

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第26回会合議事録

1. 日時 平成26年2月20日（木） 9：59～12：05

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) フタル酸ジブチル（DBP）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、石原専門委員、小野専門委員、小林専門委員、田中専門委員、
中江専門委員、那須専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員、横井専門委員、
吉永専門委員

(専門参考人)

井口専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、山添委員

(事務局)

本郷事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、
今井課長補佐、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、専門委員名簿

資料1 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジブチル（DBP）

資料2 DBPの生殖・発生毒性試験に関する追加文献

資料3 食品健康影響評価（たたき台）

参考 DBP実験動物への影響：毒性試験のまとめ（案）

6. 議事内容

○能美座長 おはようございます。定刻になりましたので、ただ今から第26回器具・容器包装専門調査会を開催いたします。

本日は、御多忙中のところ御出席をいただきありがとうございます。本日は、専門委員

12名のうち11名に出席いただいております。曾根専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。また、自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターの井口教授に専門参考人として御出席いただいております。井口先生、一言御挨拶をお願いいたします。

○井口専門参考人 よろしくをお願いいたします。

○能美座長 ありがとうございます。

また、食品安全委員会から山添委員、佐藤委員に御出席いただいております。どうぞよろしくをお願いいたします。

本日の議事は、(1)「フタル酸ジブチル (DBP) に係る食品健康影響評価について」と、(2)「その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○今井課長補佐 配布資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに4点ございます。資料1「器具・容器包装評価書(案)フタル酸ジブチル」、資料2「DBPの生殖・発生毒性試験に関する追加文献」、資料3「食品健康影響評価(たたき台)」、参考資料「DBP実験動物への影響：毒性試験のまとめ(案)」。

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○今井課長補佐 本日の議事につきまして、平成15年10月2日食品安全委員会決定の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。

○能美座長 提出いただいております確認書の記載に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、これから議事に入りたいと思います。

議事の(1)、「フタル酸ジブチル (DBP) に係る食品健康影響評価について」に入ります。

前回の会合では、内分泌系及び生殖系への影響を中心に御議論いただきましたが、本日は、まず資料1を用いて、各試験のNOAEL、LOAELの確認と各分野のまとめの案文の確認を行いたいと思います。次に、資料2を用いて生殖・発生毒性試験の新たな文献のNOAEL、LOAELを検討し、最後にDBPのTDIの設定根拠として適切な試験はどれか、不確実係数をどのように考えるかについて議論を行って、食品健康影響評価について議論していきたいと考えます。

それでは、まず、資料1について事務局から説明をお願いします。

○今井専門官 では、資料1を用いまして、前回からの変更点と、それから「まとめ」

の説明をさせていただきます。資料 1 をごらんください。

まず 12 ページをお開きください。ここにありますように、削除したものについて取り消し線、追加した記載につきましては下線で示しております。また、事務局ですとか、それから専門委員からのコメントにつきましては、11 ページにありますように四角の囲いの中にそのコメントを付しております。

追加、「まとめ」等について順を追って説明させていただきます。

まず、12 ページ目ですが、母乳中移行に関する記載を、改めてここに項を立てまして追加させていただきました。27 行目からの記載は、ラットにおける胎児中の MBP の濃度と、それから母乳経由で摂取した出生児の血清中の濃度の記載でございます。

次のページに移りまして 13 ページ目の 7 行目から、MBP または DBP の母乳中濃度の記載を追加させていただきました。新たに追加しました知見は、10 行目のスウェーデンの知見でございます。スウェーデンの女性の調査において、DBP と MBP が測られております。これらにつきましては、母乳中から DBP またはその代謝物が検出されたことから、母乳中への移行が示唆される知見でございます。なお、これらの検出物につきまして、グルクロン酸抱合体の検討はされていません。

では、次に「亜急性毒性試験のまとめ」の説明をさせていただきます。28 ページの 6 行目からになりますけれども、入手した文献に基づきますと、雌雄のげっ歯類に肝臓の重量増加、腎臓の重量変化、雄の貧血が認められました。また、9 行目になります、雄では精巣毒性が見られております。まとめますと、19 行目ですけれども、亜急性毒性試験において最も低い NOAEL、LOAEL が得られましたのは、ラットを用いた 13 週間試験における雄の肝臓及び腎臓の相対重量の増加、雌雄のペルオキシゾーム増殖及び雄の貧血に基づく LOAEL 359～356 mg/kg 体重/日、NOAEL 176～177 mg/kg 体重/日でございます。

次に、「慢性毒性及び発がん性試験のまとめ」に移らせていただきます。31 ページ目をお願いいたします。11 行目から、げっ歯類を用いた一年間までの試験におきまして、マウスに自然発症がまれな卵管癌の発生が認められましたが、統計学的に有意な増加ではなく、特に特記すべき慢性影響や明らかな発がん性は認められなかった。しかし、発がん性の評価に通常求められる 2 年間試験の報告は見当たらなかったと事実をまとめさせていただきました。

次に、内分泌及び生殖発生の影響につきまして NOAEL、LOAEL を説明させていただきます。今回は、他の国際機関とは異なる結果を出したのものや、評価されていないものについてのみ説明させていただきます。

まず、35 ページ目の試験 (Lamb et al. 1987) なのですけれども、こちらについては、ほかの国際機関では NOAEL を求めているところですが、本専門調査会では、5 行目になります、LOAEL はほかの機関と同じ 1,750 mg/kg 体重/日と判断しましたが、解剖検査を行っておりませんので、NOAEL は設定しないという形の判断とさせていただきます。

た。

次に、③の試験 (Xia et al. 2011)、35 ページ目から 36 ページ目になりますけれども、こちらはほかの機関で評価されていない試験でございます。こちらにつきましては、36 ページ目の 6 行目から記載しておりますけれども、投与期間が短いため、NOAEL、LOAEL は設定しないという判断といたしました。

次に、④の試験 (Marsman 1995、マウス) につきましても NTP の評価とは違う評価をしております、36 ページ目の 30 行目からになりますけれども、結果としまして NOAEL を 1,250 ppm (飼料中濃度) と判断いたしまして、最低用量から見られました肝臓と腎臓の相対重量の変化につきましては、次のページへ移りまして、絶対重量の変化はなく、病理組織学的検査は実施されていないため、毒性影響と判断するのは困難と判断いたしました。

ページが飛びまして、⑤の試験のうちの 39 ページ目になります。こちらにつきましては、Ema さんと Saillenfait さんによる催奇形性試験なのですけれども、この Saillenfait et al. 1998 について LOAEL を設定している機関がございますけれども、投与期間が短いため NOAEL は設定しないとまとめています。

次に、⑥の試験 (Marsman 1995、ラット) につきまして、ほかの機関と違う結果としておりまして、40 ページ目、16 行目にありますように、最低用量で雄児動物の肝臓及び腎臓の相対重量変化がみられており、NTP では毒性影響と判断しておりますけれども、専門調査会としては、病理学的検査がなく、絶対重量に変化がないため、毒性影響と判断するのは困難というふうにいたしました。

続きまして、⑧の試験、45 ページ目から 48 ページ 49 行目までになるのですけれども、これは最低 LOAEL がとられました Lee さんの試験 (2004) でございます。こちらについては、値自体はほかの機関と変更はないのですけれども、専門委員方からコメントをいただいておりますので、簡単に紹介させていただきます。

コメントにつきましては、48 ページ目の一番上部にあります四角となります。曾根専門委員からは、成獣における下垂体重量が雄で増加傾向を、雌で減少傾向を示したこと、また最低用量から見られた精巣への影響や生後 11 週で見られた精巣及び前立腺への影響は生後 20 週で回復していること、生後 11 週で見られた雄乳腺への変化は生後 20 週では持続していることを総合的に判断すると、雄と雌で相反する下垂体・精巣軸の内分泌への影響が考えられ、影響がみられた用量を外れ値とは考えにくい。田中専門委員からは、この組織学的変性は病理所見の毒性学的意義により判断されるべきだという御意見。中江専門委員からは、病理組織学的検査について、きちんと判断されているかどうかの御確認をお願いしたのですけれども、適切だという御判断をいただいております。

次に、50 ページ目をお願いいたします。6 行目からの⑨の試験 (Bokelheide et al. 2009) につきましては、ほかの機関では LOAEL、NOAEL を検討してございません。生殖影響や発生影響という形では NOAEL、LOAEL を設定できませんが、精巣毒性という

観点からは、精巣当たりの総細胞数の減少がみられたということで、LOAEL を 30 mg/kg 体重/日、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定できるという御見解をいただいておりますので、ここに記載させていただきました。

以後の試験につきましては、例えば 1 用量の試験ですとか、そういうものに NOAEL、LOAEL が設定できないという形でして、これ以降の説明は割愛させていただきます。

続きまして、「内分泌影響及び生殖・発生影響へのまとめ」を 61 ページ目に記載させていただきます。簡単に説明させていただきますと、6 行目、類似した構造を持つ DEHP と毒性影響に類似がみられまして、マウスよりラットのほうがより低い用量で影響が見られる傾向がございました。8 行目、生殖への影響は雌雄のげっ歯類にみられまして、9 行目、妊娠率、出産回数、出生児数、出生児体重等の低下がみられています。このような影響は、14 行目なのですが、比較的高用量、500 mg/kg 体重以上でみられました。また、17 行目なのですが、比較的低用量（500 mg/kg 体重以下）でみられた影響は、妊娠または哺育中の投与により母動物を介して DBP に曝露した雄児の生殖系への影響でございました。ちょっと訂正ですけれども、25 行目の「事務局」から「まとめました。」までを削除お願いいたします。35 行目なのですが、亜急性毒性と 2 世代試験などをまとめますと、62 ページ目に移りまして 2 行目、成獣より胎児や幼獣のほうが DBP の精巣や生殖・発生への影響に関する感受性が高いと考えられるとまとめさせていただきました。こちらにつきましては、最終的な最低 NOAEL、LOAEL の試験についてはまだ保留の状態で書かせていただいています。

次の遺伝毒性につきましては、前回とまとめは変わりませんので割愛させていただきます。

次に、65 ページ目、「作用機序、その他の知見」になります。

「エストロゲン様作用」につきましては、*in vivo* 試験がございまして、これが 65 ページ目の 30 行目から示しますように表形式でまとめさせていただきました。68 ページ目の 12 行目からの「エストロゲン様作用のまとめ」といたしましては、*in vivo* や *in vitro* のスクリーニング試験におきまして、エストロゲン作用は認められていないという報告でございました。

次に 23 行目からなのですが、「アンドロゲン様作用」について御説明させていただきます。前回の審議も踏まえまして、小野専門委員から御提供いただきました情報を追加しまして大幅に構成が変わっております。こちらでも *in vivo* 試験につきましては 69 ページ目に示しますような表形式にまとめました。また、そのほかに毒性試験につきましては、「メカニズム」に記載が適切と考えられたものはこちらにも記載してございます。

74 ページ目 4 行目、「アンドロゲン様作用のまとめ」なのですが、*in vitro* 試験では、7 行目、DBP のアンタゴニスト及びアゴニスト活性が認められていないと判断された報告、高用量においてアンタゴニスト活性が示されたとする報告がございました。12 行目、*in vivo* においては、ハーシュバーガー試験では試験条件により陽性と陰性を示す場合が

ある。15 行目の成獣への投与の試験では、16 行目、DBP の抗アンドロゲン様作用はアンドロゲンレセプターを介さないものとする見方がございました。

また、17 行目ですが、母動物への DBP 投与により子宮内暴露した雄ラットについて、胎児精巣におけるテストステロンの産生能または濃度の低下がみられております。これにつきましては、25 行目なのですけれども、DBP の作用機序にテストステロン生合成への関与が疑われるとまとめさせていただきました。

27 行目からですが、このアンドロゲン様作用のまとめの最後ですが、28 行目のアンドロゲン関連エンドポイントにつきましては、30 行目なのですが、各物質単独では濃度が低く影響がないか、少ない場合でも影響が生じる可能性が示唆されているという知見がございました。以降につきましては、実験的事実をまとめたものだけですので、説明のほうは割愛させていただきます。

次に、80 ページの④に「精巣毒性の種差」をまとめさせていただきました。「精巣毒性の種差のまとめ」は、82 ページ目の 4 行目ですが、げっ歯類への DBP 投与による精巣毒性はラットとモルモットがほとんど同じで、それよりもマウスが小さく、ハムスターにはほとんど影響がみられないことが報告されておりました。また、8 行目なのですけれども、非げっ歯類のウサギにも同様に生殖系への影響が生じておりました。しかしながら、10 行目なのですが、最近報告された胎児精巣の異種移植の試みでは、マウス及びヒトの T 合成は DBP による影響がラットほどみられなかったという報告があります。しかしながら、いずれの場合にも MNG、多核化した生殖細胞、こちらのほうはみられておりますという知見がございました。種差はあるようではございますけれども、同じような影響もみられているというところでございます。

以上でメカニズムに関する説明及び「まとめ」を終わらせていただきたいと思います。

次に、「ヒトにおける影響のまとめ」に移らせていただきます。ヒトにおける影響につきましては、85 ページ目から 104 ページまで、各々の知見を記載させていただきます、104 ページ目から 1 ページ半にわたります。まとめを記載させていただきます。

104 ページ目をごらんください。ヒトにおける影響のまとめにつきましては、29 行目ですが、最近 10 年ほどの間に、DBP の主要な尿中代謝物である MBP の尿中濃度を DBP 暴露の指標としてエンドポイントとの関連を調べた疫学調査が比較的多数報告されております。主な調査結果は生殖・発生及び神経発達への影響に関するものでございました。32 行目ですが、成人男性については、尿中 MBP 濃度が高いと、33 行目、血清中の遊離テストステロン濃度が低いという関連がありまして、また、34 行目、尿中 MBP 濃度が高い男性の場合は精子濃度や運動精子率の低下のリスクが高まるとの報告がございました。次のページに移っていただきまして 1 行目なのですけれども、しかしながら、そのような関連が確認できなかったとの報告がございました。

3 行目からは前向きコホート研究で、妊娠中の母親の DBP 暴露と出生児の生殖発生指標、神経行動発達の関連が調べられております。具体的には、5 行目ですが、妊婦の尿中

MBP 濃度が高いとその子供の男児の AGD が短縮するという関連が得られました。しかしながら、7 行目の後半なのですが、そのような関連がみられなかったという報告もあり、Huang ら (2009) それから Suzuki ら (2012) の報告でございます。また、9 行目ですが、出生児の神経行動発達につままして男女差が見られておりますが、例えば 5 歳児の調査でございまして、10 行目にありますように、母親の尿中 MBP 濃度が高いと男児において影響が見られまして、男の子らしい遊び行動が減少したという報告がございまして。しかしながら、15 行目にありますが、神経行動発達に対する影響の作用機序は不詳でございました。

以上をまとめますと、18 行目になります。「以上のように、現時点で入手した文献からは全体的に一貫した傾向の結果が得られなかった。また、尿中 MBP 濃度を DBP の暴露指標として用いる場合の時間的性質に配慮した報告数自体も少ないことから、さらに調査結果の蓄積が必要と考えられる」ということで、時間的性質につまましては、代謝が速いとか、そういう観点とか、影響を受けたときの濃度が重要だということで 24 行目から詳細に記載させていただきました。

以上が「ヒトの健康における影響のまとめ」でございます。

次に、ヒトの尿中の MBP 濃度について追加の知見がありますので、御説明します。

記載しておりますのは 115 ページの 30 行目からになりますけれども、「上記以外にも、最近の日本人の尿中 MBP 濃度の報告がある」というところでして、まず 31 行目、Suzuki ら (2010) は、これは前回どおりそのままございまして、116 ページ目に、2013 年の調査結果が出ていました。これは環境省による 2011 年～2012 年に採取しました 40 歳以上 60 歳未満の 99 名の早朝尿の調査でございまして。結果につまましては、この下にあります表の IV-6 の方にまとめています。一番最後の環境省 2013 という行でして、これですと、クレアチニン補正という、スポット尿から一日量を推定するために、外挿するための補正をかけている数字なのですけれども、中央値が 19、最小値が 6.6、最大値が 670 $\mu\text{g/gCr}$ と、上の 4 つの調査と比べてさほどかけ離れた数字でない結果が得られております。これに伴いまして、疫学調査におきまして不妊の疑いで受診した男性の調査の結果ですとか、あと子宮内膜症の疑いで受診した女性の尿中濃度の記載を削除させていただきました。

次に、最後の追加部分になります。国際機関で新たに評価が出されておりますので追加させていただきます。ページは 124 ページになります。

124 ページの (2) 既存化学物質評価 (2013) というものです。こちらはオーストラリアの保健省の方が出しておきまして、どちらかという食品ではなくて子供のおもちゃや化粧品に対する消費者製品用途の DBP を対象としたリスク評価でございまして。この評価におきましては、そのリスク評価をするためのスターティングポイントとしまして、11 行目なのですけれども、NICNAS はヒトの健康に関連する DBP の毒性の重要なエンドポイントは生殖及び発生への影響に基づく生殖毒性であり、雄性生殖器が最も感受性の高い

標的器官であると考えた。そこで、DBP の妊娠期暴露後に見られる生殖器奇形と矛盾しない、有力な作用機序の主要素である内分泌かく乱、特にテストステロン合成の脱制御及びアンドロゲンの低下に基づき、リスク判定に最も適切な NOAEL を 10 mg/kg 体重/日 (Lehman et al. 2004)、こちらは本評価書(案)では(6)の⑩番に記載しておりますが、ラットの胎児精巣のテストステロン濃度が低下したという知見でございます。これを用いまして消費者製品からの暴露について MOE を算出してしております。結果といたしましては、19 行目なのですが、子供のおもちゃやケア製品による暴露につきまして、MOE は 4,878~2 万 8,571 でしたが、22 行目にありますように、化粧品に対する暴露につきましてワーストケースで、一般集団、これは妊娠期の、妊娠できる可能性の女性も含んでいるのですが、そこでは最大のワーストケースですと 64 ということがあります。NICNAS は、23 行目にありますように、ワーストケースシナリオが当てはまる高暴露者は MOE が 100 未満となるおそれがあり、妊娠・授乳中の女性において子供への生殖発生リスクがあると、そういう判断となっております。

前回からの追加事項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。

非常に多岐にわたる内容で、なかなか全体を通して見渡すというのは難しいところがあるかなと思うのですが、各専門委員の先生方、御自分の専門分野で何か御意見、あるいは文章について修正や追加したほうがよいところがあれば御発言いただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

順番に見ていきますと、最初のほうは毒性、特に亜急性毒性ですとか慢性、発がん性、そういうところが出てくるかと思うのですが、中江先生、何か問題になるようなところは。

○中江専門委員 亜急性と慢性毒性に関するまとめに関しては、事前に見せていただきまして、既にコメントしたものがこれに反映されておりますので、追加することはありません。

○能美座長 那須先生、何か。

○那須専門委員 私も追加することはありません。

○能美座長 それからあと、この物質ですと生殖や発生に対する影響というのはかなり重大な問題かなというふうに思うわけなのですが、小野先生、何か追加で修正ですとかコメントとかございますでしょうか。

○小野専門委員 事前にコメントをした内容が反映されておりますので、特に追加の修正等はありません。

○能美座長 田中先生、よろしいですか。いかがでしょうか。

○田中専門委員 同じです。反映されておりますので。

○能美座長 井口先生、いかがでしょうか。

○井口専門参考人 マイナーなことなのですが、28 ページの⑧の文章にあるだけの、6

行目の「入手した文献に基づく」というところは要らないのではないですかね。全部がそれに基づいているのでは、わざわざ気にすることはないかと。

○能美座長 ええ、そうですね。

では、ヒトに対する影響というところですけども、吉永先生、何かございますでしょうか。

○吉永専門委員 ちょっとすみません、事前に余りきちんとコメントがし切れていなくて、御説明を聞きながら、今ちょっと気にし始めたところなんですけれども、ヒトの影響に関しまして、結論的には 105 ページに書いてあるように、要するに疫学調査の結果が余り一致をみていないという結論は、それで結構かと思うのですが、少し私もこれを見逃していたのですが、影響があったというのとなかったというのが、どれぐらいの暴露レベルでどうだったかという数値的な議論が必ずしもクリアになっていないというか、書いてはあるのですが、もう少し明確に、比較をきちんとしておいたほうがいい。要するに、高いから出ていたとか、低いから出ていなかったとかという可能性もないとは言えないと思うので、その辺りを少し、情報を整理するというのでしょうか、それがもうちょっと必要だったかもしれないという気が今ちょっとしてまいりました。

○能美座長 必ずしも矛盾した結果が出ているということではなくて、もしかすると、実際の暴露されている濃度といたしますか、それとの関係でこういう形になっているかもしれない。事務局のほうでそれはまた検討していただいて、文案の修正を吉永先生と検討していただければと思います。

○今井専門官 承知いたしました。

○能美座長 あとはどうですか、石原先生。今回からということですけども、何か今のお話について。

○石原専門委員 今の吉永先生の御意見に同意しております。

○能美座長 それでは、これまでのところ、先生方からいただいたコメントが大部分反映されていて、今、吉永先生からコメントしていただいたことについても文案を修正していただくということで、議事を前に進めていきたいと思えます。

○中江専門委員 よろしいですか。表記上の問題で 3 点ほど。

まず 1 つは 74 ページ、4 行目から 6 行目ですけども、「高用量の DBP に弱い結合性が報告されているが、結合性は認められない」というところ、意図する意味はわかりませんが、文章としては認められるのに認められないと言う表記になっているので、ちょっと修正が必要かと思えます。意図はわかりますよ。弱いから結合性がないと判断するという意味だと思いますけれども、この文章からはそう読めないのです。

それから、その次は 82 ページ、7 行目から 10 行目です。これはちょっと日本語としてよくわからないのです。「母動物毒性又は一般毒性を伴わずに」というのは、何にかかっているのですか。雄ラットの話ですか、これは。

○今井専門官 ラットの試験におきまして、母動物に投与して雄ラットに影響がみられた

という報告がありますけれども、そのときに母動物への毒性ですとか肝臓への一般的な毒性、精巣毒性は若干切り離して考える必要があるかもしれませんけれども、はみられなかった。そういう意味で記載させていただきました。

○中江専門委員 要は、「母動物毒性又は一般毒性」云々というのがどっちにかかっているのか、この文章だとよくわからないのですよ。今の話だとラットの話ですよ。

○今井専門官 ラットの話です。

○中江専門委員 そういう用量でウサギにも出ましたよということを言っているわけですよ。それなら、ここは、それがはっきりするように、多少いじっていただけるとありがたいです。

○今井専門官 ありがとうございます。

○中江専門委員 第3点は124ページの19行目、「mouthing」というのは日本語にしなくていいですか。

○今井専門官 ちょっと適切な訳語が見つからなかったものですから。英語で「mouthing」というふうな形にしておりました。なめたりしゃぶったりという言葉ですが、片仮名しかちょっと思い浮かばなくて、そのようなほうがよろしいでしょうか。

○中江専門委員 私、その辺は専門ではないので。専門的に日本語の term がないのならしょうがないですけども、要はしゃぶることですよ。口の中に入れてしまうことを言っているのですよね。

○今井専門官 なめたり、しゃぶったり、吸ったりという、具体的に言いますと幼児のおしゃぶり行動を指しますけれども、おもちゃでも、手遊びと、口で味わって遊ぶというか、そういうことをしますので、それを指してございます。

○中江専門委員 何でもいいのだけれども、私、そういう term を知らないのと、東京都のそういうような調査では日本語で言っていた気がするのですよ。ちょっと思い出せませんが。もし日本語の term があれば、そのほうが望ましいかと思えます。なければ、片仮名にするかどうかは、ちょっと判断できないのですけれども。

○今井専門官 調査が足りなくて申しわけありません。探させていただきます。

○佐藤委員 多分、環境省の調査などでも片仮名で「マウジング」と言っていると思います。なので、日本語があれば、そのほうがいいとは思うのですけれども、その辺りを調べて、もしなければ片仮名でいいのではないかと思います。

○能美座長 どうもありがとうございます。

ほかには、全体を通じて何かございますか。よろしいですか。

それでは、以上の点を修正していただくということで、議事を前に進めたいと思います。

それでは、次に資料2と資料3について事務局のほうから説明をお願いいたします。

○今井専門官 では、まず資料2の方から説明させていただきたいと思います。

資料2につきましては、新たに生殖毒性試験、あるいは生殖・発生毒性試験として追加すべき論文かどうか、その文案をまとめたものでございます。

まず、1 ページ目には生殖毒性試験（マウス）としております。これは初めに訂正させていただきますと、32 行目に「Mood」と書いてありますけれども、「y」が抜けておりまして Moody ら（2013）でございます。

この試験につきましては、この資料の最後の 5 ページ目になりますけれども、表形式で簡単にまとめさせていただいております。この表をごらんになりながら聞いていただければと思いますが、雄の C57BL/6J マウスの生後 4 日から 10 日間、または生後 21 日まで DBP を直接 1~500 mg/kg 体重まで投与した試験でございます。そして、生後 4 日から 10 日間投与した場合につきましては、生後 14 日に解剖しまして、雄の子供のころについて状態を調べました。生後 21 日まで投与した動物につきましては、8 週齢まで飼育して、それから生殖発生の影響を見ました。

生後 14 日における影響につきましては、真ん中のカラムにありますように 1 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で AGD が短縮しております。この AGD につきましては、AGD の長さを、体幹長といたしまして肩からしっぽのつけ根までの長さで割った数字で、要するに体の長さで補正した数字の AGD でございますけれども、そちらが 1 mg/kg 体重/日以上で短縮いたしました。また、50 mg/kg 体重/日以上から精巣の相対重量が低下いたしました。それにつきましては、さらに右のカラムに記載しています。

1 mg/kg 体重/日の次に低い用量で影響がありましたのは、この真ん中のカラムの下に書いてありますように 10 mg/kg 体重/日以上以上の投与群でございます。生殖細胞に占めます後期パキテン期精母細胞の割合が低下いたしました。それ以上の投与群ではセルトリ細胞核が中央部に位置する精細管/索の割合の増加ですとか、精原細胞やレプトテン期の精母細胞の割合の増加などがありまして、総合的に見ますと精子形成のおくれやセルトリ細胞の成熟抑制が示されております。また、この 10 mg/kg 体重/日で精巣のインヒビン α の発現が増強しております。

次に、8 週齢では、やはり AGD が 1 mg/kg 体重/日から短縮しております。また、精巣に関する影響としましては、500 mg/kg 体重/日で精巣相対重量が減少しております。また、精巣につきまして病理組織学的検査をいたしますと、全投与群で種々の程度の精細胞形成不全が認められておりました。

Moody らの試験で見られた影響は以下のとおりです。

この試験につきましては、2 ページ目に示しますように専門委員方からのコメントがあります。曾根専門委員の部分は、本日御欠席ですので、事務局から説明させていただきます。2 行目の小野専門委員の下のところにあるのですけれども、「用量が 4 用量以上あり、エンドポイントに関して病理所見の詳細な解析が行われている」ため、「評価書案に記載すべきであると考えます」ということでした。Moody らの報告を「幼少期のホルモン変化に伴うと考えられる精巣重量の変化、精巣の病理的変化及び AGD とアンドロゲン受容体に関連した遺伝子発現を指標として評価している試験」とまとめていただいております。

次の、「このうち」から始まる 1 パラグラフにつきましては AGD に関する影響でして、

補正にもよりますけれども、1 mg/kg 体重から影響が出ているということを詳細に記載していただいています。

次のパラグラフではホルモンレベルの変動を説明いただいております、「FSH ほどの用量でも変化が認められない」、「血清インヒピンとテストステロンの値は PND14 の 500 mg/kg 体重/日においてのみ影響が認められている。」また、「アンドロゲン受容体シグナル遺伝子発現の変動も最高用量の 500 mg/kg 体重/日でのみ観察されており」ながら、「病理所見の解析では 10 mg/kg 体重/日でパキテン期後期の精母細胞の減少が認められている」ということです。

2 ページ目の最後のパラグラフですけれども「総合的に判断すると、1 mg/kg 体重/日ではホルモン変動によるとみられる病理所見が定量化されていないため、1 mg/kg 体重/日を LOAEL とする裏付け証拠がないに等しい。したがって、この研究における LOAEL は 10 mg/kg 体重/日と判断できる」という御判断でございました。

曾根専門委員からの御意見については以上です。

続きまして、②の生殖・発生毒性試験 (Zhang et al. 2004) について説明させていただきます。こちらにつきましても、この 5 ページ目に簡単に概要を示しておりますけれども、ラットに Lee ら (2004) と同様に妊娠の後半から授乳期間を通じて、これは強制経口投与した試験でございます。用量につきましては 50、250、500 mg/kg 体重/日の 3 用量でございますけれども、この右の真ん中のカラムにありますように、生後 1 日の雌雄の出生児体重、それから雄の AGD が 250 mg/kg 体重/日から低下しておりました。また、雄の子供につきましては生後 70 日まで成長させてから確認しておりますけれども、そちらでも前立腺の絶対及び相対重量の低下ですとか、精巣上体精子のパラメーターなどがやはり減少しております、このようないろいろなものを踏まえまして、Zhang らは児動物体重の低値と雄児動物の生殖障害に基づきまして生殖・発生毒性の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と特定してございます。こちらについては ECHA の評価でもやはり 50 mg/kg 体重/日というふうに評価しております。

なお、こちらにつきまして、小野専門委員、曾根専門委員、田中専門委員、中江専門委員からのコメントを記載させていただきましたが、いずれも NOAEL は 50 mg/kg 体重/日で評価書案に記載すべきだという御意見をいただきました。

次に、食品健康影響評価のたたき台について説明させていただきます。資料 3 をご覧ください。

今回、Moody らと Zhang らの報告をまだ評価書に記載するかどうか分からないということで、たたき台という形で出させていただきました。概要から読ませさせていただきますと「DBP はフタル酸エステル的一种であり」、3 行目「プラスチックの可塑剤として汎用される化学物質である」。そのため「塗料、接着剤などにも使用され、可塑剤として使用されたプラスチック製品からの揮散によるものを含め、空気、水、ハウスダスト、食品といった環境媒体に見出される」。

次に、7行目から「体内動態のまとめ」とさせていただきます。8行目、「経口投与された DBP は速やかに吸収され、代謝、排泄される。」、10行目「摂取された DBP の加水分解反応は非常に速やかに進行し、最初の代謝物である MBP が生成する。MBP は10%を超えない範囲で ω 、 ω -1-酸化を受け、尿に排泄が認められるが、摂取した DBP は」、大部分なのですけれども、「MBP または MBP のグルクロン酸抱合体として排泄される」。14行目なのですけれども、DBP 及びその代謝物の蓄積性ですが、「組織蓄積性は非常に低いと考えられた」。また、代謝に関する総合的な判断としまして「DBP の代謝に関係するさまざまな加水分解酵素、グルクロン酸抱合酵素」転移酵素とすべきという御指摘があったのですが、まだ反映しておりません、「…、グルクロン酸転移酵素にはさまざまな分子種があり、多くの遺伝子多型が知られているが、代謝、排泄が比較的速いといった点において、大きな種差はないと推察された」ということが体内動態のまとめでいます。

また、18行目なのですけれども「DBP 及び MBP の胎盤通過性が明らかにされている」。ただし、19行目にあるように「胚組織は母体血漿の3分の1以下の濃度、投与量の大体0.12~0.15%であった」という知見が得られています。また、21行目ですが、「ヒトの母乳中から DBP 及び MBP が検出されて」おります。こちらについて「(グルクロン酸抱合体かどうかは不明)」でございます。

次に、毒性について、24行目からまとめさせていただきます。

27行目「実験動物において DBP の経口暴露における急性毒性は低い。亜急性毒性試験では比較的高用量から肝臓及び腎臓毒性が認められた。慢性毒性及び発がん性試験では、げっ歯類を用いた1年間までの試験において、マウスに自然発症がまれな卵管癌の発生が認められたが、統計学的に有意ではなく、特記すべき慢性影響や明らかな発がん性は認められなかった。しかし」、32行目「2年間試験の報告は見当たらず、適切に実施された DBP の慢性毒性及び発がん性試験は入手できなかった」。

次に、国際機関の DBP のヒトへの発がん性の評価を記載させていただきます。33行目の後半からですけれども「DBP のヒトへの発がん性について IARC は未評価であり、EPA は分類できない(クラス D)として」おります。また、次に *in vitro* の試験ですけれども、細胞形質転換試験が行われております。こちらにつきましては陰性であり、また、ヒトでみましても、「現在のところ DBP にヒトでの発がんは報告されていない。」と慢性毒性/発がん性についてもこのようにまとめさせていただきます。

1枚めくっていただきまして、生殖発生毒性について記載させていただきます。

1行目なのですけれども「DBP の投与により雌雄の実験動物に生殖及び発生への影響が示されております。特に妊娠及び授乳期間の母動物に投与した DBP に、母体を介した暴露の雄児の生殖系に比較的低い用量から」これはおおむね 500 mg/kg 以上というふうを考えておりますけれども、「影響が認められた。これらの影響は DEHP と類似して」おります。4行目なのですけれども「このような抗アンドロゲン様作用は、エストロゲン受容

体やアンドロゲン受容体を直接介した作用ではないとする見方もあるが、現時点では作用機序は未解明の部分が残っている。しかしながら、DBP の作用機序にテストステロン合成経路への関与が疑われている知見を踏まえると、動物試験における生殖発生への影響をヒトに外挿することは可能と判断した。」

9 行目ですが「遺伝毒性に関しては、*in vivo* 試験、*in vitro* 試験を総合的に考えると」、11 行目の最後なのですけれども「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。したがって、TDI を設定することは可能である」というふうに結論いただきました。

13 行目からはヒトに関する知見をまとめさせていただきまして「尿中の MBP 濃度を DBP の暴露指標とした疫学調査が報告されているが、全体的に一貫した傾向の結果は得られておらず、現時点ではヒトの知見を定量的なリスク評価の検討に用いることは困難である」と判断しまして「本評価においては動物試験の結果に基づくことが適切であると判断した。」

以降は、まだどのような知見を採るか決まっておきませんので、〇〇と書かせていただきましたが、事務局からの論点といたしましては、2 番目の一番下の四角にありますように、TDI 設定の根拠に適切な試験はどれか、不確実係数をどのように考えるかというところを御議論いただきたいというふうに考えてございます。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

今、資料 2 と、それから資料 3 について説明をいただきました。資料 3 のほうは健康影響評価についてのたたき台ということですので、まず、資料の 2 のほうについてこれから少し議論したいと思います。

資料 2 につきましては、これは Moody たちの 2013 年の比較的新しい論文でありまして、この試験の特徴というのは、生まれてきた子どものほうに DBP を強制経口投与して、その子供に対する影響を調べているという点だろうと思います。そして、比較的低用量で 1 mg/kg 体重/日というところで影響が見えているということです。これについては、小野先生、曾根先生、田中先生、中江先生から既にコメントはいただいているのですけれども、これをどういうふうに、特に LOAEL をどういうふうにとるかというようなところでは、少し意見の相違というのものもあるかなというふうに思いますので、少し議論をしていければというふうに思うところです。

小野先生、最初で恐縮なのですがすけれども、コメントを記載した順番ということで改めてコメントをいただければと思うのですがすけれども。試験の概要も含めまして、必ずしも専門でない方もいらっしゃると思いますので、どういうふうな試験で、どこに特徴があって、どういう理由で LOAEL を 1 mg/kg 体重/日というふうに捉えたかというのを少し説明していただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○小野専門委員 この試験は、今、能美先生がご説明をされたように、通常だと母体に投

与して乳汁からの投与という形になるところを、生まれたばかりの子どもに強制経口投与しているというところがちょっと余り行わないような形の試験です。

主な影響としては、AGD の短縮と精巣での精細胞の形成不全が認められていて、曾根先生も書いているように、AGD の短縮のほうは体の長さとかで補正したりとか、いろいろな補正の仕方です。少し見え方が変わってきてしまっていて、ちょっとこれで NOAEL、LOAEL の議論をしていいのかなというような感じではあるのですが、精巣のほうの精細胞の形成不全のほうは、8 週齢でしたか、成長させた後にみたデータで見ると、どの投与量でもちょっと形成不全が出ているような感じのデータになっていて、そちらはラットとかで認められている影響と、要するに同じ影響ですので、この剤の影響として無視するわけにいかないのかなというふうに考えました。そのようなわけで、コメントに書いたように、そこを影響と捉えるという判断のもとに、LOAEL は一番下の用量、1 mg/kg 体重/日で記載はすべきだろうと思います。

コメントを書いたように、雄の児動物への生殖系への影響を示すデータって、ラットばかりではほかの動物種がほとんどなかったのですよね。そうするとラット特異的なのではないかなという考え方もあり得るのですが、ここはちょっと特殊な実験ではありますけれども、マウスでも出るという意味からも一応載せるべきだろうと。ただ、最終的な TDI の評価は、今言ったようにちょっと特殊な投与の仕方をしていきますので、この試験よりは Lee らの試験のほうが妥当なのかなというふうに僕は思います。

○能美座長 ありがとうございます。母体のほうに投与して胎児に対する影響を見るというような情報、それに対して、これは生まれてきた子どもの方に直接強制経口投与ということで、そうすると、代謝物、母体のほうに投与した場合ですと、代謝されて出てくる MBP というのがやはり子どもにも暴露するということがあるのかなと思うのですが、直接子供のほうに DBP を投与してやると、子供のほうにどれぐらい代謝能力があるのかわかりませんが、もとの物質については、同じ何 ppm で投与しているといっても、実際に暴露される物質というのは少し質的にも違うのかなという気もするのですが、そういう点はいかがなのでしょうか。

○小野専門委員 ちょっと、僕は代謝のほうは余り詳しくないので、子供に DBP を直接投与したときに MBP がどれぐらいできるか、その辺についてはちょっとよくわかりませんが、母体経由で暴露するのはかなり状況は違うというのは明らかだと思います。

それから、この次に議論するのかなと思いますが、この資料 2 の②の方の母体に強制経口投与してというラットの試験がありますけれども、ちょっと評価書（案）の動態の方などを見ると、この物質自体は代謝、排泄はかなり速いようなので、そうすると、強制経口投与すると血中濃度は一過性に急激に上がっていきます。胎児というか、子どもにいくときには、混餌投与であれば持続的に暴露され続けるのに対して、この試験のように子どもに直接経口投与でも、親に強制経口投与でも、どちらでも同じですが、強制経

口投与の場合は体内動態的には、急激に上がって急激に下がるという形になると思うので、そういう意味からでも、ちょっと、暴露される状況としてはかなり違うということになると思います。

○能美座長 そういうことも、その TDI に入れるときの試験として適切かどうかというところに関係してくるということですね。

横井先生、突然ですけれども、こういう生まれたばかりの子どもというのですか、そういうものに代謝能力というのはあるものなのですか。

○横井専門委員 一般にほとんどないですけれども、ただ、加水分解酵素のそういう詳細な検討があったかは、ちょっとすみません、フォローしていなくてわからないのですけれども、CYP (シトクロム P450) などは、もう生まれたころはほとんどなくて、それから順に発現してきます。UGT (ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸トランスフェラーゼ) も比較的成長に伴って発現していきますので、すぐはかなり低い。ですから、この 4 日齢に強制経口というのは、かなり特殊な条件かなという気がします。

○松永専門委員 横井先生が言われたとおりだと思いますけれども、UGT に関しては分子種がございまして、胎児から発現しているタイプと、それと出生後、急激に高くなるタイプがございまして、基質も違います。そういうものが少しありますので、それがどちらのタイプがこのグルクロン酸抱合にかかわっているかとなるとちょっとわからないのですけれども、ヒトの場合に関しますと、出生前はほとんどやっぱり非常に低くて、出生後に非常に高くなるというふうに言われています。人によっては出生後も高くないタイプがありますので、治療としてフェノバルビタールみたいな投与をするというタイプがあって、新生児黄疸が出る患者さんですね。そういう人たちは特殊な例で、通常は生まれてから高くなるというのが一般的に言われていると思います。

加水分解酵素に関しては、私も詳しくは知りません。ただ、エステラーゼ等はずっと非常に高い活性を持っていますので、ターンオーバーも速いですし、そういうものから考えると、ある程度発現していると、もう代謝するのかなと思います。

○那須専門委員 私は、DBP ではないですけれども、DEHP の加水分解の年齢差というのを測定したことがあるのですけれども、確かに生まれたばかりの 2 日齢のマウスはかなり低いです。だから、DBP ももし同じように代謝されるとしたら、やはり生まれたばかりの新生児の段階では加水分解能は低いと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

あと、那須先生、この論文自体について全体に伺いましょうか、何か。

○那須専門委員 私は、Moody のものは、やはり幼若マウスのほうが成熟マウスよりも感受性が高いような気がするのです。だから、直接投与したという実験では貴重な例なので、TDI に使う、使わないは別として、比較的新しい論文でもあるので、私個人的な意見としては、やはり評価書 (案) に載せておいたほうがいいのではないかとこのように思います。

○能美座長 ありがとうございます。

曾根先生はきょう御欠席なので、田中先生、何かこの Moody の論文について御意見はありますか。既にコメントはいただいていますけれども、追加ないしはコメントをいただければと思います。

○田中専門委員 私は、いわゆる TDI の根拠になるような NOAEL、LOAEL の設定のための文献としては、今までの生殖・発生毒性試験の中で同列に並べて評価すべきではないというふうに思っています。先ほどから何回も出ていますけれども、これは、直接 juvenile というか、幼若動物に投与していますので、もし今までの生殖・発生毒性試験、いわゆる母体を通して胎盤経由だったり、あるいは乳汁経由だったりしたもので、例えば出生児が乳汁によって一日どれぐらい暴露されているかとか、そういう数字がないと、直接投与した一番下の量が 1 mg/kg 体重/日ですか、その量というのが実際、通常お母さんの乳汁から暴露されたときと、どれぐらい違うものなのかというのがちょっとよくわからないものですから。だから、もしかしたらかなり感受性も高いということもあるし、それから、実験系から考えると、かなり過度にといいますか、割と強目に影響が出てしまうのではないかなという気がしますので、そういう意味からも、ちょっと同じ土俵で論じるべきではないというふうには思います。

ただ、文献の価値といいますか、それに関しては先ほどの先生方から出ていますように必要なものだと思いますので、それについては、実際評価書（案）の中には（8）の③の精巣毒性及び雄性生殖器系の発生影響の作用機序か、どこかに入っていると思うのですが、そこで上げられているということでもいいのではないかなというふうに思います。

○能美座長 この試験の LOAEL という意味では、1 mg/kg 体重/日というのを LOAEL というふうにしてよろしいものなのでしょうか。

○田中専門委員 それについて、私はこの試験でそれを LOAEL ということで、今までのほかの発生毒性試験の中に同列に入れて、LOAEL は 1 mg/kg 体重/日ですよというふうに言うのはどうなのかとは思いますが。

あと、すみません、ちょっと実験の方法の話なのですが、確かに幼若動物を使って直接投与するというのはあるのですが、ラットなどでも生後 4 日ぐらいから投与するという実験などはありますが、これをちょっと読むと、その辺りの投与の方法というのが余り詳しく書かれていなくて、ピペットで投与するとかというふうになっているのです。溶媒はコーンオイルなのですが、そういう粘稠度が高いもので、さらにピペットというのがどういうふうな形態か、ちょっとわからないのですが、そういった投与をするということ自体が果たして適正などうか、ちゃんと投与されているのかなというのがありますし、それから、割とそういう出生児に対する投与の影響というのに、指標としてよく体重とかが使われるのですが、この文献に関して体重というのが、具体的に各群の、その投与された出生児の体重がこういうふうに伸びたとかというのは出ていないのですよね、データとして。何かまとめた形で出ているので、そうすると、何かかなり

投与の仕方ですトレスがかかってしまっている動物とかもいたのではないかなど。何か体重が下がった動物については安楽死させたみたいなのも書いてあったので、となると、本当に割とちゃんと安定したやり方で投与されていたのか疑問に思います。

○能美座長 ありがとうございます。

○佐藤委員 今回の田中先生の話聞いて、ごもっともかなと思って、さらに教えていただきたいのですが、この時期の子どもをいじると、母親が食べてしまうようなことが結構あると思うのですが、そういう心配というのはないのですかね。

○田中専門委員 確かに授乳期、哺育期間中の観察というのが、通常ルーチンの繁殖試験などで行う場合にも、やっぱりかなり慎重にしないと、出生時の検査とかの扱い次第でやっぱり食殺とか、そういうのが起きるといことは確かにありますので、割とその時期の子どもの扱いというのは慎重にしなければいけないというふうには思いますが。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見はありますか。中江先生、何かございますか。

○中江専門委員 皆さんが、今までおっしゃったことの繰り返しになりますので、それは避けますけれども。基本的にやはり TDI の評価に用いるべきでないというのは、皆さんおっしゃっているとおりだと思います。ただし、今、投与方法の問題がありましたが、確かにそのところはややわからないのですが、そういう死にかけたものを除いた状況で、8 週目の成熟してからの精巢の病理所見を見せてもらいましたけれども、きれいに dose-dependent の変化が起こっているのです。少なくとも多くの用量を与えたものには多くの影響が出ているということが事実であると。なので、メカニズムに関する記載もあるわけですから、この実験そのものは評価書（案）に入れるべきであるし、この実験の NOAEL、LOAEL は評価すべきであると思います。その上で、先ほど申し上げたように、ただし状況が状況というか、条件が条件なので TDI の評価には使わないということを明記すべきではあると思いますね。繰り返しになりますが、この実験の NOAEL はこうである、LOAEL はこうである、ただしこれこれの理由で TDI 設定には用いないということを明記すればよろしいかと思えます。実験で出た結果というのがそれなりに価値のあるものだと思いますので、そこは評価すべきかなと思えますね。

あともう一つ、先ほど来出ているように、幼若期というのは感受性が高い可能性があるということをお示ししているのですが、ダイレクトに評価を比較をしているわけではないので若干言い過ぎな部分はあるけれども、そういう意味でも、多分最後の食品健康影響評価を行う場合に子供に対する懸念は恐らく表明することになると思うので、そこへの傍証とまで言えるかどうかはともかく、若干の関係のある情報は与えられるという意味でも、ある程度の評価はすべきかと思えます。

○能美座長 ありがとうございます。LOAEL としては、この 1 mg/kg 体重/日というのでも問題ないということですか、この試験について。

○中江専門委員 はい。さっき申し上げた成獣の精巢は写真を今見直しましたけれども、

やっぱり最低用量から明確に効果が出ていて、かつ dose-dependent に強くなっていてるので、LOAELは1 mg/kg 体重/日とせざるを得ないです。

○能美座長 ありがとうございます。

井口先生、何か御発言はございますか。

○井口専門参考人 もうほとんど言うことはないのですが、中江先生が全部おまとめいただきました。ヒトの場合には、こういう DBP の暴露が直接来るようなことはないのだろーと思えますけれども、そこの注意喚起はやっぱりすべきだと思いますね。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかに追加で御意見ございますか。

○佐藤委員 ちょっとよろしいですか。数値的なものを LOAEL として出していただくのは、それはそれで、この実験があるからいいとは思いますが、ちょっと心配なのは、やっぱり先ほど田中先生の御指摘なさった投与量の話で、論文を見ると、この緑色のファイルなのではございますけれども、94 ページ。

○今井専門官 ⑤番の緑色のファイルの 93 ページ目からの論文になります。

○佐藤委員 Materials and Methods なのではございますけれども、94 ページの右のカラムの真ん中より下の 2 番目のパラグラフになるのかな。その数行目ぐらいになるのではございますけれども、投与量がボリュームにすると 1 μ L/g 体重ということなのですよ。田中先生もちょっと御指摘なさっていましたが、数値をみると体重 1 g ぐらいですよ。マウスの子どもだから。そうすると、1 μ L というのがどれぐらい正確に計られているのかどうかというのが、特にコーンオイルで粘性が高いものですから、それに投与の方法が「pipette」としか書いていないので、やっぱりその辺り、心配だなという気がするので、LOAEL とか何かを記載するのだったら、その数値の問題というのも多少書いていただいたほうがいいのではないかとこのふうには思うのですが。

○能美座長 その記載のところについては、また事務局のほうで案文をつくって各専門の委員の方に見ていただくというふうにはすればと思います。

○今井専門官 ちょっと御質問を返して申しわけありませんが、こちらは、そうすると、生殖・発生毒性試験の項に入れてしまって差し支えないという形ではよろしいでしょうか。それともメカニズムの項に入れたほうがよいですか。

○能美座長 この点、いかがですか。メカニズムの項目に入れるべきか、それとも生殖・発生毒性試験のところへ入れるべきか。でも、どちらかというとならば一般毒性試験の一つであって、ただ投与方法が通常のものとは違うというふうな記載をしておけばとは思いますが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 今、能美先生がおっしゃったとおりでと思います。だから、一応今皆さんが御指摘になった問題もあるので、一般毒性のほうに移して、むしろ参考資料にする。なぜ参考資料にしたかというのは、皆さんが今おっしゃっているような、これこれという理由でというふうにはまとめればよろしいかと。既にメカニズムのところには載っています

よね。だから、詳しくはそちらのほうを見よと。毒性としては、これこれ、こういう条件でこういうデータが出て、この実験の NOAEL はこうであるけれども、これこれの問題があるというような記載を毒性のときの参考資料としてなさればよろしいかと思います。

○能美座長 そういうような形でよろしいでしょうか。

○吉永専門委員 確認にすぎないのですけれども、ここの実験の投与方法。今、中江先生がおっしゃったみたいないろいろな問題があると皆さんが御指摘になったというところの一つに、例えば DBP に暴露することがあるかないかというようなことがもし含まれているのだとすればなのですけれども、やっぱりそれはあり得ると思うのです。幼若期、生まれた瞬間から、もう DBP みたいに環境中に幾らでもあるようなものに関しては、DBP の暴露ということがあり得ると思いますので、DBP を幼若ラットに暴露させていること自体がおかしいということはないのだというふうに思いますので、そこのところはちょっと確認させていただきたいと思います。

○能美座長 そういう意味では、書き方によく注意して、ほかの毒性試験、生殖・発生毒性試験で出してくる LOAEL とは手技というのでしょうか、方法が違ふと。ただ、この試験自体の意義としては、やはり直接子供が DBP に暴露された場合にどういうことが起きるかということを見ています。そういう意味で非常に意義があるし、そこで、そういう試験の中で得られた LOAEL としてはこういう 1 mg/kg 体重/日というものがあるというふうな、そういう記載かなと思いますね。最終的に TDI にどういうものを使うべきかというのは、またその後で議論していければというふうに思うところです。

あと、資料 2 の、今、①の文献についていろいろ御議論いただいたわけですが、もう一つ、②の試験で、これ自体は 2004 年の文献ということですが、こちらのほうはラットの、これは妊娠している母親のほうに強制経口投与して子どもに対する影響を見ているということですね。ですから、強制経口投与ということで、先ほど小野先生のほうからお話がありましたように、餌にまぜている場合とはちょっと状況が違うという点はあるかと思います。ただ、その影響としては、この資料 2 の 5 枚目ですか、横長の表の下側ですね。上のほうは今御議論いただいた、マウスの子どものほうに強制経口投与しているわけですが、下側のほうは SD ラットに投与してということで、やはり子供のほうに対する雄の AGD の短縮とかというのがみられているわけですが、用量としてはかなり高い用量、250 mg/kg 体重/日というような値が得られているということです。これについては、追加したというのは、今回新しく見つかったということですか。

○今井専門官 こちらにつきましては、無影響量がちょっと高目でありましたので、実は Mylchreest らの 2000 年の論文がほかに評価書(案)に載っていますけれども、それと同じレベルの値でしたので、特に TDI とか、そういう設定にはそれほど重要ではないというふうに考えまして、その観点からとりあえず出さなかった論文でございます。しかしながら、Lee の文献の検討におきまして、妊娠期間と授乳期間に通じて投与しているという試験がほかにはございませんでしたので、やはりこういう投与計画で、Lee らは 2

mg/kg 体重/日で出ていますけれども、ここでは出なかったという試験もあわせて記載しておくべきかと思ひまして、ここで記載させていただきました。

○能美座長 そうすると、これは、この横長の資料の 5 ページ目ですか。その投与期間というのがあって、GD12~PND21 ということで、出産した後もずっと母親のほうに投与し続けているということなわけですね。

○今井（智）専門官 はい。授乳期間中に離乳時まで、PND21 が離乳期なのですけれども、妊娠 12 日から、生まれて、それから 21 日までずっと母動物に強制経口投与したという試験でございます。

○能美座長 そういう点で、今、Lee の論文という話があったわけですがけれども、Lee の論文というのがやはり同じような形で妊娠期間から、それから離乳期までずっと投与しているということで、その参考文献というのですか、そういうふうな意味で今回追加したということですね。わかりました。この論文について何か御意見ございますか。

田中先生、こういう投与計画というのは決して珍しくないわけですか。妊娠期間だけではなくて、生まれた後も母動物のほうに投与していくというのは。

○田中専門委員 結局、出生後の発育とか、そういうものを見るのに当たって、農薬などでは繁殖試験はずっと投与し続けていますし、それから医薬品でも、出生後の発生を見るという試験では哺育、離乳まで投与するというのが通常です。

○能美座長 そうすると、母乳を通じて子供のほうは暴露され続けるというふうな形なわけですね。わかりました。ありがとうございます。

ほかに何か、この論文について御意見ございますか。よろしいですか。

それでは資料 3 のほうについて議論を進めていければと思います。資料 3 は食品健康影響評価、この調査会の DBP に関する議論のまとめのような形になるわけですがけれども、TDI を設定することが可能と考えられるわけですがけれども、その根拠となる試験はどれか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。

それを議論するに当たっては、この参考資料がお手元に、きょう配っていただいた横長の資料がありまして、「DBP 実験動物への影響：毒性試験のまとめ（案）」というのがあって、今回の評価書（案）の中に出てきた、いろいろな毒性試験がまとめられているというものです。それで、1 つ非常に重要と考えられる論文というのが、先ほどから話に出ています Lee の論文というのがありまして、8 ページの左端に⑧発生と書いてあって、ラット SD、雌の 6~8 匹で、この GD15~PND21 ということで、Zhang の論文と同じような投与計画であると。ただし、こちらは混餌投与しているという点が先ほどの Zhang の論文とは違いますということですね。ですので、混餌ですから、生まれる前はもちろん母親だけが食べているわけですがけれども、子供が生まれた後は母親の母乳を通じて子供が暴露される場合と、餌を子供がある程度大きくなると食べに行くという両方の暴露形態があるのかなというふうに思うところです。

それで、ちょっと専門官のほうから、この Lee の論文、横長のところを簡単に説明し

ていただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○今井専門官 では、改めて説明させていただきます。

実は、この 8 ページ目には簡単に書いてあるところなのですが、もう少し表形式でわかりやすく書けないかということで、本文中にもう少し詳細な表を記載させていただきます。ページ数につきましては 49 ページ目になります。この試験につきましては、48 ページ目には臓器重量ですとか投与量などが書いてありますけれども、前回も議論していただきましたとおり、病理所見の結果が NOAEL、LOAEL の設定の決め手になってございます。この 49 ページの表と、この表を見ながら説明させていただきますと、この試験では、母親のラットの妊娠 15 日から、出産、それから出産を通じて児動物が離乳するまで、生後 21 日まで一緒に飼いながら、同じケージの中で餌に DBP を混じて投与したという試験でして、主に母親が食べているという状況で、それを通じて暴露しております。生後 21 日を過ぎましたら、子どもは DBP を含まない餌を投与して飼っております。それをそれぞれ大体 8 匹から 10 匹程度ずつ 3 時点に分けて解剖して病理所見を見ております。

それにつきまして、この表の 49 ページ目ですと、上の段が雄児で、それから下に雌の子どもの結果を書いております。雄の子どもにつきましては、乳腺に関する影響と、それからそのほかの精巣ですとか、あと肝臓に対する影響も若干あるのですけれども、そこを分けて書いてございます。

まず、精巣ですとか、その他の器官に対する影響を雄児の影響で見ますと、まず生後 21 日では、1 万 ppm からだんだん用量が下になっていくところなのですが、もう 20 ppm の時点から精母細胞の形成低下が有意に見られてございます。そして、だんだん用量が上がりますと、精巣上体管の横断面積減少ですとかライディッヒ細胞の凝集がふえるとか、精巣毒性がだんだん強くなっていくというのが見てとれるかと存じます。しかしながら、生後 11 週になりますと、この精母細胞形成の低下につきましては、この 1 万 ppm の用量のところにおきまして精細管の生殖細胞発生の欠損という形で出ておりまして、2,000 ppm と 1 万 ppm で生殖細胞発生欠損が起きておりました。こちらについては影響が残っておりますけれども、低用量において影響は、精母細胞の発生の低下はなくなっている、回復しているという形になります。

しかしながら、下の乳腺の影響を見ますと、生後 21 日は乳腺については有意な影響は出ておりません。しかしながら、生後 11 週になりますと、乳腺につきまして、先日も議論になりましたように、ほとんど全ての解剖した動物に、投与群につきましては 20 ppm から 8 匹のうち 8 匹ですとか、8 匹のうち 6 匹とかに腺房細胞の空胞変性が見られてございます。同じように腺房萎縮、それから腺房乳芽という組織の面積の減少というところが認められております。この影響につきましては、下線が入っていますところが有意な影響なのですけれども、生後 20 週になりまして、1 万 ppm、2,000 ppm、200 ppm で腺房萎縮が有意に増加しております。また、腺房細胞の空胞変性も残っておりまして、有意差がついているのは 200 ppm からですけれども、生後 11 週で起こった乳腺の影響は生後

20 週でも高用量では残っているという状況でございます。

一方、雌の子供になりますと、逆に生後の 21 日で乳腺に影響が出ておまして、これはやはり最低用量から腺房乳芽の形成不全が有意に起こっております。しかしながら、雌の子供の場合には、生後 11 週には乳腺への影響はもう消えておまして、生後 20 週でも見られません。しかし、生後 11 週で雌の子供に病理所見が見られておりますのは、最高用量群で小型の下垂体、下垂体の機能がちょっと落ちているような状況になってございます。生後 20 週になりますと、雌の子どもには投与の影響で病理所見は見えてございません。

最後に、雄の乳腺の影響について若干補足させていただきますと、評価書案をちょっと戻っていただきまして 46 ページ目になります。26 行目になりますが、雄では生後 21 日目では乳腺への有意な病理所見はないのですけれども、26 行目にありますように、生後 21 日では雄の全投与群で、統計学的に有意ではないが、腺房乳芽の拡張または乳管の拡張した動物が各群 1~3 匹に見られたということが記載されておまして、有意ではないのですけれども、生後 21 日目からこういう影響は見られてきているということがわかっております。

以上が Lee らで見られました病理所見についての説明でございます。以上です。

○能美座長 ありがとうございます。これがかなり低い用量で影響が見られている論文の一つということだと思います。

そのほかに低い影響が見られている論文としては、Mylchreest ら (2000) ですか。先ほど来お話が出ていましたけれども、これもまた参考資料の横長のほうではどうですか。

○今井専門官 Mylchreest らにつきましては 3 報論文を出しておまして、7 ページ目の最後に 2 報記載されております。8 ページ目の一番上のところに 2000 年の論文が、ちょっとわかりづらくて申しわけありませんけれども、1 報記載させていただきました。最も低い NOAEL、LOAEL がとれておりますのは、この 8 ページ目の 2000 年の報告でございます。

○能美座長 この場合でも、LOAEL としては 100 mg/kg 体重/日というふうな値になっているということですね。これが 1 つ、これが TDI 設定というときの候補の論文で、そのすぐ下が、今、専門官から説明のあった Lee らの論文というもので、この場合ですと、一番低い LOAEL の候補としては 20 mg/kg というのがあるということですね。ただし、それは飼料中なので、実際の暴露されている量というのがどういう値なのかというのは、またもう少し後で議論する必要があるかと思えます。

あとは 9 ページの真ん中のほうにある Lehmann たちの論文、2004 というもので、この場合ですと LOEL という形で 50 mg/kg 体重/日、NOEL が 10 mg/kg 体重/日ということだということです。

あと、もう一つは Wine たちの論文というので、これはその次のページですね。10 ページの一番最後の論文がありまして、これはラットの 2 世代生殖・発生試験ということ

で、これが、LOAEL が雄と雌で少し違っていて、雄が 52 で雌が 80 mg/kg 体重/日というふうな値が出ているというところです。

ですから、数値だけを見ていくと、先ほど専門官のほうから紹介がありました Lee の論文というのが低い値を出しているわけですがけれども、今紹介させていただきました幾つかの論文、Mylchreest ですとか Lehmann、あるいは、この Wine たちの試験というの也是比较的低い LOAEL、あるいは NOAEL、NOEL というものが提案されているというところです。こういう中から、どの試験を TDI の設定に用いたらいいかということを考えていかなければいけないわけですがけれども、ほかの論文、適切なものがあれば提案いただいて全く問題ないと思うのですけれども、どの論文のどういう値をとっていくかということについて少し議論させていただければと思います。

生殖影響ということで、先ほど来なのですけれども、田中先生、何か TDI 設定に当たって一番よいといえますか、適切な論文ということでは、どのようにお考えになられていますでしょうか。

○田中専門委員 一番低いのが Lee ですよね。それについてコメントさせてもらったのですけれども、結局、最終的なこの試験の評価、一番下の 20 ppm 群での評価というのが、乳腺と、あと精巣の組織変化ですので、それが本当に毒性学的な意義としてどれぐらいあるかということで、それで決めればよいというふうに思っております。

○能美座長 これは一般的に、こうした精巣の組織変化ですとか乳腺の変化というものを毒性学的な指標、あるいは評価値として用いるということは一般的にあるものですか。

○田中専門委員 精巣毒性に関しては、当然それが一番重要な指標になると思うのですけれども、ちょっと私、乳腺に関しての評価というのは余り今まで、それが毒性影響だというものというのを余り見た覚えがないものですから、その辺りがちょっと今回わからなかったのです。それで、中江先生のほうが組織の変化に関してよく見ていただいていたのかもしれないので、中江先生の御意見を伺ってからというふうに思っていたのですけれども。

○能美座長 中江先生、その点を含めて、評価値として TDI 設定について一番ふさわしい文献、論文、あるいは値など、御意見があればいただければと思います。

○中江専門委員 結論的に言うと、やっぱり Lee のものをとらざるを得ないと思います。一応組織をみせていただいて、論文、あるいは評価書（案）にまとめてあるとおりのものが写真上もみられますので、その点についても、病理学的な評価としては問題がないと思います。

先ほど来、可逆性云々という話もありましたけれども、やっぱり先ほどの御説明があったように、可逆性のあるもの、あるいはないものもあるわけですがけれども、それを総合的に見ると、一番下の dose で出ているというのは言っているであろうと思いますし、それは DBP の総合的な毒性としてという意味になりますけれども。それからもう一つは、この Lee の論文のところに、もちろん先ほどおっしゃったようにこれは混餌なのでどれだ

け実際に入っているかというのは難しいところなのですが、一応この論文においては各タイムポイントで体重と food intake を見ていると。そのデータは出ていませんけれどもそう書いてあって、それで、一番最後のコンクルージョンのところ、一番下の用量が、そこまではずっと ppm で書いてあるわけですが、一番下の用量が 1.5~3.0 mg/kg 体重/日に当たるとわざわざ書いてあるので、これは恐らくこの人たち自身が food intake を見て、そこから計算したのであろうと類推ができます。その類推が正しいかどうかはわかりませんが、そういう書き方をしている refereed paper が通っているのです。恐らくレフリーもそこは気にするところでしょうからコメントをしたはずなので、その結果こうなっているということは、この書き方でレフリーも了解したと。ということは、先ほどの私の類推を恐らくレフリーもしたのであろうと考えますから、となると、その意味でも用量問題はクリアされるのかなと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 すみません。ちょっと確認していいですか。この横長の 8 ページのところの Lee らのところで、上に 0、1.5-3、14-29 mg/kg 体重/日、この mg/kg 体重/日というのは著者らが行っているのですか。それとも違うのですか。

○今井専門官 著者らになります。

○那須専門委員 著者らがこういうことを論文に記載しているのですね。

○今井(智)専門官 はい。この緑色の論文集④の 75 ページ目に Lee らの文献を載せてあります。すみません。80 ページに表ががございます。

○那須専門委員 では、ここから dose を見ればいいわけですね。

○今井専門官 はい。Table 1 の上から 3 番目に、「Maternal parameter」としまして、「Body weight gain」、「Food consumption」で、次に「DBP intake」が入ってございます。

○那須専門委員 わかりました。そうすると、ここから暴露量は推測できますので、今の病理評価のほうがよろしければ、これは、1 つは候補になるのだと思います。

○能美座長 この Table 1 の 1.5 とか 3.0 というのは、今、中江先生が言われたインテークの量という形になるわけですね。

小野先生、いかがですか。この Lee の論文に限らず、どの論文、あるいは値を TDI 設定の根拠とすべきかということを含めて御意見をいただければと思いますが。

○小野専門委員 本来であれば NOAEL が求まっている試験があればいいのですが、低い投与量で行われている試験は、かなりというか、大抵のものが LOAEL までしか、この試験もそうですけれども出ていないという状態で、この Lee らの試験で見られている影響は明らかに被験物質の影響であるというふうに考えられますので、この試験から設定するというのはいいのではないかとこのように私は思います。

○能美座長 こういう場合、可逆的な毒性であるということは、後で議論があると思うの

ですけれども、不確実係数とか、そういうところへ取り込むのかなとは思いますが、毒性として可逆的であったとしても、やはりこういうところではとっていくということによるしいわけですね。

○小野専門委員　そうですね。普通の一般毒性であっても、必ずしも回復性の試験をやっていないから、そういう場合は可逆性かどうかわからないわけですよ。それでも毒性としてとるので、悪い影響ということであれば、この場合とるべきであろうと。対象物が、例えばこれが医薬品とかであれば話は別だと思ってしまうのですが、そうではないですから。

○能美座長　ありがとうございます。ほかにはありませんか。

○中江専門委員　可逆性については今おっしゃったとおりで、この試験は回復期を設定していないので正確な意味での可逆性というか、回復性はこの実験では評価できないわけですよ。可逆性という言葉が私も含めて出てきているのは、評価書の 49 ページの先ほどお話のあった表 III-6 で、雄の子供の精巣毒性が生後 21 日に出ているけれども生後 11 週ではかなり少なくなってきてなくなっているというようなどころをもって言っているわけですね。雌の乳腺に関するものも同じです。ところが、一方で雄の乳腺では逆に 11 週以降に出てきている。先ほど私がちらっと申し上げましたけれども、ですので、この場合、総合的に見れば、DBP の影響は臓器によって変わるけれども常にあるというふうに考えたほうがいいであろうと。それは、今もちょっと御指摘がありましたけれども、医薬品のようである一定期間しか使わないものと違うので、たとえ一部の毒性が成長とともに少なくなっていく、あるいは見えなくなってきたとしても、ほかの毒性がまた出てきてずっと続くのであれば、それは総合的に見れば DBP の影響があるのだと判断すべきであろうということになります。

それと、ごめんなさい。先ほど私、自分の発言がちょっと間違っておりまして、今御指摘があったように摂取量が書いてありますね。表が出ていますので。

○那須専門委員　ちょっとお聞きしたいのですけれども、Lehmann の論文を LOEL、NOEL にしている理由というのは何でしょうか。

○今井専門官　こちらは、事務局の判断でちょっと書かせていただいた部分はございますけれども、これまでのところ、その後有害影響につながらないようなホルモンの変化などにつきましては、DEHP の評価時にはアドバースととっておりました。しかしながら、この Lehmann の試験につきましては、オーストラリアの評価機関、オーストラリア保健省ですとか、それからヨーロッパの ECHA のほうが NOAEL ととっていますので、そこを無視はできないかというふうに考えて、アドバースはつけない影響という形で書かせていただきましたが、もしもっと適切な表現があれば御教示いただければと思います。

○那須専門委員　一応テストステロンは下がっているわけですね。

○今井専門官　はい、胎児の精巣のほうです。

○那須専門委員　下がっていると、何か、それはアドバース・エフェクトにならないのか、

ちょっと井口先生にお聞きしたいと思います。

○能美座長 いかがですか。

○井口専門参考人 ホルモンレベルって常に変動するので、なかなかこういう評価に、下がっているから、そのデータをとるということは難しいと思うのですね。データを何点かとってあればいいのですけれども、1点だけだと難しい。

○能美座長 著者自身も LOEL という言い方をしているわけですね、LOAEL ではなくて。

○中江専門委員 いいでしょうか。ちょっとその点で質問があるのですけれども。私、添加物専門調査会のほうにも入っていますけれども、そちらでは基本的にアドバースでないものは言わないことになっている。言わないというか、書いたとしても、わざわざ NOEL だ、LOEL だということは書かないのですよ。NOAEL があれば LOAEL も書かないのだけれども、それはともかくとして、アドバースであるかどうかのほうを深く考えて、あちらの専門調査会ではそのようにしていると私は理解しています。

ちょっと話が横にそれてしまいますけれども、JECFA で NOEL だ、LOEL だと言っていることも、JECFA のほうに行っておられる先生のお話で、JECFA の言っている NOEL はこちらの言っている NOAEL である、あるいは逆に NOAEL であるものを NOEL と彼らは呼ぶということがわかっているのです。ですので、この専門調査会のルールが、それはそう書くというのであれば、またちょっと変わってくるのですけれども、そういう調査会ごとのニュアンスの違いがあるかとは思うのですね。

この話は、今、井口先生からもお話が出ましたけれども、このものを LOEL だ、NOEL だと言う必要が余りない。こういう変化がありますよということは書けばいいけれども、例えば、そういう影響が「出る、出ない」のメルクマールがこれしかないのであれば、それは何らかのことを書くか、あるいはこれではわからないと書くか、そういうのが必要だけれども、ほかのデータがあるので、わざわざこのテストステロンの変化を、先ほど井口先生がおっしゃったような問題もあるにもかかわらず LOEL だ、NOEL だと言う必要は特にない。著者が言っているとか、あるいはどこそこが言っているというのであれば、それは事実なので書けばいいですけれども、専門調査会としてこれを LOEL だ、NOEL だと判断する必要はないと私は思います。

○能美座長 ありがとうございます。その点、事務局のほうで評価書案を改訂していくときに留意してもらって改訂してもらえればと思います。

○今井専門官 次回には、御意見を踏まえまして記載を改めさせていただきます。

○能美座長 そうですね。

ほかに、今、何名かの先生方から TDI 設定に一番ふさわしい文献はどれであるかというふうなことについて御議論をいただいたのですが、何か追加とありますか、御意見があれば。今のところだと、Lee らの論文というのが一番 TDI 設定において適切な論文ではないかということで、これはかなり低い値であるわけですけれども、20 ppm という形

で、ただ、実際どれぐらいの量を摂取しているかということになりますと、先ほど中江先生からお話が出ましたように、幅のある値というのですか、その 1.5-3 mg/kg 体重/日。

○中江専門委員 先生、ごめんなさい。幅があるというのは、これはフードコンサンプションをはかっているのが、3回はかっているのかな。その3回ごとに数値が違っていて、フードコンサンプションが違うから当然摂取量が変わるので、そういう意味で 1.5~3 mg/kg 体重/日になっていますけれども、例えばある一時点での標準偏差はかなり少ないですから、幅があるという御意見はちょっと違うと思います。

○能美座長 わかりました。失礼しました。そうすると、どの値だったときにといいますか、どの用量の DBP をとったときにこういう影響が出たのかというふうな議論になるかと思うのです。あるいは、3つの段階でフードコンサンプションをはかっているけれども、どこの時期がそういう精巢への影響等の原因になっているかということとは特定できないということになると、では一体どうした用量をもって TDI 設定に用いていくのかということが、ある「1.5~3 mg/kg 体重/日」という中の、狭い範囲の中での、非常に技術的な議論になるわけですが、どういうふうにしたらいいでしょうという、なかなか余り多くない例かなとは思いますが、この点について何かお考えはありますか。非常に精密な実験が行われているので、かえって、それをどういうふうにしてこうした評価の中に取り入れたらいいかということが問題として出てくるかなと思うのですが。

田中先生、前に事務局のほうからもこうした質問をさせていただいて、お答えいただいているかと思うのですが、改めてちょっと御説明といいますか、お考えをお聞かせいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○田中専門委員 以前事務局のほうから依頼があったのは、用量が、mg/kg 体重/日で換算した値が、この実験ですと妊娠期と、それから授乳期の前半と授乳期の後半という時期で分かれています、それぞれの値が違うから、ではその代表値というのはどこに持っていくのかという話だったと思うのですが。

これについては被験物質摂取量という表現をするのですが、農薬の繁殖試験では、混餌の試験などではそれで計算して出しているのですね。その場合に、繁殖試験ですと交配前 10 週間投与して、その後妊娠、それから哺育期間ということで、続けてやはり投与していますので、この実験と同じようにそれぞれの期間ごとに出しているのです。

それで、例えば繁殖試験などで代表値はどうするのだという話に関しましては、一定の出し方というのは特になくて、私が経験している中では一番長い投与期間のものを代表値とするということで、交配前 10 週間投与している、その時期の数値を代表値として出したり、あるいは単純に各期間の値の平均値で出したりということで、特にこれが絶対のやり方ですよというのはないものですから、この試験に関しての個人的な意見としては、繁殖試験などでもそうなのですが、授乳期間の後半になりますと、先ほどもちょっと話が出ましたが、子どもが自分でみずから摂取してしまうというところがあるので、そうすると要するに、よりプラスというか、多目に計算されてしまうことがあるので、そ

れについては外したほうがいいのかということがあって、この試験でいうと妊娠期と、それから授乳期の前半の平均値で出せばいいのではないかなというふうに思いました。

○能美座長 ありがとうございます。非常に重要なポイントになって、今、事務局のほうから手持ちの資料まで配ってもらったのですが、時間があと 3、4 分ということになってしまいまして、ですから、きょうの調査会でのまとめとしましては、TDI 設定に当たっては、この Lee の論文を使おうということで同意が得られた。ただし、その Lee の論文では母親のほうに混餌で投与しているわけですけれども、実際に食べている量というのが、妊娠期間中と、それから子どもが生まれてきてから 2 日目から 10 日目、それから 10 日目から 21 日目で少しずつ違っている。21 日目のところでそういう精巣等に対する影響というのがみえているというのですが、それはどの時期がその影響の原因になっているかというのは特定できない。そういう中でどういうふうに TDI を設定する場合の用量を決めたいか、そこが一つの議論になっていると思います。

今、田中先生のほうからは、授乳期の後期、後ろを除いた、ですから妊娠 15 日目から 20 日目と、それから出生 2 日目から 10 日目、そういう値の平均値をとったらどうですかという御意見が出されたということです。事務局としては、今、手持ち資料で配らせていただきましたように、授乳後期も含めて平均をとってはどうですかということで提案をしているという段階です。これについては、ちょっとこれから 2、3 分でというのも難しいと思いますので、次回の調査会のほうに持ち越させていただいて、その間、まだ日にちがありますので、各専門の先生方から御意見があれば事務局のほうへ送っていただければというふうに思うところです。

ということで、残りの不確実係数をどういうふうにするかとか、あと、実際に資料 3 の食品健康影響評価の文章、それをどういうふうにつくるかということについては、次の調査会で議論していきたいというふうに思います。またそれまでの期間に各先生方から御意見があれば、食品健康影響評価の文章などについてこうすべきだとか、あるいはこういうことを含めるべきだという意見がございましたら、事務局のほうに送っていただければというふうに思います。

それでは、事務局のほうでは、きょうの議論を踏まえて次回の専門調査会での審議に向けて準備をよろしくお願いします。

○中江専門委員 ちょっと疑問がどうか、わからないところがあるので教えていただきたいのですが、健康影響評価は、今のたたき台に書いておりませんが、先ほどちらっと申し上げましたけれども、子どもの影響と大人の影響を分けますか、それとも分けませんか。

○能美座長 TDI 設定に関してですか。

○中江専門委員 TDI の設定も含めて、子どものほうがよりセンシティブですよというような、TDI を別途設けるかどうかはちょっと別として、そういうことをなさるおつもりなのか。あるいは、付記するにしても、それは評価としてはあくまでも一括でというふ

うにお考えなのか、どちらですか。

○能美座長 そうですね。事務局とも相談しなければと思いますけれども、TDI の値としては 1 つをとるけれども、付記として、今、中江先生がおっしゃられたように、子どもに対する影響ですとか、前の DEHP のときにはヒトに対する影響ということで、附帯事項ではないですけれども、今後ともこういうことをみとっておく必要があるのだというような文章を入れたかと思うのですが。これはあと吉永先生ともお話ししなければいけないと思うのですけれども、今回、DEHP ほどたくさんの文献というのはありませんが、ヒトに対する影響というの、もうちょっと相反するようになっているかもしれませんけれども、全くないわけではないということで、ですから、そういう文章を最後の健康影響評価の文章の中に入れるというのはあることなのではないかなというふうに思います。

○中江専門委員 何でお聞きしたかという、これ、Lee の論文が TDI 設定の根拠に恐らくなるだろうと。それ自体は私も反対しているわけではないのですけれども、問題は Lee の試験で被験物質を母動物に与えていますけれども影響が出ているのが子どもなのだという点ですよね。母動物では、体重がちょっと変わっているとか、その程度しか書いていない。しかしながら、先ほど来議論になっているように、LOAEL は結構低い。ただ、この数値は母の摂取量なので、子どもの摂取量はわかりません。何を言いたいかというと、もし子どもには感受性が高いですよというような話をするのであれば、それをもって大人の TDI を決めていいですかというのが若干疑問に思ったのです。子どもでない一般毒性のほうだけで、例えば成人に対する TDI なり何なりを決めて、それとは別にこうですよ、子どもの場合はセンシティブかもしれませんよということを書くべきなのかが、ちょっと私、混乱してしまったので、その辺のお考えを聞きたかったということなのです。

○能美座長 今、私もそれについて中江先生から御提案されて、そういう考えもあるのかというふうに思ったところですが、ちょっとそこも含めて、もし中江先生のほうから最後の文章としてこういうものはどうだというような形で事務局のほうへ送っていただければ、みんなで回覧して、次の調査会で検討というふうにさせていただければ。

○磯部評価第一課長 今の中江先生のお話は、結局 Moody の論文をどうみるかということだと思うのです。Moody の、確かに通常の生殖発生毒性の試験ではないのだけれども、新生児にああいう形態で暴露した結果をどういう形でこの中で、参考資料にするにしても、どんな書き方がいいのだろうかということの御提案だと思うので、今、いいアイデアがあるわけではありませんけれども、過去のいろいろなものを探してみても、例えばそういったケース、TDI は Lee にするにしても、参考資料にするにしても、こういったことについて今後のフォローアップが要るとか、そういったものは今後よく注意が要るとか、ALARA の原則で全般的になるべく低くするよう努力しようとか、いろいろな言い方があるかというのを調べさせていただいて、次に向けて御相談をさせていただくということで、よろしければそんなことをやりたいと思います。

○山添委員 今のそのことなのだけれども、従来、毒性の先生方が、テストステロンの

imprinting のことの結果をどういうふうに評価してきたのか、僕も知らないのですが、テストステロンが非常に若い 1 週間ぐらいの間に imprinting してしまいますよね、いろいろなホルモン分泌とかいろいろなものを。これは基質的な影響にはほとんど出てこないもので、それをどうみるかということ、今回のものはそれをかすっているような気がするもので、それも、今後の話で、きょうのお話ではないのですけれども、ちょっと頭の中に入れていただければと思います。

○能美座長 そういう意味で、TDI の値そのものということでもなくとも、考え方として非常に重要な点だと思います。なので、事務局のほうでも今、課長のほうからおっしゃられたように、これまでの文案を調べていただいて、あと、中江先生

、また、ほかの委員の先生も、ぜひこうしたほうが良いという文案があれば事務局のほうへ送っていただければ、それを次回の調査会でまた検討したいというふうに考えます。

それでは、議事の (2) その他について、事務局より何かあればよろしく申し上げます。

○今井課長補佐 次回は 3 月 6 日の開催を予定しております。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、以上で第 26 回器具・容器包装専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。御苦労さまでした。