

# 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5回議事録

1. 日時 平成21年6月8日(月) 10:00～11:50

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) ビスフェノールAの食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長、渋谷専門委員、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、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

大谷事務局次長、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 ビスフェノールA評価書(案)

6. 議事内容

○山添座長 若干定刻にまだ達しておりませんが、ほとんどの先生方に出席いただきましたので、第5回「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」を開催いたしたいと思います。

本日は、ワーキンググループのメンバー11名中9名の先生に出席をいただいております。食品安全委員会からは、見上先生、小泉先生、長尾先生、廣瀬先生、多分、本間先生には後でおいでいただけるとは思いますが、御出席の予定でございます。

ともかくお忙しい中、御出席をいただきありがとうございます。本日は、ビスフェノールAの食品健康影響評価について議論をいたしたいと思います。まずは、事務局の方から配付資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 配付資料の確認を行います。まず、議事次第、座席表、続きまして委員名簿。

その次に資料として、ビスフェノールAの評価書案となっております。

机上配付として、厚生科学研究の菅野分担研究者分に関する小グループによるコメントを付けています。

ファイルとして、机の上に、これらの生データと、今までの審議で使用した参考資料等を置いてあります。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございます。それでは、本日の議事の1のビスフェノールAの食品健康影響評価に入ります。

前回からの評価の流れ、それから今日の審議の中心となる内容について、事務局の方から概略をお願いします。

○平原評価専門官 では、概略を説明させていただきます。

前回のワーキンググループでは、2つの宿題が出ておまして、1つは厚生労働科学研究の報告書内容、すなわち平成16年から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、菅野分担研究分についてワーキンググループの小グループで確認して、その内容をこのワーキンググループに報告するというようになっておりました。

もう一つは、海外のビスフェノールAに関する知見等を踏まえ、事務局で評価書(案)を作成するというようになっておりました。

まず、最初の厚労科研費の報告書内容については、座長に指名していただいた小グループ、青山先生、井口先生、長尾先生、納屋先生、遠山先生の5名の先生方にお忙しいとこ

ろ御検討いただきました。また、評価書については、国内外の知見を整理して、事務局の案を作成しました。

今日は、これら厚労科研費の小グループでの確認内容と評価書原案についてワーキングの先生方に御議論いただき、ビスフェノール A の低用量影響についての問題点等について御議論をお願いしたいと考えております。

以上です。

○山添座長 前回までの流れを、今、説明いただきましたが、本日は、小グループで検討いただきました内容を確認するということと、評価書（案）の内容を詰めていきたいということでもあります。できれば、本日、前半で厚労科研費小グループの内容をここで確認をさせていただいて、後半に全体としての評価書、すなわちビスフェノール A の現状の評価についての問題に入っていければと考えております。

それでは、まず、最初の方の厚労科研費の報告書について見ていきたいと思えます。

まず、小グループの先生方、非常に時間をとって御検討いただきまして、ありがとうございます。その内容について、今日の紙、未定稿という形でまとまっておりますが、そのものについてワーキンググループ全体としての考え方をまとめたいと思っております。

それでは、小グループで検討いただいた内容について、事務局で説明していただけますか。

○平原評価専門官 一番後ろに付けております厚労科研費の報告書に対するコメントを御覧ください。

ここに書いておりますように、先ほどの研究内容については、ビスフェノール A のラットの子宮内・経乳汁低用量暴露が出生児の健康に及ぼす影響を調べたものであるということ。

その結果、従来、悪影響を引き起こさないとされていた低用量のビスフェノール A 暴露によって、特に顕著な影響として雌の出生児の成熟後において、性周期異常の誘発が観察されたと報告しているということです。

確認を行うに当たっては、前回までのワーキンググループで決めた「ビスフェノール A の文献を選択する際の留意点」に基づいて確認を行ったということです。

その結果、本報告書の結果が実態を反映しているとみなせる場合には、従来よりも低い濃度における胎児期・授乳期におけるビスフェノール A の暴露が成熟後の雌ラットの性周期をかく乱する可能性を示唆するが、数々の研究遂行上の問題から提起された問題についての妥当性を判断することは困難であるとしております。

その後ろに全体的なコメントとして幾つか載せておりました、まず、1番としては試験方法ですが、これは飼料、ケージや給水ビン等、試験環境に由来するエストロゲン活性の影響が無視できなくて、ビスフェノール A のエストロゲン作用に干渉した可能性が考えられるとしております。

2番目は、試験に供した SD ラットですが、これについては適切な系統とは言えないとしております。

3番目ですけれども、性周期についての背景データとの比較が不可欠である。

4番目としては、性周期異常と卵巣組織観察所見とを関連づけることなく、性周期異常の結論を引き出すことは困難である。

本試験における性周期の観察結果では、性周期の試験途中で異常周期が正常に回復している。これは、膣スメア採取の際に偽妊娠状態に至った可能性が考えられ、このデータについて再現性に疑問が残るということです。

もう一つは、性周期の異常に関する数値に明らかな間違いや関連データの間の齟齬があり、データの信頼性に疑問がある。

本試験は、ホルモン活性に焦点を置いたスクリーニング手法の確立が目的であるため、陽性対照物質の低用量暴露による影響を確認後、ビスフェノール A の影響を検討することが望ましいと考えられるということ。これが全体的なコメントの概略です。

その他のコメントとしては、試験計画書に記載された観察項目の一部のみが報告されており、十分な評価が困難であった。方法の項に記載された試験項目の一部について結果の記載、データの提示がない。さまざまな指標について、低用量群を含む、複数の投与群と対照群との間で、統計学的有意差が検出されているが、これらのデータについての考察がなく、F1 の雌の性周期に見られた変化のみをビスフェノール A の低用量影響と結論した理由が不明である。

これらのことから、低濃度のビスフェノール A 暴露による影響を明らかにするためには、低用量の影響が正確に確認できる試験法を確立するとともに、低用量のビスフェノール A の影響に関する知見及びメカニズム等の考察を集積した後に、必要に応じて再検討を行う必要があると考える。以上が、小グループの先生方に御議論いただいた内容の概略でございます。

これについては、先ほど座長からございましたように、完全に合意されたものでもありませんので、今の時点では未定稿ということで紹介させていただきます。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。今日の前半は、この報告書に関して、小グループの方でその内容をサイエンティフィックな面から幾つか検討をいただきます。

その中で、提起された問題について、その結論を導く過程に精査をいただきまして、その中から全体的なコメントとして、幾つかのものが挙がってきたということでございます。

これらにつきまして、先生方の方から、特にワーキンググループの先生方の方でおまとめをいただきましたが、これに追加することが、まずあれば、青山専門参考人、お願いします。

○青山専門参考人 事務局がかいつまんで説明してくださってありがたかったと思いますが、内容について何となくわかるんだけど、ちょっと禪問答的な部分があると思いますので、少し議論を経時的に追いかけて、私からもう一度おさらいさせていただきます。

そもそも厚生労働省から依頼があったのは、ここの資料にもありますように、平成16年度厚労科研費報告書と、平成17年度の厚労科研費の報告書、それから平成18年度の報告書が、まず、私どもに渡されまして、この内容を議論してくださいということでした。

中身について見せていただいたところが、この未定稿では相前後して、かなり後ろの方に出てきますが、例えば平成16年度の報告書の方法の項を見ますと、一群当たり10匹の母親がいて、全部で5群いるわけですから、母親は50匹いるんですが、そこから生まれた子どものうちの雌2匹と雄2匹は交配して、それで妊娠雌を妊娠20日に帝王切開して、胎児の観察をしたと書いてあるんですが、実際には、約100匹分のデータが出てくるわけですし、胎児の数にしたら1,000匹を超えるデータがあるはずですが、それについてデータがない。あるいは性周期の観察結果について個別のデータがない。あるいは先ほど少し出しましたが、臓器の重量についてばらばらと有意差があるんだけど、データはありますが、どう評価するかというような議論の記載がないという問題がありました。

それから、平成17年度の科研費の報告書では、性周期の異常を確認するために、もう一度同じような処置をして、12か月齢まで雌の性周期を観察し続けたところ、比較的高齢になって、例えば10か月ないし12か月齢で性周期の異常があったと記載をいただいているんですが、残念ながらデータは6か月齢までのデータはあるんだけど、差があったという7か月齢以降のデータがないとか、これは厚労科研の報告書では、ダイジェスト版ですから、やむを得ない部分もあると思います。

そこで、私どもは、もともとのオリジナルのプロトコル、試験計画書と、それからオリジナルの報告書を提示いただいて、実際のデータを見せていただきながら議論したいとお願いして、これは事務局から厚生労働省にもう一度提示をいただくようお願いして、提示

がありました。

そうしますと、例えば平成 16 年度、2004 年度の報告書につきましては、2003 年 7 月付けの試験計画書とともに、最終報告書がいただけました。

これについてデータを見ていきましたところ、例えば最終報告書は、厚労科研報告書よりも後で出ているんですが、恐らくそうすると、厚労科研報告書の方が中間報告に基づいて書かれたんだろうと、そのことはいいとして、最終報告書を見ても、やはり同様に、例えば F1 の雌について、全群で合計 100 匹に当たる部分、これを妊娠 20 日に帝王切開して胎児を調べた、その他、生殖に及ぼす影響を調べたと、方法には書いてあるんですけども、やはり結果がない。それからデータもない。

それから、最初の疑問でありました臓器の重量についても同じようにデータはあるけれども記載がない。

続いて、17 年度の報告につきまして、性周期の観察を再試験で確認いただきましたという部分については、データを提出していただけましたし、本文にもその記載がありましたが、残念ながら私どもが一番見たかった個々の個体の毎日の観察結果というものは存在しなくて、個体ごとに、例えば一番の雌は 8 か月齢で正常であったとか、あるいは 9 か月齢は連続発情であったとかという個体別の表と、それを全群で集計して群ごとに異常が何%であったかという表がありましたので、これを信頼して評価しようとしたわけです。

これは、私のチェックなので誤りがあるかもしれませんが、ところがそれをやってみると、群のサマリーというのがテーブル 3-1 と 3-2 に出ておりまして、テーブル 3-3 からテーブル 3-6 までが群ごとに個体別のデータが出ているんですが、個体別データと群の集計値との間で、合計 46 か所ぐらい数値が合わないところが出てきて、こうなりますと、どちらの値が正しいと思って議論してよいかというのが、まず、個別データの方を、私どもが再集計して評価すべきか、あるいは群の値として出ているものに基づいて評価してよいかという部分が残念ながら結論を下せない。

それで、先ほど言いましたように、平成 16 年度の報告についても生殖の影響というのは、極めて大きな指標になりますので、是非ともそのデータがあるのであれば、それを含めて全体を評価したかったんですが、それもできなかったという部分があります。

私は、そういったところが、最初に書かれている数々の研究遂行上の問題から提起された問題についての妥当性を判断することは困難であると、一言で書かれている部分に当たると思っております。

以下、仮のデータかもしれませんが、どちらかのデータが正しいとして考えていっても、

個々の全体的コメントのような問題がありますということです。私は、今、言ったような経時的な表現に書き換えていただくとわかりやすいかなと思いますが、全体はそういうことであります。

○山添座長 どうも青山先生、ありがとうございます。そのほかのワーキングでおまとめいただいた小グループの先生方、御意見がございませんでしょうか。

あと、遠山先生からも追加のコメントをいただいています。

○遠山専門委員 今、青山専門参考人がおっしゃったことは、基本的には私も異論はありません。

あと、別の観点から申し上げますと、委員に回っている未定稿のコメントですが、1～7まで、その他のコメントが3つあるわけですが、やはりまとめるときには、一番重要なものを最初にもってくるということで、それが1つ。つまり、今の青山専門参考人の話に関係するところと言えば、6番目の性周期の異常に関する数値の明らかな間違いや関連データ間の齟齬があり、データの信頼性に疑問があると、表現をこのままにするかどうかは別にして、これが一番基本だと思いますので、これが今回の問題の一番大きなところだと思いますから、これを最初にもってくるということ。

もう一つは、ほかの厚生労働研究以外の研究、論文がたくさんあるわけですが、そうした論文を評価するときにも発生し得るような問題、つまり厚生労働科学研究のスペシフィックなものについては、今回、ここで批判をするのに記載することは適当だと思うんですが、ほかの研究に関しても、場合によっては共通するような問題については、ここにはむしろ全般的コメントというところでは書くべきではないだろうと思っています。

それがどれかという、最初の1番の試験方法においては、試験に用いた飼料、飼育ケージ、給水ビンなどの試験環境に由来するエストロゲン活性の影響を無視できず、ビスフェノールAのエストロゲン作用に干渉した可能性が考えられる。

これは、必ずしも厚生労働科学研究だけに關係するものではないので、必ずしも最初にもってくる、あるいは必ずしもここに記載をしなくてもいいのではないかというのが私の意見です。

2つ目の試験に供したSDラットは若齢でも加齢性の変化である連続発情状態になることやという一文ですが、そして、本試験において選択すべき適切な系統とは言えない。これは、私は、ほかのこれまで行われてきているさまざまな研究、これはかなり認められている研究も多いわけですが、そういうものに照らしたときに、ここまで言うのは厚生労働科研に対して少し厳し過ぎるだろうということで、これは削除すべきだと、私自身は考

えます。

最後の7番目ですが、本試験は、ホルモン活性に焦点をおいたスクリーニング手法の確立が目的であるため、陽性対照物質の低用量暴露による影響を確認後、BPAの影響を検討することが望ましいと考えられる。これですが、ビスフェノールAがエストロゲンと同様に、エストロゲンレセプターを介して何らかの影響を出すとか、そういうことを明らかにするときには、陽性対照物質としてエストロゲンを、あるいはそれに相当するエストラジオールとかを使うということは不可欠だと思うんですが、今回の場合には、低用量でビスフェノールAが何らかの影響があるかどうかということを確認することが目的なので、これは必要ないだろうと、私自身は考えています。

最後のまとめのところに相当する文章全体を入れるか、入れないかというのは、これは委員の中でいろいろ議論があったところですが、この文章ですと、私はちょっと入れない方がいいんじゃないかと思っています。

その理由は、低濃度のビスフェノールA暴露による影響を明らかにするためには、低用量影響が正確に確認できる試験法を確立するとともに書いてあるんですが、既にいろいろな低用量でもって影響が出るということは、さまざまな形でピアレビューがなされた原著論文等でいろいろと報告が既にあるわけで、こういうふうを書くということは、むしろ試験法が確認されていないということを食品安全委員会としても認めるということになりますし、私としては、このままこのように書くことは不適切だろうと思っていますので、むしろ削除した方がいいだろうと思います。

以上です。

○山添座長 遠山先生、どうもありがとうございました。

今、小グループでのまとめについて、各項目についての是非について、御意見をいただきました。

これにつきましては、確かに全般的コメントの1につきましては、多くの報告について共通することであるでしょうし、後で、今日議論したいと申しました全体の評価書につきましても、多くの研究者たちが共通の問題を抱えているということがあります。恐らく、そういう意味では、遠山先生がおっしゃったように、これを厚労の研究の問題ではなくて、全体の中で、どこが疑問点として、みんなが疑問を抱いているところということで、そこにもっていくのも1つの手法かと思います。

2番目のSDラットの件につきましては、これも遠山先生がおっしゃるように、過去にこの論文を、こういう系を使って報告を出してきて、その結果がもう幾つもパブリッシュさ



れています。

選択すべき適切な系統というのか、結果に不安定性があるということは、傾向はあるのだらうと思いますが、この系を使ってはいけないという表現は、やはり強いかなと思いますが、先生方の御意見をいただければと思いますので、この2についてどう扱うかを、また御議論いただきたいと思います。

それから、6番のところで、遠山先生は、このところ、今回は性周期の異常について問題が提起されたことであるということで、このことについて、信頼性というのが最も重要な項目だということをおっしゃっていただきました。

そこで、順序の問題について、こうなりますと、データの齟齬について、どこまできちんとした形として、今回のデータの評価として書くのかということを含めて、そこを書きたいということが出てくるかもしれません。

それから、7番につきましては、遠山先生は、このところも不必要ではないかということで、エストロゲン活性をBPAがもっているかどうかではなくて、今回は、ビスフェノールAが低濃度でどういう影響があるのかを評価すればいい、それが目的であるということで、項目は不必要ではないかという御意見だったかと思いますが、これらの点について、先生方、御意見をいただけますでしょうか。

堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 遠山先生のおっしゃったことは、私、非常に妥当な御意見だと思うんですけども、もう一つだけ追加させていただきますと、全般的コメントの4番でありますけれども、性周期の異常と卵巣組織観察所見等を関連づけることなく、性周期異常の結論を引き出すことは困難であるというコメントをされますと、卵巣の組織を見るべきであったということになると思うんですが、中枢、要するに脳下垂体からゴナドトロピンが出て卵巣をコントロールしていると思うんですけども、その卵巣からエストロゲンホルモンが出て、子宮あるいは膣を変化させる。ですから、中枢に何らかの影響が出て、膣を見て、その異常がわかったということで、仮に卵巣切除して見ないといけないということになると、何か月も経時的に変化を見ていくという実験がちょっと成り立たなくなるかと思うので、こういうコメントをされた場合は、その研究者から逆にクレームが来るかなという気がしますので、4番は除くか、あるいはもう少し表現を変えていただいた方がいいように思いました。

○山添座長 ありがとうございます。長尾先生、お願いします。

○長尾専門委員 まず、2番なんですけど、私も遠山先生の御意見におおよそ賛成なんです

が、このSDラットは、確かに加齢性の変化を見る上では、非常に適した系統かなと思って  
いますし、そういう面では、たくさんの報告がありますが、今回、10ヶ月齢あるいは12  
ヶ月まで検索をしているというときに、果たしてSDラットがいいかとなってくると、かな  
り疑問があるので、確かに2番の表現はちょっときつ過ぎるので、若干表現を変えて、確  
かに2番にもってくる必要もまたないかなと、大事な順番で記載するというのであれば、  
もう少し下げてもいいかなと思います。

それから、4番の卵巣組織観察のところですが、これは実際に卵巣の組織観察を実施し  
ているんですが、私は実際に組織を見ているわけではなくて、テーブルを見ただけですか  
ら何とも言えなくて、施設の実施者の方でそれに関する考察なり結論というものが書かれ  
ていなかったの、それについてどう考えるのか。それをやっていただければ、性周期異  
常ともう少し関連づけて話ができるかなということで、たしかかなり前にコメントを出し  
たような気もするんです。

7番の方は、確かに低用量のビスフェノールAの影響の有無を見ているわけですからい  
いんですが、少しずれるかもしれませんが、平成18年度の厚労科研、低用量のナノグラム  
のレベルでのDESの試験がありますが、これの評価も含めて今回やっているの、この扱  
いといいますか、この試験の位置づけというのが、ちょっとぼやけてしまったかなとい  
うか、その辺、今、意見を聞いていましてちょっと感じました。ですから、平成18年度のD  
ESの結果をどうするのかというのが、ちょっと。

最後の低濃度のビスフェノールA暴露による影響ということですが、これも試験  
法を確立するとともにという文言があるんですが、ちょっと文章を変えないと、このま  
もってくるというのは、ちょっときついなという感じがしました。

以上です。

○山添座長 今回のコメントに対して、字句、内容の修正を必要とする箇所等について御  
指摘をいただいておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

どうぞ。

○青山専門参考人 今、遠山先生と長尾先生のお話が、私も最初は遠山先生の御意見に10  
0%アグリーのつもりでおったんですが、確かに長尾先生がおっしゃるように、3点セット  
でもって、DESを陽性対照としてやったというのが続いてくると、これは、やはり報告者  
の方はビスフェノールAがエストロゲンとして作用して、そのメカニズムに基づいて低用  
量影響があると仮定して出しておられると読むべきかなと思えてきまして、そうすると、  
ここを黙って取ってしまうか、7番の記載ですが、少し書き方を変えて、もし、これをエ

ストロゲン様作用として評価しておられるのであれば、どういう書き方にするか、一度お考えいただいた方がいいかなと思いました。

○山添座長 今、青山先生からそういうコメントがあったわけですが、今回、我々に提起された問題は、ビスフェノール A の低濃度における暴露の影響をきちんと評価するというのが、やはりメインだと思います。ただし、この厚生労働科学研究の中では、確かに菅野先生はエストロゲン作用ということを中心にしておられます。

ですから、報告書の趣旨と、我々が知りたいところのポイントが完全には一致していないところがあるかと思います。

そういう意味では、私としては、7番のところというのを、上のところに入れる、全体としてのコメントに少なくとも入れる必要はない。それで、その他のコメントということにするのならば、まだ、文言を見ながら、そこを入れることでいいんじゃないか。我々としては、やはりビスフェノール A の低濃度の影響がどうであったかという、主眼にその結果を見ればいいのかと思います。いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、そういう形にさせていただきたいと思います。

それで、幾つかの項目について、まず、最初に遠山先生から提起されました、今回の内容、ビスフェノール A の性周期に関してという問題が提起されましたので、6番の項目を前にもってくるべきだという御意見について、いかがでしょうか。

どうぞ。

○青山専門参考人 基本的に6番はメインテーマなので、全体的コメントというところの先頭にもってくるというのに、私も賛成です。

ただ、最初、私が言いましたように、冒頭の前書きに当たる部分を少し修正しないと、いきなりこのデータだけ、何かすごく唐突な感じがするので、そこについては全体のところも少し経緯を盛り込んでいただいた上でこれを出していただけると、より読者はわかりやすいと思うんですが、いかがでしょうか。

○山添座長 青山専門参考人、後ろ全体のコメントの順列を直した上で、重要度がそこで出てくるとおっしゃるので、数々の研究の遂行上、どこが重要度かと、例えば性周期の計測の仕方、そういう技術的な問題あるいは結果とか、そういう文言を少しそこに加えるというのは、後で付け加えるということによろしいでしょうか。

○青山専門参考人 わかりました。

○山添座長 そうしますと、少し戻りまして、6番のところが必要なので最初にもってく

るといふことにしたいと思ひますが、よろしいですね。そういうことにしたいと思ひます。

それから、取るべきであると、それから先ほども申しましたが、1番の問題については、やはり多くの研究報告が抱えている共通の問題ですので、これも後の全体の報告書の原案の方に、今後、必要な研究として備えておくべき要件のところの1つの中に加えればいかと思ひますので、これもここからは除く、別の全体のところでどこかに入れるということにしたいと思ひます。これもよろしいですか。

遠山専門委員。

○遠山専門委員 完全に削除する場合には、最初の冒頭かどこかに、今回、以下のコメントは、菅野班の研究にスペシフィックな問題だけを記載するという一言書いておいていただければよろしいんではないかと思ひます。

○山添座長 このコメントについてのまとめのときには、一応、菅野班のグループの研究の部分ということにしたいと思ひますので、そうしたいと思ひます。

それでは、1番も了承いただいたということにします。

2番に関しましては、SDラットについては、多少先生方の中で御意見が分かれています、SDラットだけで見るとということについては、やはり少しデータとして不安定であるというのは、先生方の共通の御意見かと思ひます。

例えばこういう表現にすることが可能かなと思ひますが、冒頭は同じで、試験に供したSDラットは若齢でも加齢性の変化である連続発情状態になることや、性周期が不均一であることから、他の系でも遅発的影響として性周期の変化を鋭敏に観察する必要があるというような形にするか。

どうぞ。

○渋谷専門委員 これはむしろ3番ですね。背景データをちゃんと比較することが必要であるということが大事だと思ひます。

○山添座長 そうすると、渋谷先生のお考えでは、3番と組み合わせるといふことで、これらの評価には、少なくともかなりの背景データを伴って評価すべきであるという形ということですね。

この点について、いかがでしょうか。那須専門委員、どうぞ。

○那須専門委員 ちなみにどういふ系だったらいいんでしょうか。もし、そういう系があるんでしたら、具体的に挙げた方がいいんではないかと思ひますけれども。

○山添座長 今、那須専門委員の方からは、それを補完すべき系を具体的に結果として望ましい、これはこの報告に対するコメントか、今後のところを全体にまとめるかは別とし

て、そういう系があるかということです。

青山専門参考人、どうぞ。

○青山専門参考人 一般論になってしまいますが、長期毒性をやっておられる先生方は非常によく御存じと思うんですが、SDは大体2年飼いますと、80%~100%の間ぐらいで下垂体腫瘍が出てしまいますね。それに対して、例えば別の腫瘍が出るには出るんですが、例えばそういう視床下部性腺、生殖腺系にそういった自然発生病変が加齢に伴って出ないような動物の方がいいかもしれないという一般論しか言えないと、残念ながら私は思います。

○山添座長 ただ、SDラットでも下垂体腫瘍が出てくるのは、大体18か月以降ですね。ですから、今回の試験に関して言うと、その期間までは達していないので、必ずしもその点からはだめということはちょっと難しいかと思います。

私としては、むしろ、渋谷先生が先ほどおっしゃってくださったように、きちんとした背景データの中で議論をする、結果を評価するということがないと、特に性周期の場合は、後で出ていますように、スメアとか、そういうものでかなり影響、ストレスをかける、下垂体自身がストレスの影響を受けやすい臓器ですので、そういうものの影響が出てくるということは否定できないです。ですから、実験のコントロール、実験者のそのところの能力にも影響しますが、そういうところがある、仕方のないところが実験の系としてあります。

そういうことで、2と3というのは、やはり背景データを加えて、きちんとした評価をすべきであると文言をちょっと調整する必要があるかと思いますが、いかがでしょうか。

○那須専門委員 そういうことの方がいいように思います。

○山添座長 今、那須先生からもそういうコメントをいただきましたが、そこで2、3につきましては、背景データに加えた形できちんとした評価をする必要があるということで、少し文言を変えさせていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 それでは、2、3については、そういうふうにさせていただきたいと思います。

それから、先ほども意見が分かれたもう一つの項目は4番でございます。4番につきましても、この報告書で、一部組織の観察をしているということから、こういう表現が出てきたという御意見もございました。

この点については、これを取る方がいいのか、それとも文言を修正するなりして残しましょうかということなのですが。

どうぞ。

○堤専門参考人 ちょっと誤解していて、そういうデータがあるんでしたら、それを考察に加えていただくべきであったということで残していただいてよろしいと思います。

○山添座長 納屋先生、そこら辺のところはどうか。

○納屋専門委員 今、堤先生がおっしゃったように、この3つの試験がありますが、卵巣あるいは子宮の病理組織所見をちゃんと観察したのは、最初の試験だけです。残りの試験ではやっておりません。

そういうこともあって、ただし、最初の試験においても、病理組織所見と性周期の関連性は全く議論されていなかったということがありますので、そういうことから、やはり不備がありますと、これは以前にレビューいたしました。

ですから、今、おっしゃったように、書くのであれば正確に、いろんな試験をやっているけれども1つしかやっていない、その中でも性周期との関連は議論していなかったという事実を紹介した方が誤解がないかと思います。

○山添座長 そうしますと、例えば著者にしてみれば、病理所見と直接結び付けられなかったので、因果関係を見つけられなかったので、何もディスカッションしなかったという可能性も考えられはするんです。

そうすると、それを考える必要があるということなのか、あるいは実際のデータにおいて、ここの小グループのメンバーとして病理所見と性周期との関連性も見出されていないというふうに記載すべきなのか、その辺については、どうでしょうか。

○青山専門参考人 これは私の意見ではないので、客観的に申しますと、同じような問題が、その他のコメントで、臓器重量にたくさん動きがあるけれども、全く考察されていない。

そういうのは、意味がないと思われたのかどうなのか推測しかできないので、でも事実を、こうだけれども考察がないので我々はわかりませんとしか言えないように、私は思います。

○山添座長 納屋専門委員、どうぞ。

○納屋専門委員 同じです。

○山添座長 そうしましたら、これにつきましては、その他のコメントのところ、臓器重量と生殖器官等で中身的には重なっているんです。そういうところなので、できれば著

者たちはこの点については議論していませんので、これも4ではなくて、後ろ側の方でまとめるという形にしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 それでは、5番につきまして、これは技術的な問題で、このままですが、どうしましょうかということですが。

広瀬専門委員、どうぞ。

○広瀬専門委員 多分技術的なところがやはり、この手法そのものがいかがかというところでクリティカルだと思うので、勿論、これは多分背景データとも関係する話であると思います。

ただ、最後の再現性に疑問が残るところは、少なくとも2つの別々のところも再現されたので、この表現は、どちらかというところ、もっと背景データを踏まえた解析が必要であるとか、そういうような表現の方がよろしいのではないのでしょうか。

○山添座長 それと、DESで同じような試験をされているわけですね。そういう意味で、そのところで試験の手法そのものについてはコントロールを取っているという見方も可能なわけですね。その点については、どうなんでしょうか。

○青山専門参考人 実は、DESの試験と前半の2つの試験は実施施設が違ってきます。それで、この試験の2つ目は、実は哺育期間中に母親が3匹も死んでしまっていて、それ以外にホールリッターロスも2つあって、私は哺育期間中のストレスでかなりデータがゆがんでいる可能性もあるなと思っていました。ここにはいちいち記載しませんが、そういう問題は、入れるにしてもその他のところでないと入れられないかなというような印象は持っておりますが、確かに先生がおっしゃるとおり、ここで再現性に疑問が残るところは、ちょっときつ過ぎるというか、こういったところも実施ラボの背景データと比較して、よく検討する必要があるというような言い方しかできないかと思います。

○山添座長 今、青山先生がおっしゃいましたように、こういう問題については、やはりどのぐらいでエラーが出る頻度とか、そういうものがあると思いますので、これもやはり背景データのところにまとめる。すなわち、その他のコメントの側の方で、そういう疑問について否定し切れないうことこの表現ぐらいかと思いますが、そういう形で、その他の方に入れるべきかと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、そういうふうにさせていただきたいと思います。そうしますと、基本的に残ってきますのは、全般的コメントとして、やはり6番、それから背景データの必要

性、3番ですね、その中できちんとした評価をするということがこのところに残ってくる全般的なコメントかと思います。

その代わりにその他のコメントのところで、さまざまな支障というものに、具体的なものを少し入れて、どこが問題であったかというのを明確にするという形で、この報告をまとめるということではいかがでしょうかということになります。そういう形で、骨子としてはいいですか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 ちょっとお伺いしたいんですけれども、この議論、コメントの目的というのが、勿論データがいろいろあったので、最終的には、それが一番障害というか、大きな問題なので評価できなかったという意味なんだろうけれども、もともとはこの検出系が妥当かどうかというのを評価し始めたんだと思うんです。

そういう意味で、もっとバックデータもちゃんとそろえて、それでもっとテクニックもそろえて得るデータが出なければ難しいですよというコメントは出すのでしょうか。その上で、やはりデータも少し齟齬があったなという感じなので、データの齟齬があったというのが一番先に来るとするのは、何もこれだけスペシフィックに言う話ではないで、どうかと思うんですけれども、どうでしょうか。ほかのたくさんの論文の中で、この論文がエンドポイントとして、今回新しく出てきたということがポイントなので、それに対して、まず、評価をしたというのが今回のメインだと思うんです。

○山添座長 広瀬先生からのコメントがありましたが、最終的に、この報告のメインになるのは、未定稿の真ん中の段の本報告書の結果が実態を反映しているとみなせる場合には、従来よりも低い濃度における胎児期、授乳期におけるビスフェノールAの暴露が成熟後の雌ラットへの性周期をかく乱する可能性は示唆するが、ここについては、後で議論しますが、提起された問題について、妥当性を判断することは困難であるというのがメインで、個々の実験のデータがどうのこうのというのを、この報告書がどうであったかというのを結論づけるメインではありません。それは、上で、今、申し上げたことを具体的にどこが問題なのかということをお問われるわけで、それについてのコメント内容だということなので、一段下のところに入るというつもりで考えておりますが、広瀬先生、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 それで結構です。

○山添座長 では、そういうことで、広瀬先生の賛同いただきましたので、そういう形にしたいと思います。



それで、今も議論されましたように、やはり実験系そのものが非常に難しい系であるということなので、そちらの系で、以前から遠山先生も御指摘をいただいているんですが、全体に通じての問題のところと、この報告についての個々のものをきちんと区別をすること、一応、この問題についてのポイントとして、遠山先生も挙げていただきました性周期の異常に関しての方を、ここの全体としてのコメントとして挙げる。それから、背景データがそういうものを評価するためには、もう少し正確な背景データが必要であるということだと思います。

大体こういうラインでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 話を戻してしまって申し訳ないんですけども、全般的コメントの6番の件ですけども、このコメントがどういう形で出ていくのか、それによると思うんです。この文章の表現が若干変わったとしても、明らかな間違いや関連データ間の齟齬があり、信頼性に疑問があると、これは事実かもしれませんが、我々としては、詳細な生データのチェックとか、そういうものをやっているわけではないので、これはやはり実施施設の信頼性です。データの信頼性ではなくて、実施施設の社会的な信頼性というのもやはりあるので、これがこのまま文章として外に出ていくというのは、この表現として、やはりいろいろと、そういう気はします。別に何かがあってということでは言っているわけではないんですけども、ちょっと問題があるかなという印象はあります。

○山添座長 青山専門参考人。

○青山専門参考人 表現をマイルドにすることについて、私は別にやぶさかではないんですが、少なくとも本当に確認したければローデータを出していただきたいんですけども、それは出していただけなかったわけですね。個別別のデータも出していただけなかった。それで、とにかく月齢ごとに判定した1匹ずつの結果と、それを集計した群の数値が合わない。客観的な言い方をすれば、何か所中何か所合わないというふうにしてもいいんですけども、どのみちそこは合わない、統計検定の結果もどっちを正しいとするかによって変わってきてしまうから、広瀬先生は再現されたというけれども、もう一回検定し直すと再現されていないかもしれないわけです。そういうところがわからない。

例えば、一番はっきりしているのは、出現頻度がテーブル3-2で行くと、仮にですけども  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

○山添座長 ページをお願いします。

○青山専門参考人 42ページです。どうでもいいことなんですが、これは平成16、17年

度の方ですが、余り細かいことは置いておいて、ここだと Persistent estrus が 23 分の 10 で有意に多かったとなっているんですが、実際には 23 分の 1 しかいない。これは全然有意差ではないし、逆に Constant estrus が出現しなかったことになっているけれども、そこは 23 分の 10 というようなことになると、やはり明らかに統計の結果も変わってきてしまうので、そういうところは、別に私はあげつらう気はないんですが、結局、本文で書いてある結論というのは、それを正しいという前提で議論することは無理だということは書いておかざるを得ないと思います。

○山添座長 今、青山専門参考人の方から御指摘があったわけですが、青山専門参考人もデータの問題点は指摘するけれども、表現上については、譲りますという御意見なんです。このところは、やはり性周期の異常が低濃度影響だとする報告が出て、それに対して対応しているわけですので、それに対して、何らかの結果の評価はせざるを得ない。それをどういう形で評価するかということで、それを数値、実験のデータの数値があるから、我々の得られた報告書のデータからは正確に結果を判別することはできなかったとするのか、それとも、このデータには確立したものではなくて、結果が安定したものではないとするのか、どういう形にすればいいのか、私もここで確定してはいないんですけれども、例えば広瀬先生は再現をしたと、さっきおっしゃっていただいて、2 回の実験があって、その結果が出ているからということであろうと思うんですが、こういう場合には、どういうふうにしたらいいと、広瀬先生は思われますか。

○広瀬専門委員 いまいち質問の趣旨がわからないんですが、私が 5 番で言った再現性というのは、ビスフェノール A が再現性したのではなくて、手法そのものの話で再現性に疑問が残るといったのは行き過ぎではないかという意味で言っているだけなので、そういう意味で使ったんではありません。

それで、今のデータの齟齬の話については、私は全部見ていないので、多分報告書から、報告書というのは、ラボが出した報告書からこちらの報告書になったときに転記したりするときにずれたりするとかというのは間々あるので、そういったものを含んで、それも全部含んで今のデータではできないという意味ではあると思うんですけれども、それより、もっと精査したデータが必要であるというような表現くらいがいいんじゃないでしょうか。

○山添座長 もう一つの手は、現実に生データとか、そういうものを入手できなかったわけですね。そういうことから正確に判断することはできなかったというふうに素直に書くやり方があります。むしろ我々としては、そういう生データできちんとした個々のデータ、青山専門参考人がおっしゃったようなそういうデータがあることによって、もう一度きち

んを見直そうとしたんですけれども、データが得られなかったわけなので、むしろ、そういうものが今回では入手できなかったことから、そのことの提起された問題について結論を得ることはできなかったという形にするのが、一番正確に、我々としては、実際の事実を淡々と述べる形の方がいいかなと思います。我々がどうジャッジするかというのを書くよりは、その方が皆さんにわかりやすいかと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○遠山専門委員 質問ですが、生データというのは、実験ノートレベルの生データという意味なのか、どういう意味でおっしゃっているのでしょうか。そこだけお願いします。

○山添座長 先ほど青山専門参考人がおっしゃいましたように、個別別のデータ等が提供を依頼したけれども、厚労省からは提出されなかったということです。

○青山専門参考人 ここは、やはり正直ベースで客観的に書くことが一番いいので、それは座長のおっしゃるとおりです。

ですから、一部に数値の整合性が取れない部分があったので、個別別の評価結果を提出願ったところ、それが来なかったから、それ以上の評価はできなかったと、そう淡々と書くということで、いかがでしょうか。

○山添座長 むしろ正確な評価には、実際に評価するには、個別別の長期に連続したデータが必要であるけれども、そのデータが入手できなかった。入手できたデータについても若干の数値的な誤り等々があって、順序としては、多分そういう順序の方がいいと思うんですけれども、そういう形で書いて、結果として、データの言うことを我々では確認できなかったと、提起された問題について明確な結論を得ることはできなかったという形にしてはいかがでしょうかと思いますが、どうでしょうか。よろしいですか。

○青山専門参考人 私は、それでいいと思うんですが、後々の論文評価等を考えると、例えば論文の場合は、個別別データがないまま、我々は信頼するわけですから、それをなぜここだけ個別別データがないからだめなんだという誤解が生じない程度に正直ベースに数値が合わないということは、後で結構ですけれども、加えておかないといけないと思います。

○山添座長 論文というのは、出たところで皆さんが議論すればいい話で。

○青山専門参考人 ほかの文献評価もやるわけですね。

○山添座長 後でやりますけれども、では、皆さん一応御了解いただけたと思いますので、性周期の異常というものを提起された問題について、これについて一番重要だとして、これを前に持ってきて考える。ただし、それについては、個々のデータ等の具体的なものを

提供されなかったので、どこかで判断できなかったということを主題に書いて、プラスα 若干のデータの不備があったということも含めて結論を得ることができなかったとさせていただきます。

○遠山専門委員 そこは非常に重要なところだと思うので、ちゃんと文章にした上で、再度確認をさせていただいた方が、後々よろしいのではないかと思います。

もう一つは、個々のデータの提出がなかったからというのは、先ほど青山専門参考人がおっしゃったように、ほかの論文に対しては、我々は普通はしないで出てきたものをそのまま前提にして議論するわけですから、同じベースで議論せざるを得ないのではないかと思います。

そうだとすると、後々、この文章を読まれた方が誤解がないような形で書くべきところは書かなければいけないし、かといって無理やり厳しく書くようなという意味で申し上げているわけではないですが、誤解がない程度には書いておく必要があるだろうと思います。

○山添座長 この信頼性という意味の取り方なんですけれども、データ等のことがいろんなものが間違っているということは、科学論文でもたくさんあれば、研究者そのもののデータの信頼性からレビュアーはそれでリジェクトするわけですので、恐らくそういう意味での信頼性という書き方だと思うんです。提供されたものに対してね。

それで、最終的な結論に対する信頼性の疑問ということでは、恐らくないと思いますので、その書き方については事務局の方でまとめていただいて、私としては次回にきちっとした結論として出せる形にしたいと思っています。

それでは、厚生労働科学研究についてのコメントについては、一応、後でもう一度書いた形でまとめたものを見ていただくということで、それを最終的なものにしたいと思っていますが、遠山専門委員、どうぞ。

○遠山専門委員 1点だけですが、前文の頭の方の文章、これはある意味で結論になる文章だと思いますが、加筆と修正をしていただいた方がいいかなと思う点は、1つは、4行目ですが、従来、悪影響を引き起こさないとされてきた低用量の、これはこれでいいとして、次の3つ目の段落で「本報告書の結果が」という段落ですが、そこで従来よりも低い濃度ではなくて、これは低い用量にさせていただいて、かつ、括弧して、菅野班の報告書に書かれているように、50 μg/kg という用量が入っているものですから、それで少なくとも、勿論、それより低い用量での試験もしているんですが、50 μg/kg であれば、年度を変えて繰り返して試験をした結果、影響が出たと報告書は述べているので、それだけは明示しておいた方がよろしいのかなと思います。

○山添座長 先生のおっしゃるのは、スペシフィックに提起された問題について、どこだ  
というのを一人歩きしないようなということですね。

○遠山専門委員 はい。

○山添座長 わかりました。では、これについては、多分先生方は御異論ないと思います  
ので、こういうふうにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それと、先ほど前段のところ、数々の研究遂行上の問題からという点についてなんで  
すが、ここでの表現の問題ということが残っていますが、ここでのところは、下の  
全体のコメントのところ、データが提供されなかったこと、それからデータの間違い、そ  
れから背景データの有無というようなことを具体的なものをここに取り上げて書けばあい  
まいさは消えるかと思いますが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 そこまで必要はないと思います。下である程度具体的なことがわかるの  
で。

○山添座長 ということは、この表現のままで、広瀬先生はよいということです。

青山専門参考人、どうぞ。

○青山専門参考人 今の座長の御意見を反映するのであれば、例えば「数々の研究遂行上  
の」の前に、以下に示すとか、以下に記すこれこれの問題からと一言追記すればよろしい  
んではないでしょうか。

○山添座長 青山専門参考人が、そう言うてくだされば、それで取まると思いますが、ほ  
かの先生方はいかがですか、いいですか。では、下記に示すというようなことにさせてい  
ただきたいと思います。

もう一点、最後の行の4行、低濃度ビスフェノールA暴露により影響を明らかにするた  
めにはと、正確に確認できる試験法を確立するとともにという以下の文章についても議論  
がありましたが、先生方、どういう形で最後を締めくくるといいか。

どうぞ。

○青山専門参考人 私は、ここは削除でいいように思うんです。

○山添座長 私も、これはこの報告書に関するだけの問題ではなくて、全体のところに持  
っていけるかなと思います。そこで議論すればいいかなと思いますが、よろしいでしょ  
うか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、そういうことにさせていただきます。

それでは、一応、これのコメントに対しての修文をさせていただきましたので、修文し

た結果について先生方にお送りをして確定という方向に進みたいと思います。それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、どうもありがとうございました。それでは、一応、こういうふう菅野先生の報告について報告をまとめることになりましたけれども、私としましては、この内容は一応厚労省を通じて菅野先生の方にも内容がこういうふうになったということをお伝えして、菅野先生の方からまた別の御意見があれば、それに応じて意見をお伺いするというようなことも考える。まだ、どうなるかわかりませんが、そういうことを、一応、踏まえておきたいと思っておりますが、いかがでしょうか、よろしいですか。

○遠山専門委員 そのこと自体は、異論はないんですが、修文をして、ある程度合意を得た段階のものの方がよろしいかと思えます。

○山添座長 修文をした結果について、それについて、最終的にこういう形になりますということを申し上げていきたいと思えます。よろしくをお願いします。

そういうことで、報告をした結果について、最終案の修文を得て、合意が得られれば、こういう形になるという形でもう一度送らせていただくということにいたします。

それでは、2つ目の方の話で、評価書全体のことに議論を移したいと思えますが、そちらの方につきまして、まとめた内容の概略について、平原さんの方から御説明いただけますか。

○平原評価専門官 資料を御覧ください。ビスフェノールAの評価書(案)としております。

これは、あくまでも、今回、事務局でたたき台としてまとめたものです。

ここの評価書(案)全体としては、器具・容器包装専門調査会の全体で最終的には御確認いただくということです。

このワーキングでは、生殖発生、発達毒性を中心に議論いただきますが、全体像がわかった方がいいと思って、今回は、全体の評価書案を出しています。

特に、ワーキングで御議論いただくところを中心に説明させていただきます。まず、この評価書案のまとめ方ですが、前回までのワーキングにおいて、ビスフェノールAの「論文を選択する際に留意する基準」を、このワーキングで定めましたので、それに留意して、論文を選択している。

もう一つは、海外での評価も踏まえ、特に注目すべき論文等について、まとめています。

まず、20ページから、食品健康影響評価ということで、今回、新たに事務局で記載しま

した。

ここは、考察に当たるところですが、まず、全体の流れとしては、まず、1として有害性の確認。

21ページの15行目から用量反応評価ということで、16ページには、まず、試験結果の重みづけということで、我々がつくった留意点について、書いています。

28行目からが生殖及び内分泌系への影響で、最初は高用量における試験についてまとめています。

次に、22ページの、7行目からが低用量における試験で、その中には、まずは生殖発生毒性について、その後、23ページの30行目からは発達毒性について書いています。

その後、24ページの27行目からは神経毒性についてまとめております。

その後、25ページの15行目の発がん性。

33行目、実験動物におけるビスフェノールAによる低用量影響について、我々が定めた評価基準から見たところを記載しています。

27ページは、動物実験を踏まえて、ヒトに対する有害性の評価で、11行目では生体内の代謝。24行目は、ラットとヒトにおける代謝の相違。27ページの39行目から、ヒトにおける有害性の影響として、今日、御議論いただいた内容を踏まえて、今後追加していき、最終的にヒトに対する健康影響についてご議論いただきたいと思っています。

内容を簡単に説明させていただきます。

まず、20ページ、食品健康影響評価の有害性の確認で、ビスフェノールAは、内分泌系及び生殖系の影響が懸念されて、これら影響に関する試験結果が多く報告されている。

35行目、高用量においては、このような発達やいろいろ影響が報告されている。37行目の最後の方から低用量暴露については、多くの内分泌系、生殖系の影響等、低用量の影響については書かれている。3行目の後ろ、しかし、これら低用量の影響については証拠が限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するに当たっては、国際的にも議論がある。

現在、欧米諸国と我が国では、NOAELというのは、動物による急性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結果から、5~50のmg/kg体重/日の範囲でNOAELが定められている状況です。

12行目から、以上、ビスフェノールAのヒトへの健康影響を特徴づける主な影響は、内分泌系及び生殖系に関する生殖発生、発達及び神経毒性であるということで、ビスフェノールAでは、ここを中心にこのワーキンググループでも見ていただいているところです。

次の試験結果の重みづけですが、17行目、上述したように、生殖及び内分泌系に関する影響がビスフェノール A のヒトへの健康影響を特徴づける重要な影響である。これらに関する多くの情報の中には、ビスフェノール A の毒性評価を意図して実施された研究結果に加えて、ビスフェノール A 以外のエストロゲン様作用を持つものや、その他の特異的な作用を示すものなど、広範囲な研究結果が含まれる。これら膨大な試験データを用いて、統一的にリスク評価を行うためには、一貫性のある基準をもって知見を整理することが重要である。

そこで、本食品健康影響評価では、生殖及び内分泌系に関する生殖発生、発達及び神経毒性に焦点を絞り、表 10、36 ページですが、「ビスフェノール A の文献を選択する際の留意点」を定め、これに従って、海外の評価機関における評価並びに国内外の最新の論文について整理し、評価することとした。ということで、こういうスタンスでワーキングでまとめましたということを書いています。

その後の高用量については、22 ページの 4 行目ですが、これら高用量における有害影響については、明確な証拠を与えるものと考えているということを書いております。

その後、低用量における問題について書いております。これは、今回詳細に説明しませんが、生殖発生毒性、発達毒性、神経毒性、発がん性について書いています。

特に 25 ページの 33 行目を御覧いただき、実験動物において低用量のビスフェノール A が生殖発生、発達、神経毒性に及ぼす影響を見たところ、さまざまな有害影響が示唆された。しかし、これら有害影響が低用量のビスフェノール A 暴露による影響であることを立証するためには、試験環境、試験結果の解釈等さまざまな要因を更に検証する必要があると考えられたということで、我々の基準から見たところ、ということを書いております。

38 行目の実験方法では、食事を介して暴露されるビスフェノール A のリスク評価では、経口投与による実験動物データが有用であるが、幾つかの試験では、皮下投与経路など、非経口投与による試験であった。

26 ページの 2 行目辺り、ここには試験環境、飼料、ケージや試験環境に由来するエストロゲン等の影響を考慮することが重要である。幾つかの試験においては、5 行目、エストロゲンに対する暴露に注意が払われていたが、6 行目の多くの試験では、試験環境からのエストロゲン活性のコントロールが欠如しているため、低用量の影響をビスフェノール A 由来と立証することが難しくしている論文がたくさんあったということです。

また、14 行目では、試験結果を解釈する際の観察指標について見たところ、15 行目の後ろ、前立腺重量の記述が不十分であったり、思春期のマーカーが新生児について未判定で



あったり、食物の消費データの報告がなかったり、観察指標が不十分なデータも幾つか認められて、また、用量設定についても多くの試験で単一の投与濃度で実施されていたものが、たくさんあった。

23行目、複数の濃度で実施されている試験であっても、用量反応関係が十分に評価されていない場合がある。

次の25行目、データを解析する際、正しい統計学的解析に基づくことが重要ですが、28行目、一部の試験では、同腹児による試験結果が示されているが、同腹児による試験結果でなかったり、同腹児または個々の児のいずれの実験単位による試験なのか明確に示されていない場合もたくさんありました。

32行目の陽性対照、これは必ずしも要求するものではないが、陽性対照群がないものや、陽性反応が得られない実験では、科学的な妥当性が弱まるということで、37行目ですが、陽性対照群の影響が観察されていない試験も多く、ここに書かれているようなものがありました。

40行目では、その他多くの低用量の試験においては、実験デザインの限界が示されているというものが多くの論文で示されていた。

27ページの5行目、以上のことから、ビスフェノールAの低用量影響について、総合的に考えると、実験動物における有害影響については無視することはできないが、限られた実験条件下における試験からはビスフェノールAの暴露による影響であることを示す証拠としては限界があり、限られた証拠を提供するものと考えられるということを書いております。

その後、ヒトに対する有害性評価については、生体内の代謝について書いており、特にラットとヒトにおける代謝の相違ですが、結論的にはラットとここに書いている代謝、グルクロン酸代謝の抱合ができるところがヒトとラットで違っている。35行目からはげっ歯類は霊長類よりも遊離ビスフェノールAによる暴露を長く受け、ヒトより作用が過大評価されることが考えられる。動物のデータを直接ヒトに当てはめるということは、難しいということを書いています。

現時点においては、海外の論文を見たところ、このようなまとめとなっています。

あくまでも、事務局での現時点でのまとめですので、これをたたき台として、先生に御議論いただきたいと思っております。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。事務局の方でかなり長いものをまとめてい

いただきました。これをまとめていくこととなります。特に 20 ページ以降の食品健康影響評価、有害性の確認以降のことについて重点的に議論をする必要があると思います。

有害性の確認なんですが、特に、例えば 21 ページの 12 行目のところで、ビスフェノール A のヒトへの健康影響を特徴づける主な影響はというのは、ここでは含んでいるのは低用量影響という意味が入ると思いますが、内分泌系及び生殖系に関する発達神経毒性、生殖等であるということだと思います。

一応、こういう形で、先生方に読んでいただきましたもので、これまでに重要度についてランクを付けていただきました。その中で重要とされる論文について、事務局の方で、その内容について記載をして、それを項目別にまとめていただいたのが、この案だと考えていただければと思います。

したがいまして、文字等の間違い等は、幾つかのところで散見されます。それから入れる場所等を含めて、適切さについても先生方の方から読んでいただきまして、コメントをいただければと思います。さっと見ていただきましたところから、先生方、御意見がありましたら、よろしく願いいたします。

青山専門参考人、どうぞ。

○青山専門参考人 大変な力作なので、真面目にしっかり読ませていただこうと思っておりますが、1 つだけ。何か所か出てきますが、多分最初に説明いただいたところでいくと、25 ページの 35 行目、私は最初に気がついたんですが、今、低用量影響の部分を有害影響が示唆されたというふうに、有害な影響にここでは限って書いているような書きぶりに見えますね。それは、それで構いませんが、そうすると、何が有害で、何は有害ではないけれども、低用量影響なのかというのは、どこかに言わないと、何を取り上げたかがちょっとわかりにくいのと、私はむしろ有害と言わない方がいいように思うんですが、その辺りはいかがでしょう。

○山添座長 ビスフェノール A で投与した際に出てきた影響、確かにそれが有害影響なのかどうかというのは、直接的には、ここでは書く必要はないかもしれません。それは後の判定ですので、ともかくどういう作用があったかを書けばいいかと思いますので、この場面での有害は除いてもいいかなと思います。

例えば 24 ページの 18 行目のところに、アルザのミニポンプを埋め込んでやった実験の結果が書かれています。24 ページの 18 行目のところでは、アルザのミニポンプにおいて使用可能か否かは不明であるという記載があるんですが、これは著者がこういう形を、だれがこれを判断したのかというのは、どういうことになっているんですか。

○平原評価専門官 これは、FDA のコメントとしてここに書きましたので、これについて、このワーキングとして同じように考えるのかどうかということをお議論いただきたいと思っています。

○山添座長 わかりました。というふうな形で、これまでに低用量影響についても、幾つかの総説あるいは機関からの報告も入っていきまして、それも見てまとめていただいていますので、そういうことのある意味での判断が入っています。

例えば、読んでいただくとわかると思いますが、信頼性のあるデータであるというのは、どこかの国の機関が恐らくそういう表現をしたというのを平原さんがそういうふうになぞり入れていただいていますので、最終的にこういう表現にするかどうかは別だと思っていますが、一応、どこかに書かないと、どこかが評価をしたというのが出て来ないということで、ここにそういうつもりで入れていただいているということだと解釈していただければと思います。

○平原評価専門官 ここに書いているのは、海外で評価したこと、評価機関が書いていることを我々が考えているような表現で、書いておりますが、1つは、それが我が国としても、それを認めるのかということと、これ以外に、特にコメントを追加するものがあれば、今後、先生方にコメントを追加していただきたいと考えております。

○山添座長 基本的には、これまでに報告されました各国の機関のデータをできるだけ入れていただいています。そういう形で、ある程度入っていると思います。

最終的には、今回、評価をいただきました厚労の科研費のデータもどこかのところに結果だけを記載する、それを踏まえて低用量の問題についてこの中に差し込むという形を取りたいと現時点では考えております。

もう一つ、今回、こういうふうにとりまとめをするに当たっては、やはり低用量の影響というのは、国民の皆さんの心配であり続けるわけです。そうすると、この時点で、各国の状況も見て、我々が読んだ感じから言いますと、最終的に、この濃度は安全であるというような結論を出すというのは、現時点ではなかなか難しいかというのを先生方も感じていらっしゃると思いますので、ただ、現時点での評価として、どう考えるべきなのか、そして、今後、低濃度を評価する上でどういうことが望まれるのかというようなことを答申できれば、ある意味では中間的なものになるかもしれませんが、そういう形で、どういうデータが必要だということをお、ある程度、少しでも具体的に出せば、それは前進になるかと考えておりますので、この報告書の中身とともに、今後、低用量のものを評価する上でどういう系が必要なのかということのコメントも最後に付言できれば、一番いいかなと

思っております。

青山専門参考人、どうぞ。

○青山専門参考人 しようもないことを伺いますが、29 ページ以降に、文献としてずらっと並んでおりますが、ひょっとして、これをまた我々が1個ずつ評価して付け加えるということですか。

○山添座長 これは、事務局の方でまとめていただいたもので、先生方から既にワーキンググループで重要度等のマークを入れていただきました。それをまとめたものですので、それから若干ほかの海外の論文もあって、私どもの方からこれも入れるというのをに入れていただいております。そういう形ですので、これを全部評価しろというつもりではありません。

○平原評価専門官 追加いたしますが、後ろの方に挙げているものについては、前回のワーキングの資料3で先生方に既に見ていただいたものです。海外で評価していて、先生方で○全部は付いていないんだけど1つとか、重要ということで挙げていただいているものすべて網羅するという意味で表でまとめています。

○山添座長 今日、すぐに見ていただくわけにはいかないと思いますので、これにつきましては、全体の流れとして、まず、こういう構成でいいのかということ、個々のポイントもありますが、全体の流れでこういう形式でまとめていいかどうかを先生方に御判断いただきたいんですが。

特に抜けている項目があると問題ですので、項目が抜けていないかということをお願いします。

それから、20 ページで、今回のところは直接関係しないかもしれませんが、その直前のところで、22 行目の英国政府が実施中の試験の結果が 2008 年度中に出る予定でありというような記載があるんですが、これは出ているかどうかは確認をお願いします。もし、あれば、そういうところもあります。

それから、さっと読むと、特に前のところで多いんですけども、一応、今回の試験の結果については、マウス、ラット、それから大動物という順番で書いていただいているんですが、後で追加になった論文だと思うんですが、順序になっていなくて、どうしても最後に付けている文章が幾つかのところ、ですから、動物が入り混じっているところがありますので、できれば従来どおりの配列にまとめていただければ、その方がわかりやすいかなと思います。

それから、今回の厚労の研究費の結果を入れる場所についてはいかがでしょうか、どこ

に入れるべきかという点について、素直に考えますと、22 ページから出てきます低用量における試験の生殖発生毒性の項目のところに入れるのが妥当かと思いますが、そこでのよいのでしょうか。

御異論がなければ、このところに数行で、データの結果を挿入するという形にしたいと思います。

那須専門委員。

○那須専門委員 ヒトの疫学研究か、あるいはここにラットとヒトにおける代謝の相違とこのことがありますから、ヒトの尿中濃度か、あるいは血清中のフリーの BPA 濃度なんかは測定されているのでしょうか。

○山添座長 多分測定はされていると思います。堤専門参考人、どうぞ。

○堤専門参考人 今の御指摘、27 ページの 3-2 に関してだと思うんですけども、ヒトに対する有害性評価のところ、項目として有害性評価のところ、生体内代謝があつていいのかわかるとよくわからないんですけど、おっしゃられているとおりに、割とヒトではすぐ代謝されて出ていくんですけども、1 ng/mL 程度は通常ヒトで調べれば検出される。それはいろいろな人が調べていると思いますし、動物の血中レベルもデータがありますから、せつかくですから、今、御指摘がありましたように、ヒトの汚染がどの程度で、動物に比べてどの程度であるという、血中、尿中レベルは、既にデータがあると思いますので、比較の表などをしてもらった方がわかりやすいと思います。

○山添座長 今、堤専門参考人から御説明いただきましたが、多分ヒトでは、いろんな器具、食品等に暴露されております。使用量も日本国内だけでも数百トンになるのかな、使用されていますので、どうしても低濃度は常に暴露されていると思いますので、そのレベルもやはり記載しておいた方がよいかと思しますので、それをヒトでの暴露のレベル、それから、先生は先ほど疫学調査とおっしゃいましたが、それは何かのリスクと兼ね合わせてということですか。

○那須専門委員 ヒトでどういう影響が出ているのかということが、前に JAMA に報告されていたと思いますけれども、あれがいいのかどうか、私もまだ深くは読んでいないんですけども、もしあれば、やはり入れておいた方がいいのではないのでしょうか。

○山添座長 堤専門参考人、御存じでいらっしゃいますか。

○堤専門参考人 私どものデータで恐縮なんですけれども、多嚢胞性卵巣と言って、排卵障害の方には BPA の濃度が高いというのは報告してありまして、ただし、それは原因というよりも、排卵障害のタイプの方はアンドロゲンが高くて、アンドロゲンが高いと肝の代

謝酵素の活性が低くなって、ですから、原因というよりは、結果としてそういう差が出る。ですから、疾患と、原因ではないけれども、何らかの形で関連がある。むしろ診断基準にBPAを入れて、BPA 負荷試験などを考えてもいいぐらいに思っております。

○山添座長 そういたしましたら、幾つかのデータがあるようですので、そのヒトでの暴露レベル、それから、今の場合は病態との関連ということになるかもしれませんが、そういう疫学データについての知見も入れられるものがあれば、こういう報告があるという形で、実態といいますか、どの程度ヒトが現時点で暴露されているんだということを含めてのデータになるかと思っておりますので、少し集めるということにしたらと思っております。

○平原評価専門官 今回のヒトにおける疫学のところですが、8 ページ 17 行目、18 行目以降のところ少しまとめていますので、そこに追加したいと思っています。また、先生方にデータをお願いすると思っておりますが、よろしく願いいたします。

○山添座長 青山専門参考人。

○青山専門参考人 これは単純に質問ですが、27 ページ、3-2-2、39 行です。ヒトにおける有害性影響以下は、今、まだ完成していないわけですから、ここはまだこれから少なくともつくっていただけるわけですね。

○山添座長 我々の議論の内容をここに反映させるということです。

どうぞ。

○遠山専門委員 最終的には目次をつくっていただけるんだろうと思うんですが、目次がないので、全体的に今一つわかりにくいところがあるんですが、今、平原さんがおっしゃった部分ですね。8 ページですか、これは全体の構造で言うと、評価対象物質の、安全性に関する知見の概要の中の一部になるわけですね。そうだとすると、やはりそこは勿論必要なんですが、やはり後の方で食品健康影響評価のところヒトにおける有害性評価というか、それに関するエクスポージャーの暴露の問題と影響の問題に関して論文をまとめるということも必要ではないかと思うんです。

○平原評価専門官 今回、食品健康影響評価の前の、先ほどの8 ページのところは、事実というか、結果だけを書いておまして、それについての考察が今回、少し抜けております。それについては、先生、おっしゃるように追加する必要があると思っています。

○山添座長 それと、8 ページ、ヒトに対する有害影響と書いてありますけれども、多分このところは、ずっと集めてくださって、それを羅列しているもので、前半のところでは何らかの有害影響を示唆するようなデータが、8 ページであれば、18 行から 39 行目ぐらいになるんですかね。

それから、最後の行から次のページに至っては、関連性が見つからなかったようなもの、それを明確にはできなかつたけれども、こういう報告があるよという形でざっと羅列して書いていただいていますので、そのところで、それをどういうふうに扱うのか。それ以降のところでは、刺激といいますか、アレルギーの問題のところ、それから発がん性、これまでにあったもの、ともかくヒトに関するもの、全部一応集めていただいているという形で、このままで載せるわけではなくて、今、遠山先生がおっしゃってくださったように、ヒトの有害性影響のところについては、最後の結論のところにも関連するので、後ろにもって行って、その中で、今回の低用量の部分についてはどうだったという形にもっていく手もあると思います。それについても先生方の御意見をいただければと思います。

中身としては、大体そういうことになっております。文言、それから内容等については、基の論文を当たっていただきまして、訂正があれば、事務局の方にまた御連絡いただければと思います。

こういう形になっておりますが、すぐにこれを全部、どこがどうのというふうに言うのは、ちょっと難しいと思うので、もう一度先生方の方でチェックをしていただきまして、先生方の方からコメントを送っていただきたいと思っています。

ほかに先生方で、今回のまとめの内容全体について問題点がありますでしょうか。もし、なければ、こういう形として報告書全体の案として、書きぶりとしてまとめていくということにさせていただきたいと思います。

この文言あるいはこの研究について問題があるところについては、先ほど申し上げましたが、具体的に事務局の方に指摘をお願いしたいと思っています。

それでは、皆さん、一応、賛成していただいたということで、こういう形でまとめるということにしたいと思います。

それで、今日の前半では、厚労の研究費について、一応、コメントの内容について詰めてさせていただきました。最終的な文言については、事務局の方から送っていただいたものを見て、それを最終案とする。そのものについては、一応、菅野先生の方にももう一度送って確認をするということで、先生からのレスポンスを待つということにしたい。

その最終案を更にまとめた形として、実際には、この評価書の中に、先ほど申し上げましたように、低用量のところの生殖発生毒性の中に埋め込むという形にしたいと思っています。

ということで、一応、今日の議題はこれで終わったのですかね。

その他の議題というのは、何かありますでしょうか。

○平原評価専門官 特にございません。

○山添座長 ないようでしたら、今日のビスフェノールに関しましたワーキンググループは、これで終了させていただきたいと思います。どうも御苦勞様でした。ありがとうございます。