

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9回会合議事録

1. 日時 平成22年5月26日(水) 10:00～11:30

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、井口専門委員、遠山専門委員、長尾専門委員、納屋専門委員

(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)

小泉委員長、長尾委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、北條評価課長、前田評価調整官、林課長補佐、右京評価専門官、熊田係員

5. 配布資料

- 資料1 ビスフェノールA(BPA)評価書(案)
- 資料2 食品健康影響評価(案)
- 資料3 食品健康影響評価(納屋専門委員案)

6. 議事内容

○山添座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまより、第9回「生殖発生毒性等に関するワーキンググループ」を開催いたします。

本日はワーキンググループメンバー11名中7名に出席いただいております。

また、食品安全委員会からは小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、村田委員に御出席いただいております。見上先生は少し遅れられるということでございます。お忙しいところを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）ビスフェノール A に関する食品健康影響評価について」「（２）その他」となっております。

それでは、まず事務局の方から資料の確認をお願いできますでしょうか。

○右京評価専門官 資料の確認の前に、４月１日付けで事務局の方に人事異動がございましたので、お知らせいたします。担当補佐であった関谷の担当が変わりまして、後任として新しく林が着任しております。

○林課長補佐 ４月１日にまいりました林と申します。どうぞよろしくお願いたします。

○右京評価専門官 原係長が異動いたしまして、後任に今治係長が着任しております。また、新しく器具・容器包装の技術参与として、五十嵐が着任しております。どうぞよろしくお願いたします。

それでは、配付資料の確認をいたします。まず１枚紙で議事次第。同じく１枚紙でワーキンググループの委員名簿。同じく１枚紙で座席表。

資料１といたしまして「ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)」。

資料２といたしまして「食品健康影響評価 (案)」。

資料３といたしまして「食品健康影響評価 (納屋専門委員案)」となっております。

資料については以上になります。不足等があればお知らせください。

○山添座長 資料の不足はございませんでしょうか。それでは、議事に入りたいと思いません。議事（１）は「ビスフェノール A の食品健康影響評価について」でございます。

資料１の評価書 (案) は、前回のワーキンググループの審議結果を基に修正した点を中心に説明をお願いできますでしょうか。

○右京評価専門官 それでは、資料１「ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)」を御覧ください。前回のワーキングから大きな変更等はございませんが、一部書きぶりや語句等の修正を行っております。

資料１の５ページを御覧ください。「Ⅰ．リスク評価を行う目的」のところで見え消しで示しておりますけれども、少し書きぶり等について修正をしております。

６ページの 29 行目「３．生産量」に表が載っていて、右端の下のところ「(参照 1、2)」としておりますけれども、前回までの評価書の方では、引用文献につきましては引用している著者名又は行政機関名等、また発行の年を記していたのですけれども、今回すべて参照番号ということで直させていただきます。

７ページを御覧ください。34 行目「(４) カナダ」で 35 行目から見え消しで線を引いて削除している部分がございます。こちらは意味がわかりにくいことと、特に必要がないということで削除いたしております。

9 ページを御覧ください。1 行目はラットでの BPA の体内動態は投与経路及び雌雄で異なるとされているという記述をしているのですが、実際に異なる内容について BPA100 mg/kg 体重を投与したとき、雄については経口投与で投与後 5 分、皮下投与後 15 分、腹腔内投与後 30 分、雌については経口投与及び皮下投与後 15 分、腹腔内後 45 分、血中濃度は最高となるという記述を追加しております。

20 行目から削除している部分がございますが、これは代謝のところでも特にここに記載するほどの重要なデータではないということで、削除しております。

11 ページを御覧ください。「2. 低用量影響と高用量影響」でございます。言い回しと書きぶり等を一部修正しております。

資料 1 の評価書の変更点については、以上でございます。

○山添座長 ありがとうございます。この資料 1 の評価書の一部の記載について、内容そのものではなくて記述ですね。わかりやすさを含めて、少し修正を加えたということがございますが、先生方の方から御意見はございますでしょうか。

今回の場合、11 ページのところでも低用量影響と高用量影響のところでも、低用量影響をどういうふうに見るのかということで記載されているところをはっきりわかるような形で書かれているという点かと思えます。特に 12 行目に「それらが悪影響かどうかを問わず、低用量影響として記載されている」に書き直したところかと思っております。

32 行目辺りから、U 字あるいは逆 U 字現象があって、用量相関性の問題でどういうことが現在一般的に考えられているか。ビスフェノール A だけではなくて、毒性という評価の上でどういう考え方が現在、安全性の評価で使われているかを説明している文章を少しわかりやすくしているということかと思えます。

この辺の記載についてはよろしいですか。先生方から特に御意見がなければ、修正を認めていただきたいと思います。ありがとうございます。

そういたしますと、この中身以降で大きな変更点はありますか。以降は誤字とか記載の正確さだけです。

○右京評価専門官 はい。

○山添座長 先生、どうぞ。

○長尾専門委員 私の方から提出した修正等は反映されているので、それは結構ですが、23 ページの 1～8 行目の試験は、今まで気づかなかったのですが、よく読んでみると、これは内容が E2 を投与したそのときの結果だということ。ですから、BPA に対する感受性が高いとか低いとかいうマウスを使って、E2 を投与したということなので、BPA の成績がどうだこうだということは書いてはいないということ。それから、ここは発達神経毒性試験なのですが、内容的にもそういうことは触れていないので、それを決めていただければと思います。

○山添座長 繰り返しますが、発達神経毒性の 22 ページから続いている項で、23 ページ

にオスモチックなポンプをマウスの皮下に入れて、経時的に E2 に対する反応性の系統差があるかどうかを調べた報告がありますということです。先ほども評価をするのに難しい点として、逆 U 字現象があるという記載のことを述べましたけれども、そのことに関するもので、直接的には今、先生がおっしゃったように、BPA に関する記載は全くないですね。基本的にはここは削除しても問題はないと思いますが、先生方はいかがでしょう。この段階で前に逆 U 字現象があったので、記載がここに関わっているのかもしれませんが、このところを削除するというところにさせていただきたいと思います。どうもありがとうございます。

後半のところ「4. ヒトにおける影響」がありまして、そのところでも若干語句の修正等があります。

それでは、先生方はこの会議中にさっと見ていただいて、何か見つかったところがあれば、そのときに先生の方から指摘をいただくということで、先に進めさせていただきたいと思います。

この評価書（案）としては、31 ページから「V. 食品健康影響評価」という項目があります。今回のところでは、それが資料 2 ないし 3 ということで独立した記載になっております。資料 2 について説明いただけますか。

○右京評価専門官 それでは、資料 2 「V. 食品健康影響評価（案）」を御覧ください。こちらの食品健康影響評価は前回のワーキング以降、先生方に御検討いただいて、いただいた意見を基にまとめております。

まず構成といたしまして、15 行目「1. 評価に際しての基本的な考え方」。

「2. 安全性に係る知見のまとめ」ということで、高用量と低用量についてまとめております。

「3. 実験動物における影響評価のまとめ」ということで、これもまた高用量と低用量についてまとめております。

「4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性」、「5. 結論」、「6. 今後の課題」というような構成になっております。

2 ページ目を御覧ください。8 行目「1. 評価に際しての基本的な考え方」のところ、9 行目から「BPA がヒトに対して生殖発生や発達に悪影響を及ぼした」というところから前書きのような形で記述をしております、その後日本や欧米諸国における現在の TDI というもの、また、その根拠としている NOAEL について記述しております。

25～30 行目にかけて、近年、低用量での影響があるという報告がされていることを書いておりまして、30～38 行目にかけて、当ワーキングでは低用量で影響があると報告されている報告について、TDI の設定の根拠となる NOAEL もしくは LOAEL を導くためのデータとして用いるかどうかについて「BPA に関する選択した論文を評価する際の留意点」に基づいて検討を行った。ただし、上記の留意点については、本評価書においては報告の信頼性

を検討する際の目安とはしたが、評価書に引用しないための除外基準とはしていない。これらの項目については国内外のリスク評価機関において行われている化学物質のリスク評価においても除外基準としても通常採用されていないからである。

40行目の(1)から3ページの38行目の(11)までの11項目において、この除外基準としなかったという理由を整理しております。

4ページ目を御覧ください。1行目「化学物質のリスク評価を行う際には」から、このリスク評価を行う際のNOAELもしくはLOAELを導くときの影響指標と判断するときの考え方というようなものをまとめております。

5ページの3行目の「2. 安全性に係る知見のまとめ」は、7ページの30行目までにかけてでございます。これは前回までの案では、安全性にかかる知見の概要のところと重複したそれぞれの知見について記述をしていて、今回、食品健康影響評価の中でのまとめとしては、重複部分については削除しております。食品健康影響評価に用いた知見の結果だけを書くというふうに整理しております。

7ページを御覧ください。32行目で「3. 実験動物における影響評価のまとめ」としてありまして、8ページの3行目「(2) 低用量」からでありますけれども、赤線で削除している部分はかなりありますけれども、こちらに際しては「1. 評価に際しての基本的な考え方」と重複しているような内容を削除して、もっと簡単にまとめております。

4行目から「実験動物において低用量のBPAの投与によって、試験環境、試験結果の解釈等、さまざまな要因をさらに検証する必要があるものの、生殖発生、発達、神経発達に関して、様々な影響が観察された」。

10行目から「ヒトは、BPAを通常、経口で体内に取り込むことから、リスク評価に際しては、経口投与による動物実験データが最も有用である。いくつかの試験は皮下投与経路など非経口投与による試験であり、低用量BPAの曝露による毒性発現のメカニズムの検討には有用であるが、NOAELの設定には不適切な試験研究もあった」。

15行目「しかしながら」から9ページの7行目に飛びますけれども「今回検討した報告の中には、代表的なリスク評価でNOAELとして採用されている5 mg/kg体重/日よりも低い用量のBPAの妊娠期曝露により、出生児に様々な影響指標が観察されたとの報告が少なからずあった」としております。

15行目の後半「以上の結果は、BPA曝露による生体影響は、動物種、系統、曝露飼育条件及び解析方法など、様々な試験条件によっては、追試によって再現しにくいこと、また、これまで報告されている前立腺肥大や乳管の影響などが実験条件により変動しやすい軽微な影響であることを示している」。

22行目から「他方、これまでリスク評価のTDI設定では、十分には取り上げられてこなかった影響指標である、児の行動、高次脳機能に関する影響とそれに関連する脳における組織構造や遺伝子発現における変化は、単一もしくは2用量レベルではあるが、複数の研

研究室から報告されていることから、これらの影響が生じているとみなすことが妥当と考えられた。さらに、低用量 BPA 曝露によって性ホルモンや核内受容体の遺伝子発現レベルや性腺関連ホルモン濃度などの生理的変動が観察されていることは、上述の兆候と症状が発現することとは矛盾しない現象とみなすことができる。これらの試験結果も、用量反応関係について詳細な検討が必要である。また、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はない場合や同腹児又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多い。また、陽性対照は、必ずしも要求するものではないが、陽性対照群がない場合や、陽性反応が得られない実験では、科学的に妥当な判断が弱まる。

これまでの報告を総合的に判断すると、様々な実験上の問題はあつるものの、実験動物への妊娠期 BPA 曝露によって児動物の生育過程において、生殖器官、中枢神経系、免疫系を介した広範な影響が生じる可能性があると思なすことが妥当と考えられる。上記の影響をもたらす BPA の用量は、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されている 5 mg/kg 体重/日よりは低い用量となると予想される」。

10 ページに行きまして「現時点の知見からは、NOAEL/LOAEL を設定するためには、用量反応関係やデータの試験根拠は十分ではない」というように、実験動物における低用量の影響についてまとめております。

5 行目「4. 実験動物における知見のヒトへの外挿性」ですが、23 行目「(2) ヒトへの外挿性」のところで、30 行目から「実験動物における有害影響が BPA の曝露によるものであることを示す証拠は限られている。さらに、ヒトとげっ歯類では BPA の体内動態が異なるという知見も報告されており、経口投与におけるげっ歯類のヒトよりも数倍程度長いとされる血中半減期は、腸肝循環の多寡が関与していると推定されている。この違いは経口曝露による生体利用率や血中濃度、標的組織の感受性の違いとして反映され BPA による毒性発現のヒトへの定量的外挿に関する評価に大きな影響を与えらると思なされる。しかし、現状の知見では、それらの知見を外挿性の判断根拠とすることには限界がある」というふうに記述しております。

39 行目「5. 結論」であります。「ヒトが BPA に曝露されて生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、実験動物における BPA の低用量曝露による影響については、生殖発生、発達、神経発達、免疫系に及ぼす影響を示唆する知見が多数報告されている。これらは、生体における適応の範囲に属する影響から、毒性影響と思なすべき影響まで広範にわたっている。しかし、用量反応関係についての知見が不十分であること及び試験結果の再現性が十分に担保できないことに留意する必要がある。

現時点における知見を鑑みると、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されている 5 mg/kg 体重/日より低い用量の BPA 曝露によって、実験動物を用いた試験系で軽微な影響が現れる可能性に注視する必要がある」とまとめております。

12行目「6. 今後の課題」。

18行目からですけれども「低用量のBPAによる、生殖器官、中枢神経系、免疫系への影響について、影響が観察されるとの報告と、それと同様の実験条件において影響が観察されないとの報告がある」。

これらの報告には、適応範囲内の生理反応とみなす報告や毒性影響とみなすことが妥当な影響に関して、様々な報告がされている。用量反応関係を導くことが困難な報告や実験再現性の問題などから、31行目からですけれども、「BPAの低用量曝露による影響については、低用量の影響を正確に確認できるように試験環境、試験動物、観察指標等を適切かつ厳密に制御した試験系を確立する必要がある。今後、その試験系によって実施された知見を集積するとともに、低用量影響の機序的な考察を可能とするために、得られた知見を根拠付ける多面的なアプローチによる知見も集積した上で、必要に応じて再検討を行う必要があるものと考えられた」。

37行目「一方、ヒトのBPA曝露量及び曝露経路について、曝露経路としては食品由来が多いと推定されている。BPAの一日曝露量が最も高い年齢階級の1～6歳児の曝露は、数 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日との推定があり、また、小学生を対象とした追跡調査により、尿中BPA濃度が経時的に経過しており、研究期間において、BPA曝露量が低下していることを示唆するデータがある。これらの知見から、現在のヒトへのBPA曝露量は現在の耐容一日摂取量よりかなり低くなっていることが推定されるが、リスク評価に用いる曝露量に関するデータは限られている。動物とヒトでの代謝の違いが指摘されていることから、今後のヒトでの最終的なリスク評価のためには、動物実験のみならず、ヒトで感受性が高いと考えられる妊娠中の女性や乳幼児を対象に、継続的に曝露量に関するデータを蓄積するとともに前向きコホート研究など疫学的に妥当な研究デザインでBPAの生殖次世代影響について胎児期曝露のリスク評価の知見を集積することが重要である」とまとめております。

資料についての説明は、以上になります。

○山添座長 ありがとうございます。資料2の内容について説明をいただきました。ここで冒頭にありました評価の基準というのが2ページの33行目「BPAに関する選択した論文を評価する際の留意点(表2)」というのは、先ほどの資料1の32ページに記載があります。

このように中身につきまして、特に8～9ページの低用量影響につきましては、前段のところでも遠山先生を中心にまとめていただきました。個別データについて、不完全であるけれども、どういうことを考慮して入れましたということで、項目別にまとめていただいています。そのことと重複するところは省いたということですが、いかがでしょうか。青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 よくこれだけ複雑な議論をまとめていただけたと思います。まず事務局に感謝いたします。その上で2点ほど確認したいのですが、基本線はこれでよろしいと

思います。

まず資料2の4ページの35行目「低用量においてU字もしくは」を少しだけ直していただいたのですが、この文章を読みますと「さらに、BPAが低用量においてU字もしくは逆U字現象のような非単調な用量反応関係を示す可能性については、in vitroの用量反応関係において生じると報告されているが、in vivoにおける毒性影響の指標との関係では、未だ十分な知見が集積されていないことから」とあります。

先ほど合意した内容で行きますと、in vivoのデータでしばしば低用量で逆U字になっているという紹介がある一方で、私が見た限りではin vitroの実験データで逆U字になっているという例の紹介がないものですから、ここで突然、in vitroでは非単調になるよということの論拠が理解しにくいところがあります。これは私が不勉強で知らないだけかもしれませんが、もしin vitroのデータでそのような例がたくさんあるのであれば、もしかすると前に補うか、あるいはここで初めて出てくるのであれば、ここでそういうデータかを入れていただいた方がいいというのが1点です。これは確認ですので、論旨が気に入らないということではございません。

2点目にもう少し小さい意味の確認になるかもしれませんが、9ページの30行目から追加いただいた部分で「また、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」という記載ですが、同腹児による試験結果という意味が私は理解できませんで、これはもしかすると例えば腹の平均値を標本単位としたという意味かなと思ひまして、ここは生殖毒性の専門家が通常使っているような表現にした方がいいかと思ひます。もし意味が全然違うのであれば、別途議論をさせていただけたらと思ひます。

○山添座長 後半の部分ですが、青山先生は実際にはどういうふうに直した方が正確なのでしょう。

○青山専門参考人 恐らくこういうことを言っておられるだろうと思ひるのは、まず概念で行きますと、ラットとかマウスはいっぺんに10匹とか15匹の子を生みますね。その際、それぞれの子のデータを1標本単位とするのではなくて、同腹児の平均値、代表値あるいは中央値とか、その代表値の取り方はいろいろあるとはいえ、通常は腹の平均値を標本単位とすることが多いので、一般的にはそういうふうに表現すると思ひます。そういう意味のことを多分おっしゃっているのですね。

極端な話が、母親は3匹しかいなくても、生まれた子ども一匹一匹を標本単位にすると、母親が10匹ずつ子どもを生めばnが30になって統計的検出感度が高いように見えるのですけれども、本来の評価はnを3でやらなければいけませんよと。そういう問題について、その場合は3でやっているデータもあれば、そこを生まれてくる子ども、あるいは胎児を標本単位にしてnを30にして、すごく検出感度がいいのだというオーバーエスティメートになっている場合も両方あるよという意味ですね。同腹児の平均値を標本単位とした解析結果くらいがいいと思ひます。

○山添座長 そうしましたら、これは表現上だけの問題だと思いますので、青山先生と相談していただいて、事務局の方で文章の修正をお願いできますか。それでほかの先生方も御異論はありますか。ないと思いますので、そのようをお願いいたします。

前の方に戻りまして、4ページのU字もしくは逆U字現象で、in vitro及びin vivoの件ですが、先生方から御意見はありますか。私としては、基本的にはin vivoのデータを重視するという姿勢でこのワーキングでは来たと思いますので、36行目については「反応関係を示す可能性が報告されているが、in vivoにおける毒性影響の指標との関係では、未だ十分な知見が蓄積されていない」と、in vitroの項目を削ってしまっても文章は成り立って、むしろその方がすっきりするのではないかと思います。それでよろしいですか。そういうふうに修正していただけますか。

そのほかに先生方の方で御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○納屋専門委員 2点確認をしたいところがありました。まず1つは、10～11ページにかけての結論のところです。11ページの1～2行目に「生殖発生、発達、神経発達、免疫系に及ぼす影響」と書いてあるのですが、発達、神経発達と分けて書いてありますので、ここが何となく奇妙に感じておりまして、もうちょっとうまい言い方ができるのであれば、工夫が必要かと思いました。1点目です。

2点目ですが、12ページの9行の一番後ろの「データを蓄積」という表現をしてございます。これは蓄積と聞きますと、自動的にデータが集まってきて、蓄積されていくというニュアンスを受けてしまいました。そうではなくて、我々は積極的にデータを得るという意味で言うのであれば、収集とかほかの言葉の方がいいのではないかと思いますので、以上の2点を指摘させていただきます。

○山添座長 ありがとうございます。1点目の11ページの1～2行目ですが、確かに「生殖毒性、発達、神経発達」となっています。これは神経発達ではなくて神経系でいいと思います。遠山先生、いかがですか。

○遠山専門委員 恐らくそれは資料1の20ページに項目として「b. 発達毒性」が入っているので、それを受けて、ここに発達という言葉が独立して入っていると思います。もともとは国外のリスク評価機関が発達毒性という項目立てをしてやっているのですが、今回この食品安全委員会もそれに協調していると思うのですが、本来であれば、ここは発達毒性をあまり独立させない方がいいと思います。したがって、今の結論部分は、特に発達は取ってしまった方がわかりやすいかなという気がいたします。

○山添座長 では、こここのところは、発達を除くということにしたいと思います。

12ページの9行目の一番後、蓄積は異論ないと思いますので、収集ということにさせていただきます。納屋先生、どうもありがとうございました。

○遠山専門委員 ですから、11ページは神経発達ではなくて、発達神経に変更するということですね。

○山添座長 そこはきちんとしておいた方がいいですね。

○遠山専門委員 毒性が付くと発達神経毒性ということになりますが、ここはどうしますか。そこは文言上の問題なのでお任せしますが。

○山添座長 青山先生、何か意見はありますか。

○青山専門参考人 私はこう書くのであれば、神経発達でいいような気がします。

○山添座長 発達を取って、神経発達を残すということですね。堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 産婦人科医の立場から一つ付け加えさせていただければと思いますのは、12 ページの 9 行目「妊娠中の女性や乳幼児を対象に」という文言がありますけれども、胎児も汚染されているというのは、臍帯血とか羊水が非常に容易に得やすい資料でもありませんし、女性や胎児、乳幼児を対象に見ていただくとありがたいと思います。

○山添座長 挿入するということですね。これは 12 ページの 9 行目「妊娠中の女性や胎児、乳幼児を対象に」という文章にさせていただきますか。ありがとうございます。

そのほかに先生方の方で、資料 2 の案の記述について、青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 すごくしょうもないことです。9 ページの 7～8 行にかけての表現で、読みますと「今回検討した報告の中には、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されている NOAEL 5 mg/kg 体重/日」と 2 回出てくるのですが、2 つ目の NOAEL は取ってしまった方が読みやすいと思います。

○山添座長 ありがとうございます。長尾先生、どうぞ。

○長尾専門委員 6 ページの 30 行目。これも私の勉強不足で誤解しているのかもしれませんが「卵母細胞を摘出した試験では」ということは、これは恐らく卵母細胞を観察した結果、減数分裂の阻害が認められたということだと思います。こういう表現にしてみると、卵巣摘出とか、そういう試験があるわけだから、読む側にとっては混同されるかなと思います。

○山添座長 今お話をいただいているのは、6 ページの 29～31 行目までのところですね。どういうふうに直すか具体的に御指摘いただけますか。

○青山専門参考人 私の理解でよろしければ、経口投与し、卵母細胞を観察した結果、減数分裂の阻害が認められたという内容だったと思います。

○山添座長 その方がすっきりしますね。

○納屋専門委員 長尾先生に教えていただきたいのですが、in vivo の観察で卵巣を取ってきて、卵母細胞の減数分裂の阻害が直接確認できるのでしょうか。私のいい加減な記憶で、本当は原著に戻らないといけないと思いますが、この原稿は私が書いたのですが、雌に投与して、後は卵巣を本当に摘出してきて、そこで実験操作をやって観察したということがここに書いてあったような気がします。それでこういうふうにしたようないい加減な記憶です。

私もいい加減だし、長尾先生もこうではないかなというふうに今、推測でおっしゃって

いるので、お互いにいい加減なことを言い合っているかもしれませんが、もし *in vivo* で普通に投与して、卵巣を見るだけで減数分裂が観察できるというのであれば、今おっしゃったような御提案のとおり、卵母細胞を観察というふうには書き換えることに異存はありません。

○長尾専門委員 減数分裂の阻害を確認はできるのですけれども、実際に参考文献がそのような内容なのかどうかは私も自信がありませんので、元に戻って確認をした方がいいと思います。

○納屋専門委員 確認していただけますね。

○山添座長 青山先生、御意見をどうぞ。

○青山専門参考人 私はこれについては得意な分野なので大体わかるのですが、通常は過排卵処理して卵管から卵を回収しており、多分ハントのものも同じことをやっていると思いますので、卵巣を取るわけではありません。つまり、幼若マウスで、ちょうど性成熟後の一回目の排卵のころは過排卵処理がすごくよく効くものですから、それらのマウスに PM S と hCG を投与すると、1匹の雌が 30 くらい排卵します。それを取ってきて減数分裂ステージを見るという実験だったと記憶しています。

○山添座長 ということは、この記述のままでよろしいということですか。

○青山専門参考人 卵母細胞を採取くらいの方がいいのではないのでしょうか。摘出だと外科的に卵巣から取ってきたみたいなのですが、卵管から回収しているはずですよ(注:WG 後、青山参考人から、「原著を確認したところ、過排卵処理は施されておらず、卵母細胞が直接採取されていることを確認した」との修正があった)。

○山添座長 堤先生、どうぞ。

○堤専門参考人 排卵された卵子の場合は卵母細胞と言わないと思います。卵母細胞と言うのであれば、卵巣を摘出して卵母細胞を観察するはずなのですから、恐らくこの過排卵された卵子細胞を見て減数分裂を評価したのではないかと思います。

○青山専門参考人 もう一回よく読みましょう。

○山添座長 確かに卵母細胞はその前のことを言っているので成熟する前で、そのころの記述を確認いただいて、ここは後で確認の上、修正するというにさせていただきますと思います。

○長尾専門委員 もう一つよろしいですか。12 ページの 3 行目に「研究期間において」という表現があります。これは学年が進むにつれてという内容だったと思います。ただ、それが研究期間においてという表現にここではなってしまうと、これだけ読んでも何のことかよくわからないので、表現は変えた方がいいと思います。今はいい言葉が出てこないのですけれども、これだけではわからない。

○山添座長 基本的には、初期の指標化等の問題があつて変わったということで、これは観察期間の経過的に学年で減ってきているということですね。私も気になったのは、経時

的に低下というのは確かに経時的ですけれども、これは年単位ですね。尿中の BPA 濃度は経年的な低下を示しておりと、実際に低下をしているわけですね。経年的低下を示すデータがあるとしてしまえば、1 行短くなってしまいかもしれませんが、それだけで書かなくて済んでしまうかと思えます。右京さん、後で相談しましょう。

1 点、この表 2 に付いている表 11 という遠山先生におまとめいただいた結構大変な表があります。この表ですが、どういうふうに取り扱ったらいいのか。この表を我々がまとめるものの中に入れていいのかどうかですね。たしか先生が前におっしゃったのは、後で論文にもしたいと思っているとおっしゃっていただいていたのですが、その辺の取扱いはどうすればよろしいでしょうか。

○遠山専門委員 論文にする云々の話はさて置いて、私らがまとめたときに厳格に読んでいくと、文字の使い方、あるいは表現の仕方をもう少し見直した方がいいのではないかとと思われるところが何か所かあるということなので、食品安全委員会の公式文書として出してしまうとおかしいのではないかと言われたときに、委員の先生方全員の責任になりますので、御迷惑がかかるかなど。場合によっては公式文書の方には入れないという選択もあるのではないかと考えています。どちらでも私は構いません。

ただ、一番右側に書いてあるグラフをつくること自体がとりまとめの目的だったのですが、これを御覧いただくと、先ほどの結論などで書かれているように、従来からの低用量 NOAEL 5 mg/kg 体重/日という数値よりも低い値で神経発達、あるいは生殖発生でそれなりの影響が出ているという報告がたくさんあるというのが一見してわかるので、そういう意味では参考になるかと思っています。

○山添座長 これは全員に配付していませんか。

○右京評価専門官 事務局から補足です。こちらの表 11 については、遠山先生の方から、まだ完全に中身が完成していないということでしたので、本日は机上配付として出させていただきます。傍聴者の方にはお配りしていませんので、そこのところだけ御了承いただければと思います。

○山添座長 ありがとうございます。そうしますと、今の遠山先生の御意見もありまして、まだ最終的にきちんと固まっていない。我々が判断をするための参考資料ということで提供いただいたものと解釈をしまして、これについては最終的なものには載せないということにさせていただきたいと思えます。

この食品健康影響評価については、もう一つの案として、納屋先生が御尽力いただきまして、おまとめいただいたものがございます。それが資料 3 になります。この資料 3 については、どこが問題点になるのかということですが、それが赤字で記載されたところになると思いますが、納屋先生の方から御説明をいただけますでしょうか。

○納屋専門委員 山添先生、どうもありがとうございます。それでは、私の提案したところと、その趣旨を御説明いたします。資料 3 の 6 ページの 21～31 行にかけて、私の見解を

案として記載させていただいております。

まず項を立てて、「(2-2) 厚生労働科学研究報告(菅野報告)」という題を付けました。読み上げます。「本ワーキンググループ設置の発端となった厚生労働科学研究報告(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)について評価を実施した。この報告は論文として公表されていないが、菅野らは、Cr1:CD(SD)BRラットにBPA(0、0.5、5、50 μ g/kg体重/日)を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌の児において、0.5 μ g/kg体重/日投与群で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した。しかしながら、表10『BPAの文献を選択する際の留意点』に基づき評価を実施した結果、技術的問題や、試験環境の制御等が不十分なため、『BPAの低用量曝露により晩発性の性周期異常がある』との結論を導くことは困難と判断した。したがって、この評価書では、菅野らの報告は評価に用いなかった」ということを追加させていただいております。

実はこれはこれまでの審議の過程で、2月に行われた審議の際には、これの原稿というものがこのような形で準備をされておりましたが、その後の審議の経過でどこかに散失してしまいました。この内容そのものは厚生労働省に結果として御連絡いただいているということですが、このワーキンググループが結成されるに至った大きな要因の一つでありますので、ここの中にどういう評価をしたのかをきちんと記録として残しておくことが私たちの責任だろうと考えて、このように提案をさせていただいております。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。納屋先生の御意見は、そもそも今回のBPAの評価の必要性が生じた原因の一つなので、別項目立てできちんと書いておくべきであるということだと思います。そういう御意見をいただいております。

この点については、先生方の中で完全に取扱いというのは、正直に言って一致していないところがございます。例えば今日御欠席の広瀬先生のコメント等は、事務局の方にありますか。私もメールを見ているのですが、これはコメントとして来ているのですか。

○右京評価専門官 すみません、今ちょっと手元にないのですが、全員の先生方にメールがいていると思います。

○山添座長 要は、広瀬先生はここに項目立てをして、わざわざ記載する必要はないと。資料1の20ページの40行目「論文としては公表されていないが、菅野らは、厚生労働科学研究事業においてCr1:CD(SD)BRラットにBPA(0、0.5、5、50 μ g/kg体重/日)を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌の児において、0.5 μ g/kg体重/日投与群以上で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した」という記載がここに一応記載としてはあります。

ただ、納屋先生の御意見はそうではなくて、きちんとしたきっかけに対する回答をきちんと別項目に立てた方がよいというのが納屋先生の御意見。広瀬先生はこういう書き方があるので要らないという御意見になっています。

実際のところ、我々としては、このデータそのものは非常に実験デザインと再現性等があるかというところに問題点があるということで、現実には採用はできないという判断をして、記述には先ほど言ったような記載にとどめているという経緯がございます。この点について先生方の方で、記載についてどういうことが望ましいかという御意見がありましたら、先生方の方から。青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 なるべく穏やかに記載するという点については、私もその方がいいかというところはあります。勿論、納屋先生の御提案も一つのアイデアだと思います。もう一つ、今のままで読むと、評価を依頼されたにもかかわらず、ここでそういう報告が厚生労働費でなされたと書いてあるだけで、それを我々がどう取り扱ったか、あるいは評価をしてくださいという依頼を受けてその評価をした結果、どのように答をお返ししたかということがこのままだと全くわからないので、ここにやわらかくいくのであれば、追記して、これで返事は厚生労働省に返したとともに、ここでは採用しなかったということをさらっと書いておくという線もあるかと思えます。

いずれにせよ、ただこういう報告があったとだけ書くと、それが科学的事実であると我々は肯定したと読めてしまうので、それは避けた方がいいかと思えます。

○山添座長 そのほかに、どなたか御意見はございますか。遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 今の青山先生の後段の部分で、資料1の20ページの40行から21ページのところだけだと、プラスマイナスの評価は全く我々がしていないということで、むしろこれをそのまま事実として認めているというふうにも読めるので、何も書かないというのはまずいだろうとは思えます。

納屋先生のような書き方で、項目立てをあえてするというのは、全体の流れを讀んでいったときに、ここだけ突然飛び出してしまうので、違和感が正直あります。

もう一つの問題は、この話とは別で、前に出た議論と関係するのですが、前々から思っていたのですけれども、生殖発生毒性と発達毒性の項目を2つに分けるのは、同じような内容がダブって入っているのも、もし今からでも可能ならば、これは項目を1つにしてしまうことはできないかなと。その上で、納屋先生のものが生殖発生の項目の一番後に項目が入っていて、菅野らの報告が発達毒性の方の一番後の段落に入っているのも、少なくとも同じ場所に書けばいいのではないかと思います。

納屋先生の書きぶりは、もう少し簡略して書いてもいいかと思っています。もし何か案を言った方がいいということだったら、特に思い付いたところで申し上げますが、とりあえず全体としては、そういうことです。

○山添座長 ありがとうございます。皆さんの御意見を伺っていますと、確かに資料1の20ページの記載では、我々がどう判断したのかという記載がない。それについては、きちんとして不十分であったということをきちんと明確に書くためには、どこかにそのことを明記しておいた方がいいというのは、皆さんの共通した御意見かと思えます。

その際に資料3の納屋先生案のように、6ページの21行目に2-2として項目立てをして書いた方がいいのか。あるいは文章の中身は多少変わるかもわからないけれども、用いなかったということなりの問題を文章として、ここの項目に続けてそのまま入れてしまうというのがもう一つの案かと思います。

これは一つには考え方の違いということもありますが、今日欠席の広瀬先生はここでこういうのを書く必要はないとまで言っていて、両極端で幅がある話ですが、どこかでまとめなければいけないです。私としましては、納屋先生の御意見もわかりますが、項目立てをせずに、ここのところに結果については明確な文章を入れるということで、納屋先生に了承していただければ非常にありがたいですが、いかがでしょうか。

○納屋専門委員 座長にお任せいたします。

○山添座長 わかりました。実はどうしようかと思ったのですが、右京さん、昨日電話で話をした項目ですね。そこを読んでいただけませんか。

○右京評価専門官 昨日、山添座長の方からご意見をいただいております、読ませていただきます。

「菅野らは、厚生労働科学研究事業においてCr1:CD(SD)BRラットにBPA(0、0.5、5、50 μ g/kg体重/日)を妊娠期から授乳期にかけて投与し、雌の児において、0.5 μ g/kg体重/日投与群で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した(参照83)。しかしながら、用いた技術、試験環境の制御、報告書の記載が不十分なため、「BPAの低用量曝露により晩発性の性周期異常がある」との結論を導くことは困難であった。そこで、この評価書では、この報告は評価に用いなかった」という文章をいただいております。

○山添座長 納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員 結構でございます。どうもありがとうございます。

○山添座長 では、ほかの先生方もこういう案でよろしいですか。遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 どこに入れるかですが、今の話は「V. 食品健康影響評価」の6ページですね。「a. 生殖発生毒性」に今の案がもし入るとすると、先ほどの資料1の発達毒性の一番後に菅野案の説明が書いてあるので、整合性が悪いです。最後の食品健康影響評価のところだけに突然説明が入ってくるのも前との関係でよくないので、文章の整合性というか、そういう観点から少なくとも両方にある程度書いておかないとまずいかと思います。もしあれでしたら、最初の方には後ろの方に後述のようにという形で、第5章を引用するように第1章に書くとか。

○山添座長 今、遠山先生がおっしゃっているのは、資料1のところに報告があったというだけで、結果について書いていないので、この資料の取扱については後述を参照とか、そういう形にして、後でわかるような記述を1行入れるということだろうと思います。

今おっしゃっていたように、もう一つの考え方は、今、納屋先生の資料でいいますと6ページの21行目に入っていますが、発達毒性の後ろ側の7ページのところに入れるという

手も一つは考えられます。そこの全体としてのおしまいのところですね。今の御意見を聞いていると、むしろその方が収まりはいいのかもしれない。

御異論はないですか。なければ、(c)の前に移動してまとめるということにしていたらと思います。

○右京評価専門官 では、事務局の方で修正いたしまして、また先生方に連絡させていただきます。

○山添座長 そういたしますと、今日のメインの論点については、一応これで収まったかなと思いますが、先生方の方からほかにこの形について御意見はございますでしょうか。遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 資料2です。「代表的なリスク評価書で」という表現が赤字で4～5か所あるのですが、そこは場合によっては、削除するか何かした方がいいのではないかという意見です。

例えば資料2の9ページの7行目「今回検討した報告の中には、代表的なリスク評価書で」となってくると文章的にはおかしくて、それはない方がむしろすっきり読めると思います。「今回検討した報告の中には、NOAEL 5 mg/kg 体重/日よりも」としておいた方が文章としても読みやすいし、代表的なリスク評価書というとはほかのものが代表的ではないという話にもなってくるので、あえてそこまで言う必要もないと思います。4つくらいある国外のリスク評価書のうちの2か所ということで、どれとどれと言うのも面倒でしょうから、削除して大きな問題がなければ、それが一番単純かなと思います。

○山添座長 もう一つの考え方は、2ページに実際のNOAELを13～15行目にかけて書いているわけです。ですから、前述のリスク評価書でNOAELとして採用されているというのもまずいですか。

○遠山専門委員 前述のリスク評価書というのは、その前述が何かというのがまたわかりにくくなるというか。

○山添座長 青山先生、どうぞ。

○青山専門参考人 恐らくここで「代表的な」と入れたい理由の一つは、今、御指摘のあった2ページの13行目で、我が国ではNOAEL 50 mg/kg 体重/日となっているので、我が国のNOAELとは違うというところがあって、何か一言入れたいというお気持ちではないかと私は推測します。そこをうまく解消できれば、別の表現でもいいと考えてもいいかと思えます。

○右京評価専門官 こちらは事務局の方でこういう言い方にしたのですけれども、最初は現行のTDI設定の基になったという文章にしていたのですが、このTDIの設定が日本のものなのか、どこのTDIなのかが明確になっていないところがあったので、資料1の評価書の11ページのところで、低用量影響と高用量影響について定義をしているところの、38行目のところで代表的なリスク評価書でNOAELとして採用されている5 mg/kg 体重/日の

というので、そこから引っ張ってきて、言い回しを全部統一した形で直させていただきます。そういう趣旨でございます。

○山添座長 青山先生、そういう経緯で複雑ですけれども、こういう記載になったということですが、確かに代表的というのは、ここだけ読むとはっきりしないというのは、遠山先生のおっしゃるとおりですね。

○青山専門参考人 例えばさらっと行くのであれば、「代表的なリスク評価書で」というのを一般に NOAEL として採用されてきていると、前を「一般に」だけにしてしまうのはいかがですか。

○山添座長 この米国なり欧州で評価書が 5 mg/kg になったのは何年前くらいですか。たしか日本よりは新しかったですね。

○右京評価専門官 NTP だと 2008 年です。

○山添座長 比較的新しいですね。最近の海外政府機関で NOAEL として採用されているということで、どこの国だと言われると困るので、最近海外の政府機関で採用されている NOAEL という形にしてはまずいのですか。全部の項目に何か所かあるということなので、変えられるかどうかわかりませんが、そういうニュアンスで書いていただければ、どこかというのはわかると思います。実際に文章にも書いていると思うので。

○右京評価専門官 それでは、該当箇所を事務局の方で修正して、先生方に御確認していただきたいと思います。

○山添座長 では、そういうことにさせていただきますして、まとまりかかってきたわけですが、現時点で、具体的に数値を定めることができていないのが今回の最大の問題点になります。通常、食品安全委員会が行う食品健康影響評価には、最終的には耐容摂取量が必要だというのが基本的な原則になっているかと思います。しかしながら、現時点での知見をまとめてみましても、本ワーキンググループとしては耐容量を具体的な数値として出すのは非常に難しい。つまり特に低用量に分けたときに、そのものの再現性等のことを考えて、明確に数値を出すのは難しいということが皆さんの御意見であったと思います。

そうすると最終結論としての評価書は、現時点では難しいのは、もうワーキンググループで何度も議論してきたことになります。現時点では情報が不足しているので、中間のとりまとめとして、器具・容器包装専門調査会の方に報告するという形になるかと思います。そういうことでよろしいですか。

では、そういうことにさせていただきたいと思います。問題はこれでまとめて、以降、器具・容器包装専門調査会に報告して、もう一度この内容と現在の数値的なものの取扱いについても器具・容器包装専門調査会で議論をする。その形で、数値の取扱いは最終的にはそちらにお願いをするということでもよろしいですね。遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 委員の皆さんがそういう意見で大勢がそうであればいいのですが、先ほど申し上げたようにグラフを眺めると、現在の 5 mg/kg 体重/日よりは NOAEL は低い方に

あるとみなす方が、全体として見たときには妥当だろうとも思うので、将来的に諮問に対して食品安全委員会がどのように答申するかという辺りは、食品安全委員会の委員の先生方の御判断だと思いますが、できる限り現行の NOAEL よりは低い方向になるに伴って、当然、耐容摂取量も低くするべきだと考えます。できるだけ低い方向に持っていくべきであるという形での答申ができるのであれば、そういうふうにしていただけるとありがたいと思います。

ただ、とりあえず結論を出さないということは現行のままということになりますので、低い方向に持っていくという努力をするべきであるという文言を答申の方に入れることが可能であれば、入れていただく方がいいのではないかと思います。

○山添座長 その点については、今回の結論の後にわざわざ今後の課題を設けたというのがそれに相当するところで、通常はないところをここに設けたのは、あまりにも知見が正確な判断をするには再現性と実験デザイン等を含めて、問題点がある。ただ、懸念がされていることは、この中のメンバーは感じていらっしゃると思いますが、それは出せないということだと思います。

それを含めた上で、今後の課題を含めて調査会の方で判断をいただいて、どういう方針がいかをもう一度議論いただくという方向にこのワーキングとしてはまとめたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 どうもありがとうございました。今後、この数字が出ていない現在での形のとりまとめをどういう形で公表するのも一つ問題になってきます。そのやり方については事務局の方で少し御検討をいただくのが一番いいかと思います。勿論、器具・容器包装の方にも上げた段階で、それも含めてどう判断するのかにもよるかもしれませんが、それも含めて事務方の方で、どういう形で公表するかをまとめていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 当然のことながら、今後、新たな低用量の知見が得られましたら、それを再度、耐容摂取量を定められるかどうかを判断して、最終的な評価をとりまとめるという方向にしたいと考えています。

もし先生方にその点で御異論がなければ、今日の食品健康影響評価については、細かい修正は私座長の方に御一任いただきまして、メールで後で御確認をいただくことにさせていただきますと思いますが、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、議事(1)は終わらせていただいて、議事「(2)その他」になっていますが、何かございますでしょうか。

○右京評価専門官 これでワーキングとしての現時点でのとりまとめということでまとめ

ていただいたものを器具・容器包装専門調査会の方に報告させていただきたいと思います。器具・容器包装専門調査会の日程については、先生方と調整をいたしまして、改めて連絡させていただきます。

また、このビスフェノール A は今のところは仮で評価書（案）となっておりますけれども、最終的にどういう形になるかは事務局の方で検討させていただきますが、併せて、これを英語に翻訳をする作業をして、海外に向けても発信をしていきたいと考えておりますので、英訳の際には先生方にチェックの御協力をお願いすることになると思いますけれども、よろしくお願いいたします。

○山添座長 遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 英訳ですけれども、全部を訳すというのではなくて、エグゼクティブサマリーというか、メッセージが伝わればいいと思うので概要版というか、そういうものにされる方がいいのではないかと思います。

○右京評価専門官 確かにフルでというと、かなり時間もかかってしまいますのでサマリーみたいな形で、なるべく早く公表できるように作業の方を進めたいと思います。

○山添座長 確かにこの件については世界中で刻々変化をしていると思いますので、ある時点で最終的な我々の考え方をきちんとある程度反映できるような形に発信できれば、目的は達するかと思いますので、よろしくお願いいたします。

本当に長い間、このワーキングで精力的に御議論いただきまして、本当にありがとうございました。今回のワーキングはこれで閉会とさせていただきます。御苦勞様でした。