

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第20回会合議事録

1. 日時 平成24年8月29日（水） 13：28～15：11

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

能美座長、井口専門委員、田中専門委員、那須専門委員、広瀬専門委員、  
横井専門委員、吉田専門委員、吉永専門委員

(食品安全委員会委員)

熊谷委員長、佐藤委員、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、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）

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻より若干早いですけれども、皆様おそろいということですので、ただ今より第20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8名に出席いただいております。川本専門委員、中江専門委員は御都合により欠席です。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) 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、それから(2)としまして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。

○林課長補佐 それでは、お手元に配布しております資料の確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿。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)」。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「フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) 食品健康影響評価 (案)」。

以上でございます。不足等があればお知らせください。

○能美座長 資料の不足等はございませんでしょうか。

続きまして、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 (平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定)」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していただきます。

○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。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、議事の (1) 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いたします。

○林課長補佐 まず、本日の資料、資料を 3 点お配りしておりますけれども、この 3 点の、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) をごらんください。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きました指摘事項を反映したほか、評価書 (案) の最後の部分に各動物試験の概要や本専門調査会としての NOAEL、LOAEL を記載した表を添付いたしております。

また、那須専門委員から、ヒトでの DEHP の代謝や発がんの疫学研究について情報提供をいただきましたので、評価書案に知見を追加しております。追記した箇所につきましては、後ほど御説明いたします。

続きまして、資料 2 でございますけれども、資料 2 は、前回同じようなものを配布しておりますが、前回の配布資料を一部加筆修正したものです。もともとの摂取量の推定につきましては、第 16 回器具・容器包装専門調査会において御提案がございまして、その試算結果を示したものでございます。前回の調査会の資料では、精子への影響をエンドポイントとしたデータの試算結果も含んで示しておりましたが、吉永専門委員より、ヒト疫学でも比較的一貫した結果が得られているエンドポイントに絞ったほうがよいという御指摘がございましたので、本日の資料 2 につきましては、AGD と性ホルモンに絞った試算結果として再整理したものでございます。以上が資料 2 でございます。

続きまして、資料 3 でございますが、資料 3 は前回までの議論をもとに作成いたしました食品健康影響評価（案）でございます。

これらに基づきまして本日は御審議いただければと思います。

では、先ほどの資料 1 に戻っていただきまして、評価書（案）について追加、修正した主な知見の部分のみ簡単に御紹介をさせていただきます。

資料 1 の 12 ページから 13 ページをごらんください。

まず、13 ページのほうをごらんいただければと思いますけれども、資料 1 の 13 ページには、ヒトの DEHP 代謝に推定されるメカニズムの図を掲載してございます。前回はげっ歯類のメカニズムの図を示したものでございましたが、那須専門委員から、ヒトの DEHP 代謝に推定されるメカニズムについての論文があると御紹介をいただきましたので、げっ歯類のものからヒトのものへと差しかえてございます。

これに関連した修正の箇所といたしましては、前のページの 12 ページでございますけれども、12 ページの 1 行目の後半から、下線が引かれた箇所でございますが、「Silva ら（2006）は、げっ歯類や成人健常者で得られた知見を踏まえ、点滴等で DEHP に高暴露した未熟児の尿中代謝物の詳細な分析に基づき、ヒトにおける DEHP の代謝メカニズムを図 1 のように推定している。」という部分を追記してございます。

また、代謝の部分についてはこれ以外にも追加・修正している箇所がございます。15 ページをごらんください。6 行目からの段落でございますが、この部分につきましては、前回御紹介いたしました横井専門委員の修正コメントを反映したものでございます。読み上げますと、「Ito らがマウス、ラット、マーモセットの肝、小腸、腎、肺について、MEHP を基質とした UGT 活性を比較した結果、肝ミクロソームにのみ活性が見られ、マウスとラットは同程度で、マーモセットの約 2 倍の活性があった」というものです。

また、同じ 15 ページの下の方、29 行目から追記した部分がございます。この部分については、那須専門委員から御教示があった知見でございます。御紹介いたしますと、「DEHP の体内動態は、げっ歯類や特にヒトについて NTP-CHER のエキスパートパネルにより評価されている。一方、DEHP のヒトに対する影響や体内動態を解明するために、ヒト、マウス、ラット、マーモセットの差が検討されたが、ヒトとマーモセットの吸収や代謝は明らかに異なっていることが判明している。」というものを追加してございます。

また、16 ページの 30 行目からでございますけれども、この下線部の部分につきましても横井専門委員のコメントを反映している箇所でございますが、「なお、ラットでは尿中代謝物にグルクロン酸抱合体はみられないが、肝ミクロソームにおける MEHP を基質とした UGT 活性はマウスとラットで同程度であることが報告されている。」というのを追記してございます。

これ以外に大きく追加したところは、ヒトにおける影響についての知見でございます。評価書（案）の 68 ページをごらんください。68 ページの 16 行目から、Hardell らの知

見がございます。もともこの Hardell らの 1997 年の知見、68 ページの 16 行目から 22 行目までの知見については、この後ろの 69 ページの 2 行目から 8 行目におきまして言及されている知見でございましたが、この Hardell らの知見の続報といたしまして、Hardell ら (2004)、Westberg ら (2005) の知見を追加したほうがよいということで那須専門委員から知見を御提供いただきましたので、評価書(案)のほうにも追加させていただきます。

御紹介申し上げますと、16 行目でございますが、「1989～1992 年にがん登録された精巣癌症例 148 名と対照 315 名の症例対照研究では、各種プラスチックへの職業暴露歴を自己申告した人のうち、PVC 暴露群に精巣癌のリスク増加がみられ、著者らは精巣癌のリスク増加に PVC の可塑剤である DEHP 等のフタル酸エステル類の暴露が関連している可能性に触れている。続いて Hardell らは 1993～1997 年に症例対照研究を行い、PVC 暴露レベルは専門家による職業歴などの問診により 6 段階に評価」しています。27 行目からでございますが、「柔軟化のために主として DEHP を用いることが知られている軟質 PVC に着目し、上位 2、3 段階の暴露群を合わせて解析すると、いずれも有意なリスク増加ではないが、軟質 PVC 暴露群で硬質 PVC 暴露群の OR が高かった。著者らは、用量反応関係がないため、精巣癌と PVC 暴露の関連については明らかではないとしている。」という知見でございます。この知見を追加しております。

これ以外にも那須専門委員からは知見の御提供をいただいております、74 ページでございますけれども、33 行目から乳がんについての知見を追加しております。この乳がんの知見については、乳がんと尿中 DEHP 代謝物との関連を示した文献でございます、74 ページから 75 ページに記載があるのですけれども、74 ページの 39 行目あたりからごらんいただければと思いますけれども、フタル酸エステル類代謝物 9 種の尿中濃度が測定されているのですが、次、75 ページにまいりまして、「DEHP の主要な代謝物のうち、代謝物 V のみ乳がんのリスク増加に関連していた」というものでございます。ただ、6 行目でございますが、「一方、代謝物 VI の尿中濃度 ( $\mu\text{g/gCr}$ ) の幾何平均は症例群で 28.11 であり、対照群の 33.37 と比べ有意に低く、回帰分析によれば有意ではないがリスク減少と関連があった。」という知見でございました。この部分について追加をさせていただきます。

また、最後でございますが、76 ページにも追加した部分がございます、76 ページの 1 行目から 4 行目についての記述の部分です。こちらにつきましても那須専門委員より御教示をいただいた知見でございまして、AGD と精巣下降不全等との関連を示した知見でございます。読み上げますと、「AGD との間に、陰莖容積と正の相関及び精巣下降不全児の割合に有意な相関が見られている。」という知見でございます。

これ以外にも評価書(案)については修正箇所が何カ所かございますが、いずれも原著の内容をより正確に反映するという修正ですとか、それ以外はエディトリアルな修正を行っているというものでございます。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございます。

では、ただ今疫学研究について御紹介をいただきました那須先生から何かコメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○那須専門委員 最初、この評価書をつくるときに、私は DEHP とがんということで PubMed を検索したのです。そのときはちょっとひっかかってこなかったのですけれども、PVC ということで、がん PVC でひっかけましたら出てきました。ということで、やはり評価書には疫学研究というのは入れておいたほうが良いというふうに思いまして、連絡しました。

それから、乳がんの論文は、これはたしか 2010 年だったのですね。私が IARC でレビューを書いたときには 2009 年でしたので、その後出てきた論文で、これは DEHP でも出てきます。一応ざっと読んで、「Environmental Health Perspectives」に載っている論文ですし、入れたほうが良いだろうということで、入れさせていただきます。

それから、最後の AGD 等の記述ですけれども、前回、AGD がどのくらい DEHP の毒性をあらわす指標になるかということが議論になったと思いましたので、ちょうどこういう論文があったから、入れておいたほうが良いのではないかと思ひまして、入れさせていただきます。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ほかに何かほかの先生方から御意見等ございますでしょうか。よろしいですか。

(「はい」の声あり)

それでは、本日の議論を前へ進めさせていただければと思います。

本日は、前回からの続きで、摂取量への換算、それと関連して、ヒトでみられている生殖・発生への影響について審議していただき、その後、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。

前回、第 19 回の調査会では、大幅に追加された文献を含めて、ヒトにおける影響の知見を確認いたしました。また、これらの疫学的知見で得られた尿中濃度に現時点で用いられている換算式を適用して、動物実験でも影響が確認されているエンドポイントで、かつヒトにも影響が見られている生殖・発生に関する影響について、吉永専門委員の指示のもと、尿中濃度から DEHP の摂取量の試算を行いました。その結果は資料 2 にあるとおりでございますけれども、男児の AGD 短縮を指標とした場合には、2 枚目にありますように、2~6 または 3~10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と試算されております。また、動物実験から得られている最小の NOAEL は、Christiansen らの論文に基づき、3  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日となります。

資料 2 は、前回の配布資料と基本的に同じものですが、若干の加筆修正がありますので、それらを中心に事務局より資料 2 の説明を簡単をお願いいたします。

お願いします。

○今井評価専門官 では、事務局より説明さし上げます。

資料 2 をごらんください。

前回の資料につきまして、吉永先生から、取り上げる知見について、動物で影響が確認されており、かつヒト疫学でも比較的一貫した結果が得られているエンドポイント、これに着目して見直す余地があるのではと御教示をいただきました。したがって、精子に関する DNA 損傷、Hauser ら (2007) の文献にかえまして、性ホルモンの変化についてさらに確認しまして、AGD と性ホルモンの変化の 2 つに絞って見直しを行いました。したがって、性ホルモンの文献としましては、以前の文献に加えまして、Mendiola et al. 2011 を追加いたしました

では、変わった点について御説明さし上げます。

まず、資料 2 の 1 ページ目、縦長の文章でございますが、こちらにつきましては、2 の試算の方法、(2)、こちらにつきまして、米国人女性の体重を最新のデータに差しかえまして、74.7 kg を使うことといたしました。この結果、米国人女性の摂取量推定の結果が小数点以下 1 位の単位で変わってまいりまして、若干数字が変わっておりますが、大勢には影響がないような異同でございます。

では、次のページめくっていただきまして、換算に用いた F<sub>UE</sub> 一覧、こちらについても変わりはございません。

次に、横表をめくっていただきまして、3 の結果でございます。

こちらにつきまして、ここに掲載しております結果は前回と同じものでして、評価書(案)でいいますと、75 ページの 25 行目からの知見となります。改めて簡単に紹介させていただきますと、Huang らの台湾母子の 64 組につきまして、これは有意差がないのですが、MEHP について男児の母親の尿中濃度の中央値は 24.6 µg/L、それから摂取量を換算いたしますと 10.2~31.11 µg/kg 体重/日。

次に、2 行目、2 つ目の知見にいきまして、Swan らの米国母子 106 組につきましては、男児の AGD 短縮、精巣下降不全、それから陰茎幅減少と有意な関連がありまして、この AGD を 75%ile 値で区切りまして、その 75%ile よりも上位の男児群につきまして、尿中濃度の中央値をみますと、それが 6.2 µg/L となります。これを換算いたしますと、1.9~5.8 µg/kg 体重/日となります。

また、最後は Suzuki でございまして、日本母子 111 組の知見なのですが、有意な関連がありまして、尿中濃度が MEHP、75%ile 値で 8.03 µg/L、比重補正值、これにつきまして、摂取量に換算すると 3.33~10.14 µg/kg 体重/日となります。

では、次のページをお願いいたします。

成人男性の性ホルモンと尿中代謝物の関係でございます。こちらにつきましては、評価書(案)でいいますと 71 ページ目の 30 行目からの知見となります。

まず、1 番目の知見は Pan らの知見で、職業暴露になります。職業暴露につきまして、血清遊離テストステロンの低下が、暴露群が 8.4 に対して対照群が 9.77 ng/dL、MEHP

の尿中濃度としますと、暴露群が 565.7  $\mu\text{g}/\text{gCr}$ 、摂取量に換算しますと 250.2～761.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となります。

次が、2 番目が米国の不妊相談を受診した男性パートナー425 名の結果でございます、25～75%ile の上昇に対して、血中テストステロン、E2 濃度が減少という知見でございます。尿中濃度 75%ile 値は 20.7  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、それから DEHP 摂取量に換算しますと 6.90～21.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となります。

次はスウェーデン男性、18～21 歳の若い男性 234 名につきましては、これは有意差がみられておりません。特に、暴露が高いほうの群とされています足切り値、基準値としまして 15.30  $\mu\text{g}/\text{gCr}$  としておりますが、それを摂取量に換算しますと、6.77～20.59  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日となります。

では、もう一枚めくっていただきます。

次が、今回新しく追加しました Mendiola らの知見でございます。こちらにつきましては、尿中代謝物 MEHP、MEHHP（代謝物 IX）、MEOHP（代謝物 VI）、DEHP の代謝物 3つと有意な関連があるというものでございます。こちらにつきましては、MEHP 濃度の 25～75%ile の増加につきまして、FAI、これは脚注に説明しておりますが、遊離アンドロゲンインデックスと申しまして、総テストステロンを性ホルモン結合グロブリンで除した指標でございます。こちらにつきましては、8%減少しております。また、先ほど申し上げました性ホルモン結合グロブリン、インデックスの分母に当たるものなのですが、こちらは 10%増加となっております。また、残りの 2 つの代謝物、MEHHP、それから MEOHP につきましても、25～75%ile の増加に対して、遊離アンドロゲンインデックスが 5%程度減少しているというものでございます。

こちらにつきましては摂取量をみますと、MEHP につきましては、中央値が 3.2  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、換算しますと 1.07～3.24  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、95%ile でみますと、33.6  $\mu\text{g}/\text{L}$  から 11.19～34.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日ということになります。

以上が、比較的ヒトでも一貫した結果がみられているエンドポイントに注目した、集団の尿中代謝物からの DEHP 摂取量の換算結果でございます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

何か今の説明につきまして質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

尿中代謝物の濃度から暴露されている DEHP の量を推定する方法、それが記載されていて、そのときに、2 ページ目のところとしては、MEHP という主要な代謝物を使って換算する、その  $F_{\text{UE}}$  という値ですけれども、それが記載されています。いろんな研究者が 5 通り数値を出しているわけですけれども、比較的似たような  $F_{\text{UE}}$  の値を出しているということです。

その後、横長の資料といいますか論文の結果が出ておりますけれども、特徴としては、論文が非常に新しい。いずれも 2008 年、9 年、10 年、11 年というふうな最近出ている

論文だという点だと思います。

それと、あともう一つは、DEHP の摂取量、これは推定値になるわけですが、その値というのはかなり低い値、10 µg/kg 体重/日あるいはそれ以下という値になっているところが特徴なのではないかというふうに思います。

これはヒトの知見でありますので、こうしたヒトの知見をもとにして TDI の設定ということをしたという経験も、この食品安全委員会としてはあるわけですが、それがこの場合に DEHP の TDI を決めるに当たって妥当であるかということについて、これから少しずつ議論をしていきたいというふうに思うわけです。

一つとしては、このヒトの AGD 短縮という指標、それから血中テストステロン、それから E2 の低下、精子 DNA 損傷・変化、こうした指標の一種の毒性学的な意義と。特に AGD の短縮というものがヒトの健康においてどういうふうな影響を持っているのかということが一つのポイントではないかと思います。

それから、もう一つは、ここに出ております DEHP の摂取量の換算、これがどの程度妥当なものであるのか。動物実験とは異なりまして、ヒトの場合ですと、尿中の代謝物を調べて、それからこれぐらいの暴露があるだろうというふうに推定するわけですが、その推定というのがどれぐらい妥当なものであるのかどうか。

それから、3 つ目の問題としましては、複合影響と申しますか、こうしたフタル酸エステル類、ほかのものについてもヒトは暴露されている可能性があるわけで、こうしたものの影響をどういうふうに考えたらいいか。

以上、3 点について、毒性学的な意義と代謝物からの換算、それから複合影響、こうした点について今日はこれから少し皆さんで議論していただければというふうに思うところです。

まず最初に、毒性学的な意義、特に AGD の短縮というものが一体ヒトの健康あるいは健康影響と申しますか、毒性としてどういう意義を持っているかということについて議論をしていきたいというふうに思います。

AGD などの生殖・発生の影響のヒトにおける意義については、専門家の意見を聞いて判断したほうがいいのではないかという意見も前回いただいておりました。前回の調査会の後に井口専門委員から、専門家といたしまして国際医療福祉大学の岩本晃明教授が適任ではないかということで御紹介いただきました。岩本先生は大学病院のリプロダクションセンター副センター長として男性不妊部門を担当されていますが、以前から日本人の精子数等について、国際的な研究グループに入って研究を続けられているということです。また、アメリカにて、ヒトの AGD に関する報告をされている Swan 博士らとも、男性不妊外来を受診された方の AGD の調査を開始されていると伺っております。

本日、御都合により岩本先生は御出席いただけないということですが、事前にコメントをいただいておられますので、事務局からそのコメントを紹介していただき、その後にコメントに対する井口先生の御意見をお聞かせいただければというふうに思います。



それでは、事務局のほうから紹介をお願いします。

○今井評価専門官 それでは、岩本先生からいただきましたコメントを口頭で紹介させていただきます。

まず、本邦でのヒトの AGD に関するデータは、Suzuki らの論文が第一報と思われます。その後、北大病院泌尿器科、野々村教授らによるエコチル調査及び環境省化学推進事業による、妊娠中及び胎児期における内分泌かく乱化学物質が性分化及び性腺機能に及ぼす影響についての臨床研究の中で、AGD 測定も盛り込まれているというふうなことでございます。また、このコホート研究の結果を岩本先生は期待されているということでございます。

また、岩本先生らは、Swan らの Environmental Health Perspectives 2011 年 3 月 4 日の論文、あるいは米国の男性不妊センターの中でも、アクティブに診療、臨床研究に取り組んでいるベイラー大学、Lipshulz 博士グループが Skakkebeak 博士との共同で、男性不妊外来受診者を対象に AGD を測定いたしました Eisenberg らの 2012 年の報告に触発されまして、国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター男性不妊部門で、日本人の男性不妊患者受診者のデータを既に 200 例近く調査を行って、現在も調査を続けているということでございます。

この Eisenberg らの結果につきまして、①、AGD は、テストステロンと有意な負の相関を示した。②、左右精巣の総容積は、AGD と相関しなかった。③、テストステロン値 (T 値) を年齢調整すると、AGD が長くなるにつれ、T 値は有意に高くなった。④、テストステロン値が低い不妊患者は、テストステロン値が高い不妊患者よりも、AGD が有意に短くなったとの結果が出ておりまして、日本人のデータがどうであるのか、近い将来解析し、本論文の結果と比較して発表したいと思っているとのことでございます。

また、AGD の毒性学的意義につきましては、Hsieh らの論文、こちらにつきましては、先ほどの Eisenberg らと同じ研究グループでございますけれども、論文が出ておりまして、これらの調査によりましては、尿道下裂を有する男児あるいは停留精巣を有する男児は、正常男児より AGD が有意に短かったとの報告でございます。

また、Skakkebeak らによる Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS) 精巣形成不全症候群仮説では、内分泌かく乱化学物質の暴露程度に応じて、精子数の低下だけではなく、精巣腫瘍、尿道下裂、停留精巣の発生頻度が増加するのではないかと述べて、国際共同研究で検証中であります。

この説に従いますと、本 AGD の研究から尿道下裂、停留精巣男児は、母親の妊娠初期の内分泌かく乱物質による影響を受けた可能性が示唆されることとなります。さらに、出生時の AGD 測定値が成人での AGD を予測すると仮定すると、成人での造精機能障害は胎児期での起源を示唆するという、興味あるストーリーとなることとなります。

また、岩本先生たちと共同研究をされているというフィンランドのツルク大小児科の Toppari 博士の 2010 年のレビューでは、外的環境要因は、TDS、精巣形成不全症候群に

密接な影響をもたらしていると思われるが、いまだヒトにおける確証はほど遠いと述べているということです。

また、疫学的な知見なのですが、2011年のコペンハーゲン大、Jorgensen らの報告によりますと、フィンランド若年男性の疫学調査から、精子数の減少、精巣腫瘍の発症率の増加が報告されております。今までフィンランド男性の生殖機能は EU 諸国の中でも良好な評価があったものが、両者が同時に、そして急速に落ちてきたことは、その要因に外的環境要因が推察されると報告されております。

しかしながら、一方、Fisch らによる報告では、ニューヨーク州では尿道下裂の発生頻度の増加もなく、それ以前に精子数の減少も見られないと報告したことも合わせると、動物モデルで規定されている TDS 理論はヒトでは当てはまらないとの報告もあります。

このように、TDS 仮説について期待を持たれて調査がなされているところではあるのですが、まだ一致した調査結果というのは得られていない状況でございます。

以上をまとめますと、現在、AGD 変化もその一端とする TDS 仮説の検証が国際的に進められている状況。一方、TDS には外的環境要因が密接な関係をもたらしていると思われるものの、ヒトでの確証にはほど遠いとのレビューもある。現時点では、ヒトの AGD は生殖・発生への影響指標として未確立であるが、内分泌かく乱化学物質の影響、生殖機能の評価の上で重要なマーカーとなるものと思われる。今後、本邦でも、ある時期一点ではなく、経時的な調査を行って、男性生殖機能の低下の有無及び内分泌かく乱物質の関連を検討する必要がある、というふうにまとめておられます。

コメントについては以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。岩本先生からのコメントということですね。

今、幾つかの御自身の研究、それからほかの方の研究論文を含めて総括されているわけですが、井口先生、今の岩本先生のコメント、ほかも含めて結構ですが、いかがでしょうか。先生のほうから何か御意見、コメントを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 岩本先生にこの件をお願いしたときには、やっぱりヒトのことですからそんなに進んではないとのことでした。ただし、最近急速にヒトのデータとして出てきたという特徴があるということをおっしゃっています。

それから、私が前回御紹介したところがちょっと言い過ぎたところがあって、三段論法を使ってしまった経緯がありますので、そこだけ先に訂正してからコメントをしたいと思うのですが。岩本先生の先ほどのお話に出ていた Swan の論文、Swan がファーストオーサーではありませんけれども、彼女たちのグループが出した、これは成人男性ですが、AGD が短い人たちはテストステロン量が低いという報告が 2011 年にありました。それ以前に Swan たちは、フタル酸エステル暴露、母親のフタル酸エステル暴露とそれから生まれた男の子の AGD が短いということが相関しているということで、私はそれをつなげて話したような気がしていました。フタル酸エステルが多いとテストステロンが低いとか精子数が低いというような報告でしたというゴードン・カンファレンスの話をしました

が、これはちょっと話のはしり過ぎまして、ゴードン・カンファレンスでは、岩本先生が言われているように、AGD が短い成人男性の場合にはテストステロン量が低いとか精子数が少ないとかっていうことがありました。

だから、事実はそういうことで、フタル酸エステル暴露が多いと生まれたばかりの子供の AGD が短いということが言われていること、それから、成人男性を調べてみると、成人で AGD が小さい人は男性ホルモン量が少ないということがあるといことです。そこがどうつながるのかというところがフタル酸エステル暴露、イコール、AGD が短い、イコール、テストステロンが低いと、そういうふうなつながり方は今はしていませんが、そういった予想ができるというものです。そこは予想ですから。そういうことがあると。

それから、動物実験は私たちもいろいろ論文を読んできましたけれども、動物実験の場合には、胎児期のいろんな化学物質の暴露によって、男性ホルモンが低い場合には AGD が短くなるということは、多分これは毒性学的にも確証が出ていると思います。

それから、ヒトの AGD に関する文献はこの内閣府の事務局が調べていただいて、今 31 報出ているようです。その中では、AGD が短いことと停留精巣とか尿道下裂と相関があるとか、それから、これは成人男性の場合ですけれども、AGD が短い人は精子数が少ないとか、あるいは AGD が短いと男性ホルモンが少ないと、そういった論文が出てきていますので、これを今後どのように使っていくのかと。日本のデータとしてはまだ少ないでしょうから、こういうことがエコチル調査関連で研究されるといいというのは、岩本先生の言われているとおりでと思います。

簡単ですが、そんなコメントです。

○能美座長 ありがとうございます。

続きまして、吉永先生、今の岩本先生のコメントを含めて、全般的にでも結構ですので、コメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 今の岩本先生のコメントですか。

○能美座長 でも結構ですし、先生御自身のも含めてでも。いかがでしょうか。

○吉永専門委員 わかりました。

では、まず、岩本先生のコメントと、それから井口先生のそのコメントへのコメントに対してなのですが、井口先生がおっしゃったのは非常に重要なポイントで、成人で AGD と生殖器とか生殖機能との間に関連がみられているという事実と、それから、お母さんの暴露で AGD が短い子が生まれてきているという話というのは、ちゃんと分けて本当は考えなければいけないと。ただ、今その間をつなぐような研究もあって、生まれたときの AGD が大きくなっていくとどうなるかというのを、まさに今現在、追跡しているデータがあって、現在、まだ 2 歳かそのくらいまでの時点なのですが、やはり短く生まれた子というのは、2 歳のときでも短いというようなデータも出てきています。なので、やはり成人の AGD の少なくともある部分は生まれつきといいますか、生まれたときの AGD を維持しているであろうということは、多分あるのだろうというふうに思いますので、そこ

は何となくつながってくるのかもしれないなという気はいたします。これは今の岩本先生のコメントへの点です。

私、今までずっとこの調査会、なかなか出席することができずに、意見も述べることもできなかったので。先ほど、前回三つぐらい、ヒトのデータをどう考えるかに関しての論点があったかと思うのですが、そのうち、一つ目ですか、AGD の点というのは今申したとおりですし、それから、尿中濃度から摂取量を換算するところの不確実性の話に関しましても、これは後のほうがいいですか。

○能美座長 また後でもしますし、また、今簡単にでも。

○吉永専門委員 ただ、とにかく、全体としましては、やっぱり疫学データというのはそれなりの重みはあるのかもしれませんが、その一方で、なかなか動物実験と違っていろいろ解釈の難しい点もあるので、その辺、常に疫学データのことも見ながら、ただ、その判断はかなり慎重に考えたほうがいいのかという、全体的な印象としては持っております。まだ、特にフタル酸エステルに関しては疫学調査自身がそんなに多く行われているわけではありませんし、ほとんどがクロスセクショナルなデータになってしまいますので、なかなか因果関係など、その辺を絞り込むのは難しい段階だろうというふうに考えております。

○能美座長 ありがとうございます。

那須先生、何か今の岩本先生のお話も含めて、コメントございましたら。

○那須専門委員 井口先生と岩本先生のコメントで私は十分理解したつもりです。ただ、後で質問しようと思ったのですけれども、今度は、では尿中の代謝物から DEHP の摂取量を推測しようというところで、これを少し見ていますと、尿中の代謝物の MEHP から推測する方が数値が小さいですね。この辺が、これは一体どうなのかということですね。今度、尿中の代謝物からヒトのデータを用いてリスク評価をもしするときに、果たして、今、吉永先生がちょっと触れられたこの不確実性というのを、どういうふうにとっていくのかということ、そこも含めてやっぱり議論していくべきではないかと思います。

○能美座長 田中先生、御専門の立場から今の岩本先生、井口先生のお話、何かコメントがございましたら。

○田中専門委員 ヒトの疫学のデータ、私も今聞いて、そのとおりだと思いました。私は基本的に AGD に関しては、いわゆる実験動物の関係のデータとしてしか使ったことはないのですけれども、その中で、特に OECD のガイドラインで繁殖試験などをやるときには、最近といいますか、いわゆる内分泌かく乱物質の問題が出てきたときぐらいから AGD を指標に加えてきているわけなのですけれども、そういう意味で、実験動物においても AGD のいわゆる生殖毒性としての指標という意味では、大分前から重要な指標だというふうに評価されていることではあると思いますので、こちらの AGD の短縮ということは、毒性学的な意味合いというのはかなり大きいものだというふうに、動物実験のほうからでも思われていると思います。

○能美座長 ありがとうございます。

今、岩本先生、井口先生から御意見いただいて、それから吉永先生、那須先生、田中先生のほうからコメントをいただきました。動物のレベルですと、テストステロンの濃度の減少とそれから AGD の短縮ということについては、かなり確立された現象であって、その毒性学的な意義というのも随分検討されているという点。それに近いような現象がヒトでもみられてきているのではないかという点。DEHP の暴露とそれから AGD の短縮ということがヒトでもみられているのではないかというデータが、近年、論文が出てきつつあるという点かと思えます。

ただ、一方で、吉永先生のほうから、疫学的なデータの取り扱いということについては、これからの研究の進展も含めて慎重に見ていく必要があるのではないかというふうな御意見があったかと思えます。

今、那須先生のほうから御意見もあったかと思うのですが、暴露量の推定ですね、吉永先生からもコメントがありましたけれども、これについて少し議論をさせていただければと思います。

スポット尿サンプルを用いて、代謝物の濃度から DEHP の一日の暴露量を換算するという方法をとっていたりするわけですが、その不確実性の問題というのをどういうふうにして取り上げたらいいかというところがあると思います。これについては、代謝の個人差や補正方法の違いというふうな問題もあるかと思うところです。

先ほど、吉永先生のほうからちょっとコメントがあったかと思うのですが、この尿中代謝物からヒトが経時的にといいますか、妊婦の方がどれぐらい DEHP に暴露されているかということと換算する換算式の妥当性なり、その意義と限界といえますか、そうしたものについてちょっとコメントをいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉永専門委員 このお配りいただいている資料 2 の 2 ページ目でしょうか、ここに今まで、多分、すべて人間に既知量の DEHP を投与して、その人から排泄される尿中の代謝産物をはかって、例えば 24 時間以内に投与したものの何%が各代謝物の形で排泄されているかというデータかと思うのですが、これの、特に MEHP のところだけ見ていただくと、比較的そろった値になっているかなという印象がありまして、これは一応ヒトを対象にはしていますけれども、そういう今言ったような実験的な条件でやったものですので、そういう意味では比較的信頼をしてもよいのかなという感じはいたします。

それから、さっき那須先生からも御意見があったように、そのさらに先の MEHHP とか MEOHP に関して言うと、少し値がばらついてきていたりとかするのですが、もしかすると多少そういう人種とかそういったことが関係していないとも限らないのかなという感じは、ちょっとはいたしてはおります。

尿中代謝産物の濃度から摂取量を推定するというところの恐らく不確実性は 2 種類あって、一つは、ここに書いてある  $F_{UE}$  みたいな、どれぐらいの割合が排泄されるかというところの不確かさの問題と、もう一つは、スポット尿を使ってその人の日ごろの暴露量

が推定できるのかどうかという、その二つの問題に分けて考えなければ、多分いけないと思います。

それで、F<sub>UE</sub> に関して言うと、ここにデータをまとめていただきたみたい、少なくとも MEHP に関して言うと、比較的オーダーはちゃんとそろっているような結果になっているので、そんなにひどく不確かなものではないのではないかと、私は考えております。

それともう一つ、スポット尿からその人の摂取量を推定して大丈夫なのかどうかという点というのは、これはフタル酸エステルのように非常に半減期の短いものに関して言うと、常に大きな問題になる話だと思うのです。恐らく個人レベルで見ると、採尿のタイミングと摂取のタイミングがばらつくとも不確かさが大きくなると思うのですが、集団レベルで考えたときには、そういう不確かさというのはある意味相殺されて、キャンセルしてこられると思うので、比較的集団レベルの尿中の代表値から推定される、その集団の摂取量というのは、それなりに収まってくるというか、そういうふうと考えてよいのではないかと、思っています。

○能美座長 ありがとうございます。

横井先生、代謝の御専門の立場からいかがでしょうか。

○横井専門委員 吉永先生の御意見におおむね賛成でございますけれども、MEHP のほかに MEHHP とか MEOHP もこのデータはございますけれども、この①を除いて最近の 2004 年と 2005 年、2011 年の結果というのは、代謝物においても比較的ヒトとしてはそろっているのではないかなと思います。いろいろな薬のことをやっていると、もっとばらつくものは幾らでもありまして。ですから、それに比してこれは比較的、一応コントロールされた人間だと思えますけれども、非常にそろっているデータかなと思います。

ただ、先ほど先生がおっしゃったように、非常に問題なのは、スポット尿で推定できるかということですが、できないものというのがほとんどだと思いますね。ですから、どこに T<sub>max</sub> が来て、どこに T<sub>1/2</sub> が来るかって、いろんな特性を見て、摂取後どのあたりがいいかというのは、それはかなり大きな問題でございますので、かなり n 数が大きくなると、集団を推定できるということは、なかなか確実性が難しいのではないかなと思います。ですから、そのあたりはちょっと慎重に検討されたほうがいいかなという気はします。

○能美座長 吉田先生、何かコメントをいかがでしょうか。

○吉田専門委員 私もお二人の先生方の御意見とほとんど一緒に、後半の部分はかなりデータがそろっているのですけれども、今、横井先生がお話しされたように、ヒトをこういう限られた数でのデータだけですべてやっていくのは、かなり無理があるのかなという印象を受けております。普通、横井先生がおっしゃったように、薬関係でいえば、すごくばらつくのが一般的な話ですので、これがこんなにそろっていることが、逆に言うとなんかコントロールされた条件での実験なので、ある意味でいうと、どこまで使っているのか

よっと気になるところかなというところですよ。

○能美座長 ありがとうございます。

那須先生、改めまして。

○那須専門委員 私、ちょっと今は不確かなのですけれども、たしか Itoh et al.—Itoh と書くイトウさんです、Itoh et al.が 2000 年代に 3 回か何回か推測しているのですね、DEHP の摂取量を。それはたしか 1 桁だったと思うのです。というのは、MEHP から推測しているのに少し類似しているのかなという、そういう印象を持っております。帰れば私わかるのですけれども、DEHP の摂取量の推定を行った論文もあると思いますので、ちょっとそれも含めたらどうでしょうか。そこから考えると、MEHP からの推測が意外と当たっているのかなという気がします。

○今井評価専門官 では、事務局からちょっと御紹介させていただきますと、日本でも Itoh ら（2005 年）も含めまして、尿中排泄量からこのような計算式を使いまして換算しているものがございます。評価書（案）でいいますと、103 ページに当たりますけれども、一覧表としましてこちらに一まとめにさせていただいています。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。103 ページの横長のものですね。

○那須専門委員 推測していたのですよね。私、間違えました。DEHP の摂取量を推定しているかと思ったのですけれども、結局、MEHP から推測しているのですね、これ。わかりました。では、同じ値が出てても不思議じゃない。

○能美座長 ありがとうございます。

○今井評価専門官 もう少し説明させていただきますと、実は 2000 年代初めのころに、食品中の濃度などから、環境媒体からの摂取量の推定というのもございまして、そちらにつきまして、104 ページ 1 行目なのですが、「以上のとおり、一日暴露量の推定には二通りの方法があり、環境媒体中の DEHP 濃度から推定した一日摂取量は 1 歳児では 5.7～6.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、成人を含む全年齢では 1.8～12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日であった」というものがありまして、尿中代謝産物の濃度から推定した摂取量が 1.81～10.4 ということと比べますと、比較的よい一致があるというような結果が出ております。なお、この環境媒体からの摂取量は、先ほど申し上げたように 1999 年ですとか 2001 年の、現在よりも恐らく食品中の濃度がより高いころの濃度でございます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。そうしますと、海外での値以外に日本での DEHP の尿中摂取量の推定値もあるということですね。

今お話がありましたように、代謝物として MEHP を使って、FUE という一種の換算因子を入れて、一日の DEHP の暴露量を推定するということについては、吉永先生からもお話がありましたけれども、比較的一致したような値が出ているのではないかということかと思えます。

ただ、もう一方で、横井先生、吉田先生からお話がありましたように、吉永先生からもポピュレーションが大きければ、一人一人のばらつきというのは打ち消されてということですが、どれぐらいのポピュレーションといますか、どれぐらいの件数内から推定するのが妥当なのかというのは、これからの課題というところもあるのではないかなと思います。

ただ、一方で、ここから推定されている DEHP の暴露量というのは 1 桁といますか、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日前後あるいはそれより下というふうな非常に低い値になっていますので、やはりこれについては十分注目といますか、注意していかなければいけないということが言えるのではないかなと思います。

そういう意味で、非常に重要なヒトの疫学のデータ、AGD の短縮とそれから尿の代謝物からの暴露量の推定というような値が出てきて、その重要性、非常に低い用量でヒトで AGD の短縮が起きているのではないかということが最近の論文で報告されているということがあるわけですが、またもう一方で、では、ヒトで AGD が短縮するということが、そのヒトが成人としていった場合に、どういうふうな健康影響といますか、デメリットをこうむるのかとかいう点についてのこれからの研究というのが待たれるところですし、何よりもやはりそういうヒトでの疫学研究の数がさらに増していくということが、この研究のインパクト、あとは確実性というものを増していくのではないかというふうに思うところです。

あと、1 点目としては、AGD のヒトにおける毒性学的な意義、それから 2 点目としては、代謝物からヒトの暴露量を推定するというところの問題点について議論してきたわけですが、3 点目として、疫学データの解釈ということについて、難しさということについて少し議論をさせていただければと思います。

ヒトはフタル酸エステル以外にも抗アンドロゲン作用を持つ複数の物質に暴露されているという可能性があるわけで、ヒトで見られている影響が必ずしも DEHP 単独によるものではないという可能性はあるわけです。こうしたことについてどういうふうに考えていけばいいのか。これはただ単にフタル酸エステルだけの問題ではないかと思うのですが、こうした疫学データの解釈の難しさ、それから注意点ということについて、小グループでの検討をされてきた広瀬専門委員のほうから何かコメントをいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 いつの間にかここに来たんですけれども。ここに行く前にいろいろ全部把握できているわけではないのですが、最初に、AGD の生理学的意義というのは、最初はテストステロンのサロゲートな指標で、それ自身そう影響があるわけではないのですが、その延長線上に影響があるだろうというところでしょうか。

あとは、それで尿中代謝から推定した MEHP の値が出てきたときに、すごく不思議ではないのですが、驚いたのは、動物では  $\text{mg}/\text{kg}$  単位で影響が出るのに、同じ影響としてヒトは  $\mu\text{g}$ 、いわゆる 1,000 倍ぐらい、多分、見た感じ 100 倍から 1,000 倍ぐらい



感受性がヒトのほうが高いということで、代謝が違うとか蓄積性が違うという話ではよくあるのですけれども、細胞レベルあるいは個体レベルの感受性としてこれだけ違うというのはなかなか経験がないので、これは、一つには多分、動物で起きるメカニズムとヒトで起きるメカニズムがもしかしたら同じではないのではないかとというのが一つは感じたところです。これは想像です。

もう一つは、今あった複合暴露の話になっていくのだと思います。その点で、別に吉永先生のところの例えば文献の話引用して恐縮なのですが、**Suzuki** らの報告ですかね。354 ページのところ、**MEHP** の検出レベルと、ちょっと質問になるのかもしれないのですが、右では **AGD** との相関性を検証しているのですが、ここでモノブチルフタレートと一緒にわかっている。

○今井評価専門官 失礼します。これは文献集④というものになります。

○広瀬専門委員 ④ですか。言いたいのは、同時にモノブチルフタレートが、しかも 10 倍ぐらい高い用量で、もちろん相関性はなかったのかもしれませんが、出てきている。これも多分、ある意味フタル酸のモノエステル体、要するに **MEHP** プラス **MBP** でひよっとしたら出たかもしれないということを想定すると、ヒトで出た先ほどの 1,000 倍違う反応性をもし説明するとすると、指標としては **MEHP** はすごく相関したのですが、**MEHP** 以外の同じような作用を持つ、疫学のバイアスがちょっとわからないのですが、**MEHP** に暴露される人は同時に **MBP** も暴露されるなどということがひよっとしてあったとしたら、少しこの影響を説明できていけるのかなと、ちょっとこれはかなり飛躍かもしれないのですが。これは単にちょっと 1 例を今気づいただけなので。

そういうことを想定すると、一つはメカニズムがそのまま外挿するのはちょっと経験的に余りないなというのと、あとは、ほかの複合暴露を考えたときに、因果関係、**MEHP** と濃度は相関するけれども、多分それだけが原因じゃないかもしれないという可能性があります。それは多分、この後エコチルの調査でいろんな物質を全部合わせて足し算していくと、ひよっとしたら実は **mg** 単位でヒトには総合した暴露があつて、結果的にそれはヒトと同じメカニズムで起きたかもしれない。それはそれで違ふ、もっと大きな問題になるのかもしれないのですが。というのは、データを見ただけのかなり想像が入った感想です。

というところですね。特にそれが影響評価ということにつながるかどうかは難しいのですけれども。

○能美座長 吉永先生、何か今の点も含めて、全般でも結構ですので、確かに疫学の強さと限界と言えよいかわかりませんが、そういうことは当然、専門の先生でしたら、含めて御研究されているかと思うのですが、何かコメントをいただければと思います。

○吉永専門委員 今御指摘いただいている **Suzuki** らの結果についてなのですが、おっしゃっているように、ほかのモノエステル体も一斉測定をしまして、それぞれ重回帰に一個ずつ入れて検討していくと、**MEHP** のみが有意だったということなので、この論

文に関して言うと、御心配のようなことはないかなというふうに考えております。

ただ、確かにおっしゃるように、MEHP が高い人は、例えば MBP も高いとかというような関連はうっすらとはみえていますので、やはり DEHP がちょっと高い人は、ほかのフタル酸エステルも少し多目に暴露しているかもしれないというふうなことは、あるのかもしれない。というか、あるだろうと思われます。ただ、さっきからおっしゃっていたのは、1,000 倍ぐらいの差が説明できるぐらい、ほかのフタル酸エステルが寄与しているのだという結果では、この論文に関して言うと、どうもそうではないという感じかと思えます。

ただ、一般論として本当におっしゃるように、測定しているもの以外のものがどれだけ寄与しているかというのは、疫学データというのは、全くそこはある意味で無力ですので、やはりできる限り異なる集団を対象に同じ調査をやっていって、それで一貫した結果が得られて初めてやっぱり因果関係がうっすら推定できるというのが多分疫学だと思いますので、その辺、本当に常に慎重に考えて評価をする必要はあると思います。

○広瀬専門委員 かなり否定的に聞こえたかもしれないのですが、特にそういうことを言いたいわけではなくて、例えばリスク管理をするときに MEHP を下げていくということは、多分ほかのも下げていく原因になるので、そういう意味ではいい指標であるのですが、私が言いたかったのは、MEHP が例えば単独犯でこの AGD をやったことではないかもしれないなという可能性がある程度ありそうだというところを指摘したかっただけです。

○能美座長 そうですね。ここは非常に重要なところで、本当であれば、作用機構と申しますか、何かレセプターのようなものがヒトやラットにあって、そのアフィニティが違うなどの、何かそういう強い証拠が出てくれば、感受性の違いという形で解釈可能かなと思うのですが、確かに今の時点ですと、ほかの物質の影響、ただし、それが本当に 1,000 倍の違いを説明するか、そういう疑問は残るところですね。ですから、疫学研究の、吉永先生がおっしゃっておられますように、ある意味では違った集団で、それこそアメリカだけでなく、ヨーロッパであり日本であり、あるいはほかの国でもいいかもしれませんが、違った集団でやはり同じような結果が出てくるかというのは、これから注目していくべき課題ではないかなというふうに思うところです。

ほかに何かこの点を含めて御意見ございますか。いかがでしょうか。

それで、今まで今日は主にヒトの暴露と申しますか、DEHP の暴露によってヒトにおいても AGD の短縮ということが起きるのではないかと、また、その AGD が短縮することはヒトにとってどういう意義があるのか、それから、尿中の代謝物からヒトが暴露されている DEHP 暴露の推定の方法、その確実性、不確実性、それから、最後に 3 点目としては、DEHP 以外の化学物質、フタル酸エステル類などへの暴露の可能性、そういうふうなことを議論してきたところです。

この疫学のデータについてはやはり 1 つ注目すべき点としては、暴露されている

DEHP の推定されている濃度というのが、動物実験で得られている値に比べるとかなり低いという点が非常に注目すべき点ではないかというふうに思うわけですが、また一方で、これから食品健康影響という形でその評価値を定めていく場合に、ではヒトの疫学データを用いていくのか、あるいはもう一方で、動物実験のデータを用いていくかというときに、一つゆっくりと言いますか、十分にそこは考えてみる必要があるのではないかというふうに思うところです。

特に、ヒトの疫学データが非常に最近出てきているという点で、まだその例数が少ないというふうな点、あるいはそこでのデータをこうした評価の値に用いていくことの確実性という点を考えますと、私としてはこの専門調査会として DEHP の食品健康影響の評価値、TDI を決めていく際には、動物実験からのデータを用いてその値を決めていくのが妥当ではないかというふうに考えます。ただし、これから食品健康影響評価を議論していく中で、ヒトでのこうした得られている知見というのは何らかの形で記載していく必要があるのではないかというふうに思うところです。

この件について、これから食品健康影響評価について議論を進めていくわけですが、その前にこうした方向でよろしいかどうか、動物実験で得られている値ですと、今ですと Christiansen らのデータになるかと思うのですが、3 mg/kg 体重/日というふうな値をもとにして、それに不確実係数を換算して基準値を決めたいというふうに思うわけですが、これについて何か御意見ございますでしょうか。

はいどうぞ。

○広瀬専門委員 全体としては座長の意見に私は賛同いたします。先ほどもちょっと少しこだわった言い方をしてしまいましたけれども、疫学調査のデータも、例数は少ないけれどもかなり再現性もあるので、そんなにはずれてはいないだろう。ただ、推定した DEHP の摂取量がそのまま TDI になるというのに使うには、多分それにプラスアルファ何かがあるだろうということを考えると、これをそのまま使うのは難しいだろうというのは私の意見ですね。そういう意味で動物がいいだろうということは考えます。ただ、やっぱり何となくヒトのほうが感受性がちょっと高そうな感じもなきにしもあらずなので、もしかしたら、動物からの不確実係数にもう少し通常の 100 以外のことを考えてもいいのかなと、今はちょっと考えているところです。

○能美座長 ほかに何か——先生、どうぞ。

○那須専門委員 たしか、ダイオキシンのときには、4 pg/kg/日で、将来的には 1 pg/kg/日以下のほうが望ましいというような出し方だったと思うのですが、だから、多分暫定ということで出したわけですね。今回は暫定じゃなくてリスク評価値として、TDI 値として出されるのか、あるいは暫定値として出すのか、ただ、疫学研究でこういうのもあるから、将来的には下げたほうが良いというふうにするのか。多分、ヒトから推測すると、そこに少し個体差とかそういうのを入れていくと、日本の今の摂取量より下になってしまうこともあるのではないかというふうな気がするのですが、そこで、本当に最

近のこの DEHP の摂取量というものを測定したデータというのではないのでしょうか。私、探したけれどなかったのですけれど、探し方を変えて、何かないかなと思っているのですけれども。

○今井評価専門官 事務局のほうでも文献検索なり、厚生労働省、管理機関のほうとかに調査していますかというのを、確認をしたのですけれども、ないということでした。環境媒体からの調査についてはないということです。

以上です。

○那須専門委員 疫学研究をどういう取り扱いにするかということですね。動物から推測することはよいと思います。

○能美座長 ほかの先生から何か御意見ございますか。

これから食品健康影響評価ということで議論していくわけですが、先ほど申し上げましたように、私としては、動物実験のデータをもとにして、不確実係数を掛けて TDI を出していく。ただ、私としては、そこに一種の附帯事項のような形で、今の疫学調査の結果、それはどういうふうな文章で書くかということはまた議論しなければいけないことかと思うのですけれども、やはりヒトにおいてこうしたデータが特にこの数年出てきているので、そこから示唆される DEHP がヒトの AGD の短縮を起こす用量というのは大分低いのではないかということは、附帯事項として記載していくのがよいのではないかと思います。

それから、これから幾つかフタル酸エステル類をこの調査会で審議していく形になると思いますので、その過程で、それがどれぐらいのタイムスパンでやられるかということにもよると思うのですけれども、これからさらに、多分、ヒトの DEHP の暴露と AGD の短縮ということについての論文というのはだんだん出てくるのではないかなと思いますので、そうしたものが出来れば、それを使ってまたもう一度もとへ戻って基準値をつくり直すということは可能なのではないかなと私は思います。

ですので、今回については動物実験の結果に不確実係数を掛けて TDI を設定し、その下か上かわかりませんが、附帯事項のような形でヒトの疫学調査の結果というのを簡潔にまとめて評価書をつくるというふうな形にしてはどうかというふうに思うところです。

よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり)

それでは、そのような形でこれから食品健康影響評価をつくっていきたいというふうに思います。

それでは、本日の資料 3 ですね。示しているのは、前回頂戴した意見をもとに修正したほか、ヒトにおける生殖・発生の影響に関する内容を修正・追加したもののなので、この資料 3 の説明を事務局のほうからひとつお願いいたします。

○林課長補佐 それでは、資料 3 のフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)食品健康影響評価(案)をごらんください。

今、座長からお話がありましたとおり、前回の審議の内容を踏まえて記載内容を少し

修正しております。また、生殖・発生のヒトの影響については、前回までに御意見いただいた部分につきまして、ヒトの影響について若干追記をしているところでございますので、修正点を中心に資料3の御説明を申し上げたいと思います。

まず、1 ページ目の一番最初から、5 行目からでございますが、この部分は記載の変更はございません。「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、移行又は飛散することにより、空気、土壌、水、食品中に存在しうる物質である。」と概要を述べてございます。

その下、9 行目から体内動態でございますが、この部分につきまして若干の修正がございます。11 行目でございますが、「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」と前回なっておりましたが、前回の議論の中で、MEHP だけの形ではないのではないかという御指摘がございましたので、評価書案の前のほうの記載に合わせまして、「主として」と入れてございます。

また、その後ろのほうでございますが、「200 mg/kg 体重までの投与では、吸収率はヒトを含む霊長類、ラットともに約 50%ともいわれている。」というように、「吸収率は」という言葉を入れてございます。

それ以降のところにつきましては、ほとんどが文言の整理でございますけれども、読み上げますと、「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。なお、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 からは多数の酸化的代謝物が生成し、げっ歯類では PPAR $\alpha$  の活性化によりこの反応を触媒する CYP4A 等の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。」としております。

21 行目から 34 行目までは、体内動態の種差についてのことがまとめてございます。たくさん見え消しとなって、加筆修正されているところがございますが、基本的には文章の場所を入れかえたりなどというようなエディトリアルな修正でございます。

読み上げますけれども、「ヒトではげっ歯類よりリパーゼ活性が低く、PPAR $\alpha$  を解した酵素誘導も弱い。代謝過程の各段階を合わせた総合的な代謝能について、体内動態に関する血液及び尿のデータを用いてげっ歯類とヒトを比較したところ、生成する各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り——30 行目でございますが——、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。また、ヒトでも MEHP の酸化的代謝が行われていることから、 $\omega$ 酸化能を持つ酵素を誘導していると考え

えられた。さらに、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た。一方、ヒトでは代謝酵素の活性に固体差が大きいことが報告されている。」としております。

35 行目からはまとめてございまして、「よって、高い暴露レベルにおいては、PPAR $\alpha$  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はげっ歯類と比べて大きな種差はないと考えられた。」と体内動態をまとめてございまして。

続きまして、2 ページ目の 3 行目からは毒性でございまして。7 行目から 11 行目まで大幅に削除されてございまして、この部分につきましては、10 行目に消えているところにてございまして、「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。」ということになってございまして、専門調査会における評価の判断ということもございまして、これは後ろの (3) のほうに同じような内容のものを移動してございまして、この部分からは削除してございまして。

毒性の部分については、それ以外のところは大きな修正はございませぬので、読み上げますと、「DEHP のヒトの健康に及ぼす影響を検討するために、各種動物試験成績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。

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おおむね陰性であり、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。」と概要をまず述べてございまして、その下、27 行目から発がん性、35 行目から生殖・発生毒性について知見をまとめてございまして。

まず、17 行目の発がん性につきましては、前回の専門調査会において、ここの発がん性の部分にもメカニズム的なものについて最近の知見を加えたほうがいいでしょう、(3) のほうにも発がんのメカニズムについて書いてあるんですけども、①の部分についても記載を簡単にしたほうがいいという御指摘がございましたので、追記をしてございまして。

その部分について御紹介申し上げますと、「げっ歯類における肝発がんの主なメカニズムは PPAR $\alpha$  を介した経路によるものであると考えられているが、PPAR $\alpha$  に関してはげっ歯類とヒトでの種差が大きい。しかし、最近、*Ppara* 欠損マウスでも DEHP 投与によって肝腫瘍が生じることやげっ歯類における発がん作用には PPAR $\alpha$  以外にも CAR 等の核内受容体の関与することが報告されており、複数の作用経路が提唱されている。」、その後「なお」として IARC の評価について記載をしてございまして、「2011 年に再評価を行い、グループ 2B に分類している。」とつなげてございまして。

続きまして、生殖・発生毒性の部分でございまして。この部分について、動物試験のどこ

ろについては余り大きな追加、修正はございませんが、3 ページの 10 行目から、ヒトにおける知見について少し説明を加えてございます。

では、生殖・発生毒性のところの 2 ページ目から読み上げますと、「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。発生毒性に関する PPAR $\alpha$  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。

実験動物に対する生殖・発生毒性の用量反応関係を検討したところ、複数の試験において、おおよそ 10 mg/kg 体重/日で雄生殖器系への影響がみられていた。」、この部分につきましては、これまでの専門調査会の議論を踏まえまして追加させていただいております。

続けますと、「このうち、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。」、これが Christiansen らの試験でございます。「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、LOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。」

その後が追加した部分でございます、「ヒトにおいては、げっ歯類による実験でも影響が確認されているエンドポイントで、比較的一貫した結果が得られている疫学調査が報告されている。米国や日本の一般集団における妊婦の尿中 DEHP 代謝物濃度上昇と出生男児の AGD の短縮との間や、また、成人男性の尿中 DEHP 代謝物濃度と血中性ホルモンの変化との間に関連がみられたとの報告がある。」というように毒性の部分をもとめてございます。

最後、(3)、15 行目からでございますが、TDI の設定でございます。

「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。」

20 行目にまいりまして、「げっ歯類における肝発がんの主なメカニズムは PPAR $\alpha$  を介した経路によるものであると考えられているが、げっ歯類とヒトでの種差が大きく、この経路を介した発がんをヒトに外挿することは困難である。一方、最近、PPAR $\alpha$  以外にも複数の作用経路が提唱されている。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認められていない。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を指標とした NOAEL をヒトに適用して TDI 設定に用いることは難しい。」、ここまですら発がんに関する限界をまとめて、専門調査会として

の見解をまとめてございます。

その後、2行でございますが、生殖・発生への影響について追記してございまして、「一方、生殖・発生への影響はヒトでも示唆されていることから、本専門調査会は TDI 設定の根拠として生殖・発生への影響を用いることが現時点では適切であると判断した。」と記載させていただいております。

なお、36行目に記載がございすように、ヒトにおける生殖・発生への影響については、まだ TDI の設定のところは記載してございません。先ほども先生方に御議論をいただいておりますが、この部分についてどのような内容を記載すべきか、御審議いただければと思います。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

今、事務局から紹介していただきました資料 3 について、何かコメント、修正等ありましたら、御意見いただければと思います。最初が (1) の体内動態、それからその次が (2) として毒性、その中に発がん性、それから生殖・発生毒性、そして 3 番目が (3) として TDI の設定というふうな形になっております。この中の発がん性に関して、那須先生、先ほどの疫学のデータも含めて、何か追記する必要はございますでしょうか。

○那須専門委員 前回までは「認められていない」でいいと思っていたのですけれども、はっきりこれ言っていていいかどうか。「発がんとの関連性が明らかではない」のほうがいいのか、ちょっと表現を工夫されたほうがいいと思います。PVC 作業者の報告というのは、さっきのように複合影響ももちろん評価していかなければいけないですし、ただ、DEHP 暴露の可能性が高いという職場での疫学調査ということですので、なかなか難しいとは思いますが、はっきり「認められていない」と書いていいのかどうかということだけです。

○能美座長 事務局、よろしいですか。

○今井評価専門官 では、このあたりにつきましては、もう少し丁寧な記載をさせていただきたいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、TDI 設定ということにつきまして議論を進めさせていただければと思います。

前回までの調査会では、げっ歯類のデータから導出される発がんの NOAEL をヒトに外挿して TDI 設定に用いることは難しいと判断され、生殖・発生影響を TDI の根拠とするということが適切とされていますとなりました。先ほどの現在得られている疫学知見に対する考えを審議した結果、動物実験の結果を TDI 設定の根拠とするということで同意いただきました。現在、最終的な TDI は生殖・発生毒性試験の一番低い NOAEL である Christiansen (2010) の 3 mg/kg 体重/日をもとに設定されることとなります。そこで、



不確実係数をどのようにするかということが一つの問題になってくるかと思います。

先ほど、広瀬先生から不確実係数についてちょっと御意見があったかと思うのですが、広瀬先生からまた御意見いただいて、ほかの先生方から、この点について通常は10掛ける10の100というのがデフォルトでは使われるわけですが、さらにこれに追加の不確実係数を入れる必要があるのか、それともこのままで通常どおり100にして、別に特記事項のような形で先ほどのヒトの影響を文章として記載するか、いろんな方法があるかと思うのですが、御意見いただければと思います。

広瀬先生、最初、すみませんをお願いします。

○広瀬専門委員 先ほどは割と思いつきなところで「追加」というコメントでしたけれども、そうはいうものの、どうすればいいという根拠は実はなくて、ディスカスするポイントは、特に種差の場合の10でいいかというところではないかというふうに考えます。多くの化学物質の場合はそれで大体大丈夫だろうということで使われてきている10ではありませんけれども、この物質についてどう考えるかというのは、今すぐにちょっとアイデアはないのですが、検討する場所はそこかなと今は感じているところです。100にプラスアルファするとすれば。

○能美座長 ほかに何か、どなたか先生方から御意見ございますでしょうか。

種差、ヒトの感受性との違いを不確実係数の中を含めるかというふうなところですね。今示唆されている生殖・発生毒性、ヒトのほうがかもしくすると感受性が非常に高いのではないかと、それをこうした不確実係数の中に入れていくか、入れるとしたら、では、どういう数値として入れるかということかなと思うのですが、

井口先生、何か、突然で恐縮ですが、御意見いかがですか。

○井口専門委員 これ、どうしたらいいのでしょうかね。広瀬先生の言われているように、100にするのが妥当なような気がしますし、それからもうちょっと幅をとるとすると、1,000になってしまうのかもしれないのですが、どう判断したらいいのでしょうかね。ちょっとわからないですね。

○能美座長 吉永先生、御意見いかがでしょう。

○吉永専門委員 難しいのかもしれませんが、ただ、繰り返しになってしまうのですが、このフタル酸エステル疫学に関して言うと、まだ本当にデータがそろった段階とはとても言いがたい部分があって、現時点ではもしかするとヒトのほうが高感受性があるのかなという段階ではないかと思うので、私個人的には、今現時点でヒトの感受性の高さまで考慮して追加の不確実係数をどうしても入れるべきかということ、ちょっとそこは疑問な感じはいたします。

○能美座長 那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 私は座長案で現在のところ多分100にしておく以外は、ちょっとアイデアがないです。ただ、そこにやっぱり疫学研究ではこういう研究が今出つつあるので、今後、そこは事務局で言葉を考えていただきたいのですが、やっぱり何か含ませて

おいたほうが無難ではあると思います、将来的なことを考えて。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 私も数字そのものについてというのはちょっと特にアイデアはないのですけれども、今言われている 100 というのは、言葉で言うと 10 掛ける 10 ですけれども、それは種差で 10 です。

○能美座長 個体差で。

○田中専門委員 これ、個体差で 10 ですよ。

○能美座長 難しいところですが。

○田中専門委員 そうですね。すみません。では、それに何かまた付加するかどうかということに関しては、すみません、私もちょっと今、現時点では特に何か言うことはないです。すみません。

○能美座長 ありがとうございます。

横井先生はいかがですか。難しい問題ですが。

○横井専門委員 私も専門とは違いますので。ただ、私の印象としましては、メカニズムが不明で、ダイオキシンのように、例えばモルモット型なのかハムスター型なのかという、すごく感度がいいか悪いかなど、どっちが人間が近いかというような議論ができるようなレベルではなく、まだメカニズムが全くわかりませんので、さらに何かを付加するにしても、付加する根拠もないということで、やはり那須先生の御意見が妥当ではないかなという気はしますが。

○能美座長 吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 非常に難しい問題だと思いますけれども、座長が今おっしゃった 100 という、100 分の 1 という数字は、それはそれで結構だと思いますし。ただ、疫学研究のデータを無視するわけにはいきませんので、それは何らかの形で記載するという条件ならよろしいのではないかと思いますけれども。

○能美座長 それでは、各委員の先生方の御意見を伺いましたので、不確実係数は 10 掛ける 10 の 100 とさせていただきます。そこに何らかの形で、特記事項と申しますか、現在得られている疫学の知見を記載するという形でまとめさせていただければと思います。

そうしましたら、追加の不確実係数はないということですので、NOAEL 3 mg/kg 体重/日に不確実係数の 100 を入れて、30 µg/kg 体重/日を DEHP の TDI として設定するということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

あと、特記事項と申しますか、どのような形で今の疫学のデータをまとめるか、記載するかということでもありますけれども、これについては座長のほうに一任させていただいて、事務局と相談して文章をつくって、委員の先生方にお配りするといいますか、お返しして、合意を得て記載するというふうな形にさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」の声あり)

これから DEHP 以外の 5 種類のフタル酸エステルの評価を実施していくということで、こうした、今のフタル酸エステルの疫学的知見というのがさらにこれから出てくると思っていますので、それには注意していかなければいけないというふうに思うところです。

それから、これで事務局はよろしいですか、食品健康影響評価についての議論として。あと、参考文献についてのお話をしなければいけないかと思うのですが、その前に何かつけ加えるべき点というのは……。これでよろしいですか。

○林課長補佐 特にございませぬ。先ほど座長がおっしゃいましたように、この特記事項といえますか附帯事項といえますか、その部分につきましては、本日の議論を踏まえまして座長と御相談いたしまして、事務局のほうで座長に取りまとめをお願いするという形になります。座長に取りまとめいただきまして、案ができましたら、先生方に御確認いただき、評価書のほうに盛り込むというような形にさせていただきたいと思っております。

○能美座長 わかりました。

それでは、もう一つは、この 1 点、もう一つ先生方にお諮りしなければいけないことは、エディトリアルな点なのですけれども、評価書の参考文献の記載様式というのがありまして、この評価書では引用箇所に著者名と発行年を記載していると。これまでの評価書では引用箇所に引用順に番号を振っている。論文でも、1、2、3 という形で記載する雑誌と、それから、名前が入って、何々 et al.、何年という形で記載する両方があるかと思うんですけれども、こちらの調査会での評価書は、ごらんになってわかりますように、名前があって何年というふうな形で記載していると。このままの形でこの評価書の記載方法を続けていきたいと。これから予定している他の 5 種類のフタル酸エステルについても、こういう形で評価書の参考文献を記載したいと思っておりますが、よろしいでしょうかということでもあります。

よろしいですか。

それでは、異議なしということでまとめさせていただきたいと思っております。事務局は、評価書についてはこのような形で今後もまとめてください。

これまでの結果を器具・容器包装専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告することにしたいと思っております。

評価書（案）につきましては、本日の議論を踏まえて修正することになりますが、評価書（案）の取りまとめは座長に御一任させていただきたいと思っております。修正作業や修正版の送付につきましては、事務局を通じて行いたいと思っております。

また、本日の審議を踏まえ、評価書に盛り込むべきとお考えの事項につきましては、事務局に御連絡いただくようお願いいたします。

これでよろしいでしょうか。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○林課長補佐 先生方には、事務局での評価書（案）の修正が済み次第、その確認をお願いして、座長に取りまとめをお願いすることといたしたいと思っております。

また、取りまとめいただきました評価書（案）につきましては、本専門調査会の審議結果として食品安全委員会に御報告させていただきたいと存じます。

以上です。

○能美座長 よろしく申し上げます。

「議事（2）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 特にございませぬ。

なお、次回の器具・容器包装専門調査会の会合につきましては、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20回器具・容器包装専門調査会を閉会いたします。

どうも御苦勞様でした。ありがとうございます。