BPA 排泄は、腸肝循環により遅延される可能性がある。

NTP では、代謝を理解することは BPA がヒトの生殖および発達にもたらすリスクの有無を決定

する上で極めて重要であるとしています。

ヒトへの影響です。

カナダでは、脳内受容体遺伝子の発現及び免疫組織化学的影響は、メカニズムを解明する上での有用なバイオマーカーだがヒト健康リスク評価での妥当性は不確かである。

適用予防策がないため、妊婦／胎児及び新生児を BPA の感受性の高い集団とみなすことが妥当と考える。

NTP では、限られたヒト曝露による研究では、ヒトに対する生殖及び発達毒性のハザードについて結論を下すことはできない。実験動物において、妊娠期における極めて高濃度曝露で出生児の成長低下をもたらす可能性があるが、ヒトが遭遇する濃度をはるかに超えている。

妊婦に対する曝露が胎児または新生児の死亡率、先天異常または出生児体重減少、成長低下をもたらす可能性についての懸念はないと考える。

海外の評価機関では、それぞれ低用量に関する試験について、このようなコメントを出しております。

最後、資料 5 です。これは詳細には説明しませんが、先ほどの資料 3 の日本（案）ということで項立てをつくった順番に、前回の器具・容器専門調査会でまとめたビスフェノール A の生殖発生・発達・神経毒性試験という、前の調査会で報告させていただいた内容を整理し直して、1 ページ目のところは、生殖発生毒性ですね。そこからずっときまして、4 ページの終わりまでが生殖発生毒性に関する BPA の知見です。

5 ページからは、発達毒性に関する知見を並べて、10 ページまで示しております。

11 ページからが神経毒性についてまとめております。

先ほどの試験結果の重み付けということで、資料 3 ですね。横紙の A 3 の大きな日本（案）と書いてあるところですが、試験結果の重みづけという項立てにつきましては、先ほどの各国の BPA 評価コメントのところから低用量に関して、いろいろこういう観点から見ているということで、例えば評価書を書くに当たって、そういうレビューするに当たっての留意点とか、そういう点についてつくったらどうかなという案ですが、そういう項立てをつくっております。

長くなりましたけれども、以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。今、海外での報告のあらましについて、どういうことが検討されているのかということ、全体として得られている結論等について話をさせていただきました。

我々としては、日本（案）に書いてある形の章立てでまとめていくのがいいのかどうかということになります。この各国での案の中には、一致しているところもありますし、違っているところも

あります。例えば EFSA は生殖毒性／発達毒性をひとまとめにして評価していますし、米国では別の立て方をしています。また、EFSA では遺伝子発現という形で別にとっていますが、ほかのところは、それぞれの部位における毒性のところでの機序の説明ということで、その中に埋め込んだ形で評価をしているという違いがあります。

事務局の方で「日本（案）」は一応こういう形でまとめようという案をつくっていただいたのですが、先生方のほうで何かございますか。青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 まず1つ確認させていただきたいのですが、生殖発生毒性と発達毒性を区別するクライテリアといいますか、基準はどういうところにあるのでしょうか。例えば英語ですと、恐らく reproductive and developmental toxicity というのが生殖発生毒性で、発達毒性というのは developmental toxicity ということになって、非常に重なっているように思われます。指標自体も現実に重なりがあるようですね。

○山添座長 曝露の時期を考えると、恐らく両方になると思いますが、母体側を含めた形で考えるか、あるいは生まれてきた子ども自身への影響を中心に考えると発達毒性になるわけです。ですから、これは分けて考えた方がいいのか、あるいは最初是一緒にして考えて、あとは分けるという考え方もありますし、それはここの班のメンバーの議論のしやすい形でまとめればいいのかと思います。ですから、これは青山先生は分けない方がいいというのであったら、そちらでもいいです。

○青山専門参考人 まだ深く考えたわけではないんですが、例えば発達毒性といった場合は、哺育児に直接強制的に何らかの形で曝露したものをとるんですよという考え方の上で整理ができれば、私はそれで構わないと思います。例えば母親に投与してミルク経緯で行った場合は、どちらにしますかという疑問がちょっとあるかなと思ったんです。

○山添座長 その辺のところの案の取り方について、先生方がいかがでしょうか。これが各国のまとめ方のところで、一緒に扱っている、別になっている、というところの違いになっている大きな原因だと思いますが、一応ここに書かれているような書き方で分担をして、見直しをして、あとでまとめた方が内容的にはっきりするのであれば、まとめるということも視野に入れるということで進めてはいかがでしょうか。よろしいですか。

○青山専門参考人 はい、賛成です。

○山添座長 では、一応、青山先生にも御賛同いただきましたので、一応は章立てを分けて考えて、そして後の具合によってまとめる必要があればまとめるということで進めたいと思います。

この章立てのところで一番問題になりますのは、試験結果の重みづけということがありまして、これは何やらということになるわけですが、今回の低用量の問題を議論していく上では、これまで

とは違った観点で、いろんな試験の成績について、それを評価する上で留意しなければならないポイントというのが幾つか出てくるだろうと思います。その点を含んだ上で、個々の論文をチェックする必要が出てくる。そのことが恐らく試験結果の重みづけという形で表現されていることになるかと思います。

すなわち、これが今回の報告の場合、どういう点に留意をして評価しましたということをこのところで書く必要があるということで、ここに載っているんだろうと思うんです。このことについて、本来であれば、この重みづけというものをきちっと先に議論をして、できた上で全体の個々の項目について評価をしていくのが、本来の筋としてはやりやすいんですが、データとしては、そういう時間的な問題もありますので、できれば個々の項目について、それぞれの専門の先生に見ていただきながら、こういう試験について経験の深い先生に重みづけの留意点についてまとめていただいて、その資料を各専門委員にもお配りいただいて、その中でもう一度見直していただくという方針で進んではいかがかと思います。

それとも、先に重みづけのところだけを議論した方がいいでしょうか。データが結構あるものですから、一応先生方も念頭に入れていただいて、並行して進めて、後で問題ができればそれを見直すという形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○山添座長 よろしければ、そういう方針で進めたいと思います。お願いいたします。

それで海外のデータを横断して、それぞれレビューをする必要が出てまいります。そのところで、各先生方にこれらの中身について分担をして、もう一度見直しをしていただきたい。すなわち新しい手法でいろいろ解析された結果があると思いますので、そのことを含んでレビューをしていただくのが、後で日本でのデータも評価する上で重要かと思っています。

そこで申し訳ないんですけれども、各先生方にそれぞれのここのパートをお引受けいただけると申し出ていただければありがたいんですが、どなたかここの部分を私がやるよと言っていたけると一番ありがたいんですが、いかがでしょうか。

先生方、みんなどうしようと思っていらっしゃるかと思うんですが、そこで申し訳ないんですが、事務局の方と相談しまして、勝手に試案というか、割振りの案をつくりました。

一番最初に問題になってきます試験結果の重みづけについては、経験の深い青山先生にお願いできればと思うんですが、よろしいですか。

○青山専門参考人 わかりました。

○山添座長 申し訳ないんですけれども、まずその留意点をまとめていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

生殖発生毒性については、済みませんが納屋先生、お願いできますでしょうか。

○納屋専門委員 承知いたしました。

○山添座長 お願いいたします。

発達毒性については、井口先生と長尾先生にお願いできればと思うんですが、よろしいですか。

○井口専門委員 はい。

○長尾専門委員 はい。

○山添座長 済みません、よろしくお願いいたします。

それから、神経毒性は遠山先生にお願いしたいと思いたいと思います。

○遠山専門委員 わかりました。

○山添座長 よろしくをお願いいたします。

発がん／遺伝毒性については、広瀬先生にお願いしたいと思うんですが、いいですか。

○広瀬専門委員 わかりました。

○山添座長 ということでよろしくお願いしたいと思います。

ということで、一応各パートのまとめの責任をしていただく先生方は、この案どおりに賛成していただけたようですので、お願いしたいと思います。

ほかの先生方の中で、私はここならやれますということをおっしゃるとありがたいんですが、どなたか先生方でいらっしゃいますか。

○那須専門委員 名古屋大学的那須ですけれども、生殖発生毒性をやりたいと思います。

○山添座長 入っていただけますか。では、納屋先生と一緒にその検討をよろしくお願いいたします。

堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 私も生殖発生毒性で検討したいと思います。

○山添座長 今回のメインポイントですので、済みませんが、堤先生も入っていただきたいと思います。ありがとうございます。

では、ということで、今、生殖発生毒性というのは、非常にメインのポイントですので、そこに那須先生と堤先生に入っていただけるということなので、よろしくお願い申し上げます。

ということで、一応今後これについてレビューをお願いするということです。このレビューにしましては、個々の試験がどうであったということをレビューしていただく必要はございません。基本的には、A4の紙の2、3枚程度以内に、個々のデータについてどういうことが行われていて、問題点としてこういうことがあるという形でおまとめいただければということになります。

このことですが、このレビューについては、時間的にはどういうふうにするというのは、平原さ

ん、何か考えはありますか。

○平原評価専門官 このワーキンググループは、一月に1回開催ということを考えておりまして、次回は10月末ですけれども、まずは先生方にそこまで進めていただいて、その進行状況を確認させていただいてからということで、できれば1か月ということで可能ですか。

○山添座長 それはちょっと難しいかもしれないですね。

○平原評価専門官 そうしたら、ちょっと様子を伺って。

○山添座長 多分先生方がお帰りになったら見ていただけるとは思いますが、全体をまとめるとなると、中身にも、量にもよりますし、また各欧州、米国との違いもあると思いますので、その進み具合に従って、問題点が出たところで、次回のときにでもここが問題だという議論をしていただいて、もう少し時間をいただいた形でまとめていただくということで、並行して問題を進めていければと思います。それでよろしいですか。

○平原評価専門官 あと、試験結果の重みづけというところですが、かなり漠然としているというか、かなり大変だと思いますが、1つの考え方としては、例えば国内でそういうガイドラインとか、海外とかでも、そういうものがあれば、そういうものも1つ参考にはなるかと思うんですけれども、その辺り、具体的な議論というか、お話を聞いていただけたらどうかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○山添座長 この重みづけを青山先生1人にお任せするというのは、あまりにも大変ですので、これはあくまでも全員が参加をすることで、まとめ役になっていただくということです。

気づいた点については、できるだけ青山先生の方にもメール等で御連絡をいただいて、こういうところが問題だということで、それをまとめていただく。そして、次回のときにでも、こういう点があって、現時点ではここが問題だという形を出して、それを青山先生からも意見を聴取していただくという形をとる必要があるかと思います。

堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 評価方法が中心になるのはわかるんですけれども、吸収／代謝／排泄、あるいは日本人の実際の汚染の状況とか、そういったところにもある程度ベースがあった方がいいかと思うんですが、その辺はいかがなんでしょうか。

○山添座長 吸収／分布／代謝／排泄というと、私しか担当するところがないと思いますので、私が一応その辺はカバーしたいと思っております。

あとの部分については、一応の評価をして、それをまとめた上で、全体の中から意見を聴取して、これは最後の部分については、全体でまとめてはいかがかなと思っております。

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 今、御指示をいただいた時点でイメージしているのは、いわゆるウェート・オブ・エビデンスに関わる議論を総括的に引き出して、何らかの方向性を皆さんが議論していただけるようにするというイメージでありますので、その中には、ADME がどのように入ってくるかということもありましょうし、動物の遺伝学的な問題もありましょうし、コンタミナントの制御の問題もありましょうし、かなり広い分野というイメージでよろしいでしょうか。

○山添座長 全体の中で問題点を拾い出していただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 2点ありますが、1つは今の重みづけの件です。

レビューをする際のある種のクライテリアのようなことが入ってくるとすれば、そちらをある程度議論しておかないと、それぞれの方々のレビューのやり方の判断基準にぶれが出ますので、かといって初めから何もしないで、レビューが具体的になしに重みづけの方が先に出てしまうというのも問題があるかもしれませんが。ただ、今までに各省庁がいろいろと事業を行ってきていて、青山先生の総説を送っていただきましたけれども、幾つか重みづけに関するファクターに関してはわかっていますから、そちらについて、まず先にやっていただいて、その上で各担当のレビューをしていく方がスムーズにいくのではないかというのが私の意見です。それが1つです。

2つ目は質問ですが、先ほどA4で2、3枚とおっしゃったのは、1つの文献についてという意味ですか。それとも全体ですか。

○山添座長 1つの文献に2、3枚だと、とてもではなく膨大になってしまいますので、まずはどこに問題点がありそうかということ全体を見ていただいて、まとめていただいて、それ以降、注目するポイントがあれば、それは全体の中でもう一度見てもいいかなと思っています。

○遠山専門委員 それで済めばいいんですが、逆にこれだけ膨大な資料があって、それでA4で2、3枚となると、逆に難しい面も起きてくるので、ちょっと整理をしていただいた方がありがたいと思います。

○山添座長 中身はまとめてしまうと、大ざっぱになって、何が言いたいかわからないと、個々のデータの問題ということは、遠山先生は心配していらっしゃるんだと思います。それで最終的な形としてまとめる際には、ある程度の枚数が必要になるかと思いますが、1の議論と重なるんですが、どこが問題になって、重みづけのポイントをはっきりさせるという意味では、全体をさらっと見ていただいて、どこが問題だということをまずまとめていただいて、その見方でもう一度見直すということで進めないと、現実には、先ほど遠山先生にもおっしゃっていただいたんですけども、鶏と卵の議論で、なかなか留意点というものを実際のデータを見ないと出ないということもあ

と思いますので、それは進行具合で、まずは簡単にまとめていただいて問題点を拾い出して、もう一度全体の中で評価をしたところで大部のものをまとめる必要があればまとめるという方法でいかがでしょうか。

○青山専門参考人 1つよろしいでしょうか。

先ほどの遠山先生の御指摘は、実にごもつともだと思うので、例えばですが、あまり自分の首を絞めたくないですが、1週間ぐらいでどんなところに注目して読んでいただきたいかという項目ぐらいでしたら、ある程度挙げられるかと思うんです。つまり、どうあらねばならないということは議論して決めることですが、少なくとも、どういうところについてどういう記載があるかを注目していただけますかということでしたら、少し事務局と相談して、簡単なリストアップぐらいは可能ではないかと思いますが、遠山先生、そんなようなイメージでも役に立ちますでしょうか。

○山添座長 もしその程度の時間である程度項目立てをしていただければ、大変助かります。その上で一度見ていただくという作業に入れば、今後進める上で非常に進めやすいかなと思うので、それを最終的なものでなくて、たたき台という形で結構です。少し青山先生におまとめいただければ、それでそれぞれのパートをもう一度見るということにさせていただければと思います。

先ほどのどういう形でまとめるのかということは、その配っていただいた資料の中で見ていただけた感じでどの程度になるという先生方のイメージがいただけるとと思いますので、そのイメージに従ってまとめる形にするので、枚数のところは問題はなしにしましょうということです。

大体このレビューの関係についての進め方について、先生方、ほかに御意見はございますか。

長尾先生、お願いします。

○長尾専門委員 レビューは実際やってみなければなかなかわからないんですけども、生殖発生と発達毒性が複雑に絡み合っているという現象も当然あるわけですので、最初のレビューのときには、あまり自分の分担を意識せずにやって、打ち合わせのときに徐々に分かれていくという内容で進めればいいかなとは思っているんですが、それでよろしいでしょうか。

○山添座長 多分2つのパートを分担していただく先生方で御議論をいただいて、ここの部分は私の方でやる、こちらの方はお願いしますということで、実際問題重なるポイントを明確にさせていただいて、そこを判断していただければ、一番ありがたいかなと思いますので、長尾先生、よろしくお願い申し上げます。

遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 例えば私が担当するところは、今、私1人なんですけど、私の独断と偏見でやってしまってもよければそうしますが、そういう見方はおかしいのではないかなというのは必ず出るはずですから、出てくれないとまた困るので、そういう意味では、複数の方がよろしいのではないでしょ

うか。

○山添座長 遠山先生、どなたかだれかと一緒にやりたいと申し出ていただければありがたいんですがね。

○遠山専門委員 むしろ一緒にやりたくないような人を選んだ方がいいんだろうとは思いますが、けれどもね。どなたでも、座長に決めていただいて構いません。

○山添座長 専門性もあると思いますので、遠山先生、どなたのパートがよろしいですか。

○遠山専門委員 今日いらっしゃらないですけども、岸先生がいいです。

○平原評価専門官 渋谷先生と岸先生は、今日御欠席されていますので、もしその先生も。

○山添座長 では、欠席裁判みたいになってしまいますけれども、岸先生と一緒にお願いをすることで進めさせていただきたいと思います。

渋谷先生がまたおいでになったら、そのときにどこかに入っていただき、パートを受け持つだけだと思います。

では、一応レビューに関しての議論をさせていただきましたが。

○小泉委員 ちょっといいですか。資料5を見ますと、すべて動物実験ですね。唯一最後の方に、このサル的高等性はどのレベルか分かりませんが、サルの実験があります。これは幾ら動物実験のことをやっても、最終的にはヒトの健康影響評価ですので、やはりもしあれば、その乖離がどういう状況かというのをしっかり検討する項目が私は要るのではないかと思います。

これを見ますと、カナダと NTP はヒトの発達または生殖に影響を与える可能性ということを項立てできっちりポイントとしてつかんでいますので、我が国でも、やはりそこはしっかり押さえておかないといけない。最終的には健康影響評価になるんですけども、その辺、例えば代謝だけで腸肝循環するとか、そういった違いがありますし、生殖毒性はかなり種差の大きいものですから、そういった検討は十分するべきではないでしょうか。

○山添座長 ヒトを別個に取り上げて評価をするか、それとも各パートの中で、それぞれのパートの先生方がヒトへの影響の部分の評価するかということになるかと思います。それを最終的な形として、ヒトに関する部分だけを別仕立てで書き出すかという形になるかと思います。

今、小泉先生からお話がありましたように、最終的にはヒトへの影響を知りたいわけですから、そこが最も重要になります。そういうことで、これは私の勝手な判断なんですが、各パートの先生方が、ヒトへの影響についての論文も含めた形でサーベイをしていただいて、最後の項には必ずヒトへの影響の関連についての考え、判断を記述していただく。最終的には、その項立ての中でそれぞれに書くのか、あるいは別にヒトへの健康影響評価ということで、ヒトへ抜き出した形で、全体としてその影響を書くかということは、またこの場で議論してはどうかと思うんですが、

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 実は、私が試験結果の重みづけのところで、まずこういうところに注目して読んでくださいという項目だけ列挙させていただきと申し上げたんですが、その中に、例えば今、御指摘いただいたように、ヒトへの外挿性というか、動物実験で見られた変化はヒトの何らかの疾患に対応するなり、あるいは健康なヒトのどういうステージのどういう状況にこのデータが当たるかというところを御注意くださいというものを挙げようと思っておりましたが、御指摘ありがとうございます。

○山添座長 小泉先生、どうぞ。

○小泉委員 ヒトの疫学調査はないのでしょうか。私、ちょっとこの辺わからないものですから、もしあれば、それは非常に重要な文献ではないかとは思いますが。

○山添座長 確かに疫学調査があれば好ましいのかもしれないんですが、物質が仮にエストロゲン作用として出ていると考えると、非常に複数のものに既に曝露されているということで、その出た結果を特定の物質に起因することができるかどうか、疫学調査そのものの信頼性というんですか、結果をどう判断することが非常にこの物質の場合は難しいのではないかと考えられます。

ただ、そういうものについて調査は必要ですので、それについてのデータも集める必要があるので、先生方の中からも留意していただいて、見つければ、それを含めた形で議論したいと思います。

○平原評価専門官 ヘルスカナダの方で疫学調査という項立てがありましたので、その文献等をまた先生方にもお渡しいたしますので、それも参考にいただければと思います。

○山添座長 堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 ここにいただいている資料は、基本的には *in vivo* の投与実験だと思うんですが、*in vitro* でもいろいろな報告が既にあると思いますし、あるいはヒトの細胞を用いた実験とかもあるかと思うので、そういうものも少し拾ってもよいと思ってよろしいのでしょうか。

○山添座長 機序的なことを理解する意味、それからヒトへの曝露の場合には、個体レベルでのデータは非常に限られていると思いますので、動物で起きる現象で同じようなことがヒトでも起きるかということを理解するには、やはり *in vitro* のデータも含めた上で検討する必要があるかと思います。

○平原評価専門官 先ほど挙げさせていただきました資料5の一覧表のところは、事務局の方で、海外で評価しているものを挙げたものでございます。ですから、先生方に精査していただくときに、追加する資料とか、例えば削除や、これは評価に必要ないというものは、先生方で是非とも御判断していただければと思います。

○山添座長 ということだそうですので、別に限らなくて、できるだけの資料を集めて評価をして

いきたいと思っております。

それでは、海外の資料の取り扱いについては、この程度にさせていただきまして、遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 これはオリジナルな文献は、事務局の方からいただけたらと考えてよろしいですか。

○平原評価専門官 原著につきましては、こちらでそろえますので、適宜これが終わりましたら、お送りさせていただきます。

もし足りない文献がございましたら、先生方をお願いするかも知れませんが、基本的にはこちらでそろえたいと思っております。

○山添座長 ということだそうですので、お願いします。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 今回の堤先生の *in vitro* の話の延長になると思うんですけども、青山先生にもお願いしたいことの1つとして、*in vivo* の影響しかないということですが、やはり機序的にはエストロゲンレセプターというのはかなりキーワードですので、一つ一つの文献、勿論用量相関を見るのは難しいんですけども、*in vitro* での影響量との対比をしながら、*in vivo* を見るという視点というのも1つ加えていただけたらありがたいと思います。

○山添座長 留意事項ということですね。

次のところに入っていいでしょうか。

それでは、次に、厚生労働科学研究費による研究の審議に入りたいと思います。

まずは、厚生労働省から提出された報告書の内容について、事務局の方から説明をお願いします。

○平原評価専門官 そうしたら、資料6を御覧ください。

まず、1枚目のところに目次という形で「平成16～18年度 内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究」ということで、小野先生が主任研究者ということになっております。

ここのところは、その分担研究者といたしまして、菅野先生と宮川先生になっております。

まず、16年度、17年度、18年度の菅野先生が分担された研究の内容について説明させていただきます。黄色い附せんが付いておりますところを開けていただけてよろしいでしょうか。

「平成18年度 総括・分担研究報告書」というもので、ここのところに16～18年度のものが総括して書かれておりますので、それでもって説明させていただきます。

1枚開けていただきましたら、まずタイトルです。「ラットを用いたBPA及びDESの経胎盤・経母乳曝露による晩発影響についての検討試験」ということで書かれております。

研究の要旨についてまとめておりますので、簡単に説明します。

「従来の多世代繁殖毒性試験の限界を確認し、その改良を含む試験法開発を進めている。具体的には一生涯（発生、発達、成熟、老化）の全ての段階に於いて内分泌かく乱作用により懸念される毒性指標（神経・行動、免疫毒性等、高次生命系及びその成熟に対する障害に焦点を当てた、従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標）を網羅的に確認する「齧歯類一生涯試験法」の開発を行う。この詳細試験は、厚生労働省の内分泌攪乱化学物質・試験スキームに則り、内分泌かく乱性を検討する必要がある数十万種の対象化合物について、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の開発と確立と詳細試験に資する優先リストの作成を進めることと並行して実施するものである。この一環として Bisphenol A (BPA) に引き続き Diethylstilbestrol (DES) の低用量試験を実施した」と書かれております。

「平成 16 年度の研究内容において、BPA の大量投与時のみならず、低濃度の妊娠期・授乳期投与によっても pre-middle age における性周期異常が誘導される可能性が示唆された。平成 17 年度の研究では、得られた出生仔の遅発性性周期異常の誘導に関する再現性の有無を検討するため、0、0.5、5、50 μ g/kg 体重/day の用量で BPA をラットの妊娠期から授乳期にかけて投与し、得られた雌出生仔の性周期を 12 ヶ月齢まで継続して検査した。性周期検査において、50 μ g/kg 群で 6 ヶ月齢に、3/30 例が persistent estrus を呈し、7 ヶ月齢には 6/30 例が constant estrus を呈した」ということで、ここに書かれているような結果が書かれております。

「本年度は、前 2 年度のデータを詳細に見直し、その有意性を検討した。その結果、少なくとも 50 μ g/kg 群では平成 16 年度と 17 年度において実施した実験結果と合致する結果が得られたことから、低濃度の BPA の妊娠期・授乳期投与によって誘導される遅発性の性周期異常は再現性のある変化であることが確認された。また、その一般化を図る目的で、エストロゲン活性について相当量の DES について検討を実施した」と書いてあり、その下に「経済開発協力機構 (OECD) の第 9 回内分泌かく乱化学物質の試験及び評価に関する EDTA タスクフォース会合、及び第 5 回第 6 回ヴァリデーショナルマネジメントグループ/動物試験会合に参加し、国際協調の場に於いて、リードカントリーとして内分泌かく乱化学物質に関する試験法の開発のガイドライン作成に取り組んでいる」ということで、研究の要旨として書かれております。

具体的には、下のページで 28 と書かれている右の方の真ん中「本分担研究者は」というところですが、(1) 齧歯類一生涯試験の構築に必要と考えられる各項目を調整する際の取り纏めを行うと共に、実際の試験への応用の可能性を明らかにする為に、

(2) BPA あるいは DES を雌性動物の新生児期に低用量曝露した際の性ホルモン系に対する低用量影響に関する動物実験を実施したということで、委託先としては 2 か所ありまして、財団法人化学物質評価研究機構、もう一つは財団法人食品農医薬品安全性評価センターで行った。さらに、

(3) OECD/EDTA における国際協調の場で本研究の紹介を行ってきた経緯に基づいて、その対応を検討したとされております。

次 29 ページの左側の真ん中辺りの (2) です。ラットを用いた BPA 及び DES の経胎盤・経母乳曝露による晩発影響についての検討試験については、試験としては、平成 16、17 年度に行われた実験の結果を詳細に解析する。ということで、実験は以下のプロトコルに従って、すなわち 10 週齢の雌ラットを 60 匹、雄を 30 匹購入して、5 日間の検疫、馴化期間終了後、健常であることが確認された雌と雄ラットと共に夕刻に交配用ケージに移し、1 対 1 の割合で一晩同居した。

一番下ですけれども、BPA の 0、0.5、5、50 μ g/kg 体重/day の用量を各群 10、10、10 及び 10 匹の交尾が確認された雌に対し妊娠 6 日から分娩後 20 日（離乳前日）まで毎日強制経口投与をして、投与量は最新の体重値を基に算出したということで試験がされております。

対照試験についても、30 ページの左側の下、本年度は、BPA と同様な晩発影響が陽性物質 Diethylstilbestrol (DES) 曝露によってもみられるかを確認する試験を実施するというので、30 ページの右の方の上から 2 つ目の段落ですけれども、DES の 0、0.2、20ng/kg/day の用量、投与容量 5mL/kg を、各群 10、10、10 及び 10 匹の交尾が確認された雌に対して妊娠 6 ～分娩後 20 日（離乳前日）まで毎日強制経口投与をして、BPA と同等の試験を行うということで、対象試験について行うということです。

研究結果としましては、31 ページから詳細に書かれております。

この中で結論のところは、33 ページを見ていただいていると思います。平成 18 年度に統計学的な検討を行ったという結論のところ、33 ページの右下の段落のところですが、統計学的検討では、0.5 μ g/kg 群で、9 ヶ月齢時の constant estrus、10 ヶ月齢時の総異常周期動物数、persistent estrus、12 ヶ月齢時の総異常周期動物数が統計学的に有意な発生頻度を示した。5 μ g/kg 群で、6 ヶ月齢時の総異常周期動物数、12 ヶ月例時の総異常周期動物数が統計学的に有意な発生頻度を示した。50 μ g/kg 群で、7 及び 8 ヶ月齢時の constant estrus、10 ヶ月齢の総異常周期動物数、12 か月齢時の総異常周期動物数、constant estrus が統計学的に有意な発生頻度を示したということが書かれております。

続いて、35 ページのところに考察が書かれております。右側の真ん中の上の辺り「D. 考察」です。ここの (1) 齧歯類一生涯試験取り纏め事項ということで、神経障害性に関しては、必ずしも明確な器質的障害は誘導されていないことが想定される。本研究班では、高次行動異常を当面の焦点に胎生期・新生児期曝露が及ぼす影響の確認実験系の導入のための基本的事項は特に低用量域を含めて得られたということが書かれております。

一番下の「以上」の上の辺りですが、本研究により、一生涯（発生、発達、成熟、老化）

の全ての段階における内分泌かく乱作用を考慮する必要が改めて示されたと考える。

以上、懸念される毒性指標として、神経・行動、免疫毒性等、従来の多世代繁殖試験の指標に限定されない一連の指標を設定し、引き続き、網羅的に確認しつつ、受容体原性毒性の立場を踏まえた試験スキームに則り、クロストーク問題、低用量問題等に的確に対応可能な体制を確立すべく研究開発を進めてきた。これらは、内分泌かく乱性の試験評価に関する包括的なガイドラインの開発に有用な結果をもたらしたと考えるとしています。

(2) ラットを用いた BPA、DES の経胎盤・経母乳曝露による晩発影響についての検討試験ということで、平成 16 年～17 年度に行った BPA の雌性動物・胎生期／新生児期・低用量曝露による性ホルモン系低用量影響に関する試験により、少なくとも $50 \mu\text{g/kg}$ 群においては再現性のある変化であることが確認され、低濃度の BPA の妊娠期・搾乳期投与によって pre-middle age における性周期異常が誘導されることが明らかとなった。

ということで、その 3 行下ですけれども、ここでの BPA によってみられた遅発性の性周期異常も、エストロゲン受容体を介さないメカニズムが関与している可能性は否定されない。このような作用は BPA 固有のものであるか、エストロゲン作用を有する化学物質共通のものであるかを検討する必要があると考えられ、H18 年度は、陽性対照物質 DES を用いて検討を行った。

「E. 結論」です。

これまでリスク評価のための試験法として考えられてきた多世代繁殖試験や、EPA によって提案されている in utero through lactational exposure 案には、遅発性の機能異常を評価するための観察項目は設定されていないが、委託研究により、EDCs 曝露においては長期間に亘る神経、免疫及び内分泌機能への影響に関する評価が必要であることが示唆された。OECD 試験法ガイドライン化を視野に入れ、ここで提案した「齧歯類一生涯試験」の更なる開発、バリデーションを進展させる必要があるということで、報告されております。

もう一つの研究報告は、青色の附せんが付いているところで、宮川先生による研究報告です。これにつきましては、まず「研究要旨」が 1 ページ目に書かれています。

個体発生初期における内分泌かく乱化学物質曝露が神経系高次機能（認知機能＝学習・記憶）に及ぼす影響を、マウスのスケジュール制御オペラント行動（SCOB）を用いて検証するためのプロトコルを確立するとともに、これを用いて BPA の低濃度曝露の影響を調べたということです。

ここの結論のところですが、ページ数がなくて申し訳ないですが、後ろの方のリファレンスの前のところです。「E. 結論」があります。

本研究 3 年間の結果を総括すると以下の結論が得られた。

1) ラット用に開発したプロトコルを修正することで、マウスにタイムアウト付交替型混合スケ

ジュール下でのオペラント反応を確実に習得させる条件を確立したということですと書かれておりまして、最終的な結論は、右の段落に3)と書かれておりますけれども、今年度のように、陰性の結果が得られた場合を考慮すると、陽性対照物質による評価が重要であるが、今回の研究でも、この点の検討は不十分である。本格的な陽性対照群を設定するためには、適切な候補物質の検索と各種の発達神経毒性試験を対象とした実験データの蓄積が必要であり、今後の課題であるということで、この年度の報告ではそのようにまとめられておりまして、次の平成19年度に、この継続した試験がされております。

「発達神経毒性評価のための次世代認知機能影響を中心とした行動試験法の高度化に関する研究」です。

このところですが、研究要旨の4行目です。本研究では、ラット及びマウスのスケジュール制御オペラント行動(SCOB)を用いて学習・記憶に及ぼす影響を情動面への影響と分離しつつ評価する手法の確立を目指す。適切な陽性対照の設定について検討し試験法の妥当性を調べるとともに、発達神経毒性が実際に問題となっている物質に本法を適用し有効性を示す。今年度は、ビスフェノールA(BPA)低濃度曝露の影響を調べた。学習習得、短期記憶の保持、行動の適切な制御に及ぼす影響評価を目的に考察した「タイムアウト付交替型混合FR DRO スケジュール」下でのSCOBを使用し、ラットを被験体にBPA妊娠・授乳期混餌曝露(0.33~33ppm混餌)の影響を検討したところ、学習習得の遅延と考えられる影響が認められたが、短期記憶過程への影響は認められなかった。陽性対照の設定については予備的検討を継続中であるということで、この研究については、まだ予備的検討を継続中ということで、今後試験が続けられるということでまとめられております。

厚労科研費に関する報告としては、以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。今、厚労科研費関係の報告、異なったグループから得られているデータについて御紹介がありました。これらの報告についても、その評価を行う必要があるわけですが、さっと見ていただいたところにしかないんですが、この報告書の内容できちつとした判断ができるのかどうかという点について、先生方から御意見をいただければと思います。

1つのポイントは、いずれの報告もピアレビューが必要な、いわゆる論文誌にはまだ投稿されておらず、チェックされていないというところが一番の問題点になります。その点を含めて、現時点では、それは仕方のないことですので、そういう状態でこの報告を評価する上でどういうことが必要かということを議論していただければと思っております。

青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 今の御説明を聞いて、少し論旨が理解できない部分があるんですが、この厚生

科学研究費の報告書を見ると、試験法の開発をして、その有用性を検討したわけですね。ということは、その試験法が正しくある目的にかなって、内分泌かく乱作用なり、あるいは何らかの毒性を検出できるかどうかということを確認するのであれば、そのような毒性が明らかな物質を使って、ポジティブはポジティブ、ネガティブはネガティブと出ることをお示しされるのが研究の目的なように思うんです。ということは、ここで例えばビスフェノールAの低用量を用いられたということは、既に何らかの根拠があって、ビスフェノールAの低用量ではここで調べるような毒性かどうかはわからないにしても作用がある、ということが確認されているからやられたのではないかと考えると、それをもう一度我々が評価するというのはどういう意味かなという、ちょっと変な疑問を持ったんです。

そうではなくて、例えば本来のこの研究の目的は別にして、こういうプランである種の実験をやってみたら、このような結果が得られました。さて、それは本当に科学的に妥当な結果でありましょうか。あるいはこの考察は科学的に受け入れられるものでありましょうかという観点で中身を見せていただいて、意見を交換するということは可能だと思うんです。つまり、試験法ができたかどうかという報告書について、何か物を言えというのは、非常に複雑な気がします。

○山添座長 先生のおっしゃるとおりで、我々はこの報告書の適否を聞くものではないので、あくまでも、このビスフェノールAの作用について、その結果を判定するというで、この資料を用いている。その際において、今、先生がおっしゃいましたように、ポジティブコントロールあるいはネガティブコントロールの有無を含めた形で、その結果を客観的に立証できるようなデザインになっているのかどうかということの評価すればいいのではないかと思います。

納屋専門委員、どうぞ。

○納屋専門委員 今、この生殖発生毒性試験の報告書が、果たしてヒトの食品健康影響評価の外挿に資するものかどうかということ判断すべきであるということを考えますと、今、ここで拝見しておりますこの報告書は、あくまでもサマリーでございまして、詳細なデータについてはほとんど触れられておりませんので、ただこれだけをもって評価をするというのは、非常に難しいのではないかと考えております。

したがって、これの基となりましたオリジナルの報告書並びに個別データまでさかのぼって、きちんとレビューをする必要があるのではないかと感じております。

○山添座長 今、納屋先生の方からは、こういう最終的な報告書だけでは難しく、基のきちっとしたデータに当たる必要があるということでございますが、ほかに先生方の方で、この報告書について問題点等ございますでしょうか。

長尾先生、どうぞ。

○長尾専門委員 2つの研究の後半の方ですけれども、これは報告書にも書いてあるように、適切な陽性対照の設定というものがまだうまくいっていない段階ですので、そこでビスフェノールAの低濃度の影響を見てどうこうという結果が出ていても、これはやはり評価には値しないのではないかと思います。

それから、この問題に関しては、やはり厚労科研費の範囲においても問題視している部分もありましたので、現時点では、これをここのワーキンググループでどうこう評価する必要は全くないなと思います。

前者の方は、性周期の変化の有無についてですから、新しい試験法がどうこうという厚労科研費の研究テーマとは少し違う内容かもしれませんが、評価をする上では、この新しい試験法ではありませんので、性周期に影響が見られたかどうかという評価は、比較的容易ではないかなと思います。それ以外の問題はたくさんありますけれども、試験法ということで考えれば、それほど難しい問題ではないかなと思います。

○山添座長 今、長尾先生の方からは、今回の報告は2種類違うものがあるわけですが、そのうち1つのものについては、今からその中身を調べてみるのに値するけれども、もう一方の方については、まだ検討段階であるので、現時点でこれを具体的に評価するのは難しいという御意見がございました。

ということで、長尾先生としては、最初から1つのものだけについて評価をすればいいとお考えでしょうか。

○長尾専門委員 そうなんですけれども、以前の会合のときにも申しましたが、生データも含めてこの評価をする前に、やはり基本的にクリアをしなければいけない内分泌かく乱化学物質問題の試験を実施する上でクリアしなければいけない研究方法というものがたくさんありますので、それをクリアしているのであれば、生データまでチェックをする方がいいのではないかなと思っております。

○山添座長 そうしますと、これらの厚生科学の報告書については、その評価をするに値するかどうかということをもう一度チェックして、その上で重みづけに近いものがありますけれども、その中身を見た上で、それを扱うことがよいというのが長尾先生のお話かなと思いますが、ほかにいかがでしょうか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 今の長尾先生の意見は、確かにそのとおりですけれども、私も全部調べたわけではないんですが、論文になっている試験方法の結構多くは、必ずしも確立した方法でないものも混ざっている中で、これは最初からというのは、ちょっとバランスが悪いのかなと思います。

ただ、こちらはまだピアレビューを受けていないという意味では、こちらは確かに土台に乗らなくてもいいという意見には賛成できますけれども、新しい試験法だから、最初から外すという、要するに陽性対照も確立していないから、最初から外すということになると、いろいろなほかのレビューのものも、載るか載らないかという議論をまた全部しなければいけないことになるので、そういうことは意見として出したいと思います。

○山添座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 私も広瀬先生の意見に近いんですが、どちらも論理矛盾があるようなところはあると思うんですが、そうであれば、どちらもまず、納屋先生がおっしゃるように、データを見せていただいて、その上で議論をして、これは評価に使えるもの、これはこの点で評価に使えないものという仕分けをして、それから議論を進めるという意味で、一応全部見せていただだけませんかというお願いをするのが妥当なように思います。

○山添座長 遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 私も広瀬先生、青山先生と論文の扱いについてはほとんど同じなんですが、2つありますが、1つは、まず、この報告書に表なり図のデータがありますので、それを並べてみて、それで評価ができないというか、不十分であるというのであれば、更に詳細なデータを求めることは必要だと思いますが、もし仮にこれで判断できるのであれば、そのようにしたらよろしいのではないかと思います。

かなりそれなりにデータは出ていますので、一応のある程度の判断はできるかもしれないとは思っております。

2つ目は、後者の方の厚生労働科研費の方です。基本的には認知機能への影響は認められなかったということなので、その方法が妥当かどうかということを陽性対照がないとわからないということです。ひょっとしたら影響があったかもしれない可能性があるということは言えるかもしれませんが、とりあえずなかったと言っているわけですから、このまま、この実際のデータを見ながら評価をすればよろしいのではないのでしょうか。

○山添座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 今の遠山先生の御意見、御指摘でいきますと、この報告書を読ませていただくと、幾つか誤記なのか、あるいは本当はそうだったのかわからない部分がございます。

例えば最初の16年度の報告を見ますと、1群当たり10匹の交尾が確認された雌を用意して、1腹当たり2匹の雌について遅発性の影響、例えば性周期を観察した。そうすると、1群10匹×2匹だと、マックス20匹だと思うんですが、本文を見ますと、異常の頻度が24匹中何匹とかと、記載と合わない部分がそっちこっちに出まして、ここに付いておりますテーブルか何かを先ほど見ま

したら、テーブルと本文の記載は合っている。つまり、匹数についてです。そうすると、方法の部分がちょっと違うかなと思われるようなところですか、後者でいきますと、一部例えば平成 18 年度総括分担研究報告書というもので、先ほどばらばらとめくっていましたが、54 ページの Table4-8 で Summary of relative organ weights:F1 (12 months after birth) で、多分雌だと思うんですが、最後の Body weigh を見ますと、例えばビークルの体重が 177.8 ± 226.7 などとあり得ない数字があちこち並んでいますので、ちょっと失礼ですが、きちんとした原報告書を見せていただいた方がいいかなと思います。

○山添座長 多くの先生方の中では、一応評価を 2 つとしましょう。ただし、その中でこれだけの中身からは完全に評価ができないところがある。そうしますと、資料の追加をお願いする場合に、どこの部分が必要かということが、全体として必要なのか、どの部分のデータが必要かということを見直して、それをお願いする必要があるかと思います。

そこで、先ほどの、海外の論文についてのレビューの話だったんですけども、一応専門に従って、今回の中身についても、それぞれの目で見えていただきまして、どこの部分が必要だということを経理局の方に出していただきまして、それをまとめた形で資料をお願いするという方向にしてはいかがかと思いますが、どうでしょうか。よろしいですか。

井口先生、どうぞ。

○井口専門委員 その際に、黄色の附せんが付いているところを読みますと、30 ページ辺りに DES での研究も行うと書いてあるので、この辺も併せてやられると、ポジティブコントロールがそこで判断できるかもしれません。

○山添座長 エストロゲン作用ということを考えれば、その作用との妥当性を評価するには、Diethylstilbestrol のデータがあれば、非常に信頼性は上がると思いますので、それをお願いするということを含めて、各先生方のポイントから、ここが必要だということを出していただいて、それをまとめた形で追加資料をお願いするという方向で進めてはと思います。

そのほか、今回の資料について、更に何か詰めておく必要があるところはございますでしょうか。

そうしたら、一応、本日の議論としては、分担を決めたということと、厚生労働省の研究の追加資料についての項目を後で資料としてまとめる。それでお願いをするということで進めたいと思いますが、全体に通じまして、先生方、何か御意見ございますでしょうか。

ほか、事務局の方から、何か追加はございますか。

○平原評価専門官 特にございませんが、次のワーキンググループは、10 月 23 日を今のところ予定しております。今度の議題は、先ほど分担していただいたところの進み具合を確認して、それと先ほどの厚生労働省への追加資料の状況を確認した上で審議の内容を決めていきたいと思ひます。

ので、どうぞよろしくお願いします。

○山添座長 各先生に資料等の配付と先生方から資料の御請求もあるかと思いますが、よろしくお願い申し上げます。

それでは、以上をもちまして、第1回の「生殖発生毒性等に関するワーキンググループ」を閉会したいと思います。今日はどうもありがとうございました。