

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第27回会合議事録

1. 日時 平成26年3月6日（木） 15：00～16：46
2. 場所 食品安全委員会中会議室
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) フタル酸ベンジルブチル（BBP）の食品健康影響評価について
 - (3) 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、曾根専門委員、
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 食品健康影響評価案（たたき台）
 - 資料3 疫学報告における尿中MBP濃度からのDBP摂取量計算
 - 資料4 フタル酸ベンジルブチル（BBP）に関する物質の概要及び国際機関等の
評価
 - 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 それでは、定刻になりましたので、ただ今から第 27 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 名全員に御出席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。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、(2) フタル酸ベンジルブチル (BBP) の食品健康影響評価についてと、(3) 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 5 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 (DBP)」、資料 2「食品健康影響評価案(たたき台)」、資料 3「疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算」、資料 4「フタル酸ベンジルブチル (BBP) に関する物質の概要及び国際機関等の評価」、参考「DBP 実験動物への影響：毒性試験のまとめ(案)」。

以上でございます。不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは次に、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 提出いただいている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、議事の (1) 番、フタル酸ジブチル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、DBP の TDI の設定根拠として Lee らの論文 (2004)、ラットの生殖・発生毒性試験、LOAEL は母動物の飼料中 20 ppm、1.5~3 mg/kg 体重/日が適切という議論がありました。

本日はまず資料 1 の評価書(案)について前回からの修正点の確認を行い、次に資料 2 の食品健康影響評価案について TDI の設定根拠となる LOAEL の値と不確実係数を含めて議論していきたいと思っております。

フタル酸ジブチルの審議が終わりましたら、次にフタル酸ベンジルブチル (BBP) の審

議に入っていきたいと思えます。

それでは、まず資料 1 と資料 3 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 の修正点と、それから資料 3 について順を追って説明させていただきます。

まず資料 1 の 14 ページをごらんください。前回は説明いたしましたが、四角のところ
に事務局それから専門委員方からのコメントを書かせていただいています。また、訂正し
たものにつきましては取消し線、追加したものについては下線をつけて示しています。

14 ページの取消し線で示しておりますものにつきましては、場所を移動させていただきました。
16 ページ目をごらんください。16 ページ目にこの *in vitro* 試験を移動させて
いただきました。さらに、審議の後に、代謝につきまして専門委員方からいろいろ情報を
いただきまして、新たに 26 行目から b. 乳児期の代謝という項を記載させていただきました。
この内容につきましては、28 行目、実験動物を含め、新生児期を含め乳児期の
DBP の代謝に関する情報はほとんど見当たらなかったという状況でございました。30 行
目、しかし、DBP の加水分解活性が知られている肝ミクロソーム画分におきまして、32
行目、雄の FVB マウスを用いた実験では、生後 1 日の CES1、2 (カルボキシエステラ
ーゼ 1、2) の発現や活性は極めて低かった。しかし、34 行目、1 歳未満のヒト肝臓では、
次のページに移りまして 1 行目、発現は有意に低かったが、モデル基質に対する活性は
変わらないことが報告されておりました。また、3 行目にありますように、DEHP の加
水分解酵素、こちらが雄マウスの生後 2 日では極めて低いことと一致するという
こととございました。DEHP につきましては DBP と類似構造を持っています。またこのように、
4 行目ですが、CES 1 及び 2 の発現には種差や臓器特異性があるという知見がござい
ます。ヒトとそれからマウスやラットの種差があるということです。

次に 7 行目ですが、乳児の消化に関する知見でして、成人と異なり経口摂取した DBP
の加水分解には、新生児期の脂質代謝に特有な母乳中リパーゼや消化管リパーゼが寄与
すると思われるということとございます。

10 行目は、以前からありましたグルクロン酸抱合に関するものをここに移動させてい
ただきました。

この知見を踏まえまして体内動態のまとめに反映させていただきまして、19 ページ目
に、12 行目からなのですけれども、新生児や乳児では体内に存在する MBP の抱合・排
泄が遅い可能性が示唆されているとしました。14 行目に、代謝の第一段階での加水分解
反応は、新生児では消化管のリパーゼや、それから母乳中リパーゼの寄与、肝臓や小腸の
中にはエステラーゼの中には、生後一年程度までは成人より発現が低いものがあるとい
うことから、17 行目、成人と比べて未解明な部分があると思われるというふうに追加さ
せていただきました。

次に、追加の知見について移らせていただきます。25 ページ目をお願いいたします。
前回の審議におきまして、新たに Moody ら (2013) とそれから Zhang ら (2004) とい

う試験を審議いただきました。審議の結果、評価書に記載するということが決まりましたので、Moody につきましては 25 ページ目の亜急性毒性の参考という形の位置に記載させていただきます。前回審議いただきました文案から変わった部分について、見消しで訂正、追加をしております。

この内容につきましては、例えば 26 ページに移りまして、11 行目、AGD は未補正の場合、50、100、500 mg/kg 体重/日で減少しましたが、体重で除した場合には、500 mg/kg 体重/日のみで減少したり、27 行目で、8 週齢になると体重で除した AGD は 1 及び 500 mg/kg 体重/日と若干一貫性がない形で減少したということを追加させていただきました。この試験の考察につきましては、27 ページ目にまとめさせていただきました。審議を踏まえまして、9 行目に、本専門調査会としては、8 週齢において精細胞の形成不全が最低用量から認められたことから、精巣毒性に基づき本試験の LOAEL を 1 mg、NOAEL は設定できないと判断した。動物数が比較的少ないこと、実験動物の成長や全身状態の指標となる体重データが記載されていないことから、本試験結果を TDI の根拠として用いることは適切ではないと判断いたしました。

しかしながら、14 行目、マウスにもラットと同様の精巣の病理組織学的変化がみられておりますこと、15 行目、さらに若齢ラットを用いた亜急性毒性試験において雄性生殖系へ影響は認められておりますけれども、それよりも低用量であったことは留意すべきと考えました。

また、17 行目から、審議の中でも簡単に説明させていただきましたが、1 mg/kg 体重/日から見られました AGD の短縮は、少なくとも最低用量につきましては、毒性学的な所見が余り十分ではないため、毒性と判断するのは難しいということ、しかしながら 26 行目、今後裏付けデータが得られた場合には、評価の対象として位置づけられる必要があると考えるという形でまとめさせていただきました。

次に、Lee らの試験（2004）に対する考え方、考察について説明させていただきます。ページにつきましては、47～49 ページ目に当たります。今回内容を説明させていただきますのは 49 ページ目になります。本専門調査会としての NOAEL/LOAEL の根拠としまして、13 行目から、生後 21 日目に精母細胞の形成低下がみられた動物が最低用量から用量依存的に増加したこと。投与群間で頻度の差はないが、生後 21 日の雌児及び生後 11 日の雄児におきまして乳腺に組織変化が見られたこと。それから、これは最低用量から増加してございました。したがって、本試験の LOAEL を生殖・発生への影響に基づきまして、1.5－3.0 mg/kg 体重/日と、これは母動物の飼料中で 20 ppm に相当し、NOAEL は設定できないと判断しました。

そして、この試験につきましては、20 行目なのですが、成獣における下垂体重量が、雄では増加傾向を示し、雌ではこれに反して減少傾向を示したこと。最低用量で見られた影響が、精巣、前立腺への影響が生後 20 週で回復していること。生後 11 週で見られた、雄乳腺への器質的変化は生後 20 週では 200 ppm 以上で持続していることを総合的に考

えますと、雄と雌で相反する視床下部・下垂体・精巣軸の内分泌への影響が考えられたということでございます。

また、雄の乳腺については、毒性学的意義は明確ではないが、精巣影響と入れ替わるように生後 11 週では最低用量群からみられたことがあり、生後 20 週についても高用量では持続しておりまして、これは留意すべきというふうなまとめ方をさせていただきました。

次に、新しく追加した試験について 51 ページ目を説明いたします。Zhang らの試験（2004）でありまして、妊娠 1 日目～出産後 21 日目まで母親のラットに投与した試験で、これにつきましては 52 ページ目にありますように、生殖発生 AGD 短縮ですとか、精巣上体の、雄の生殖器官の重量減少に基づきまして、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日。ただし、その上の用量が 250 mg/kg 体重/日と高めですので、LOAEL まではここでは示しておりません。

以上が、資料 1 の訂正点、修正点でございます。

次に、資料 3 をお願いいたします。資料 3 につきましては、前回の審議で御指示をいただきました、疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算でございます。

こちらにつきましては、5 行目なのですが、動物への経口投与試験で DBP による影響が確認されている AGD 短縮、それから血中の性ホルモンレベル、又は精液パラメータの変化をエンドポイントとした疫学調査を対象としまして、現時点で報告されている換算値を用いまして尿中 MBP 濃度から DBP の摂取量を換算しました。つまり、ヒトにおいてどのような量を摂取した場合にどのような影響が出ているかというのを、各報告間で比較できるような形で表にまとめてございました。

試算の方法につきましては、10 行目にありますけれども、DEHP の評価のときに使った方法と同じ方法を使いました。これにつきましては、換算式には一つ、実験的に求められる係数がございまして、その係数は 20 行目に書かせていただきましたが、尿中モル分画排泄率値、こちらが Fue と言いますが、二つの実験値が求められておりますので、この二つの実験値を用いて計算を行いました。

計算結果につきましては、3 ページ目からの表 1、2、3 のほうにまとめています。まず、表 1 につきましては、ここで DBP 推定摂取量という項がありますけれども、これは「乃至」といいますか、「～」で結ばせていただきましたけれども、特に範囲を示しているわけではなくて、二つの推定係数を使った計算値ですので、その計算の結果出ている幅を示しているものであって、疫学報告で何かがみられた範囲を示しているものではございません。

では、まず表 1 の AGD の短縮は、母親の DBP 暴露と子どもの AGD の関連を示しております。1 行目の一番目の上の米国の母子の影響では、出生男児の AGI、これは AGD の体重で除した値なのですけれども、こちらと尿中 MBP 濃度が負の関連があるという報告でして、推定摂取量は中央値で 0.3～0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というところでした。次に、日本とそれから台湾の報告が続いてまいります。日本の報告では尿中 MBP 濃度と AGD

の関連はなく、台湾の報告でも出生男児の AGD では関連はございませんでした。それから、台湾の最後の女児の関係では、羊水中の MBP 濃度と女児の AGD の短縮に関連があったというものでした。これと一番上から推定摂取量を比べますと、米国の $0.3\sim 0.4\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というところで、日本につきましては中央値が $1.6\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と約 5 倍くらい。それからさらに $1.6\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を台湾と比べますと、日本の約 2 倍くらいが台湾でした。つまり米国の 1 とすると日本が 5 で台湾が 10 くらいの濃度でございましたが、米国では影響があってアジアでは影響がないという結果でございました。

次のページ、お願いいたします。

次は成人男性の DBP 暴露と性ホルモンの変化をまとめています。まず、一番上の尿中 MBP 濃度とエンドポイントの関連が大きいセルになっているものがあると思います。こちらは中国の職業暴露の知見です。対照群が 63 名、その次が PVC 製フローリング、可塑剤を使っております、その製造工場の労働者 74 名が暴露群でして、尿中 MBP 濃度が暴露群は対照群より高く、エンドポイントとしましては血清中の遊離テストステロンが暴露群が対照群よりも低かったという知見でして、この影響がどのくらいの量で起こっているかといいますと、中央値で見ますと対照群では $3.9\sim 4.7\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、暴露群では $19\sim 23\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と約 5 倍程度の差がございました。

次に、米国の報告が 2 報続きまして、上の報告ではインヒビン B と正の関連がありまして、下の報告では実は上の報告を拡大した調査報告なのですけれども、こちらでは関連が見られませんでした。同様な集団ですので、推定摂取量も中央値で約 $0.5\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日程度で変わりません。しかしながら、これは中国の対照群から見ると 10 倍くらい低い数字になっています。

最後にスウェーデンの結果を記載させていただきましたが、こちらはまだ 18~21 歳の若い男性の集団ですが、尿中濃度は米国の 3 倍くらいになっています。しかしながら、特に性ホルモンとは関連がないという報告でございました。

次に、3 ページ目をお願いいたします。最後は、成人男性の DBP 暴露と精液パラメータの関連でございます。これにつきましては対象集団をごらんになっていただきますと、大体、不妊相談を受診したカップルの男性パートナーの報告が多くなっています。まず一番上の報告ですと、不妊相談カップルの男性パートナーなのですけれども、精子濃度と精子運動率で負の関係がございました。それについて推定摂取量は、中央値で $0.5\sim 0.6\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日です。次に米国の 45 名の小さい集団なのですが、こちらですと精液パラメータは関連がない。尿中濃度も 1 番目と余り変わりがない摂取量でございました。

また、その次に東京の調査がありまして、これも 42 名と小さいのですけれども、この場合には精子濃度と正の関連があるという報告でした。尿中濃度は米国の 3 倍程度ということになります。

次に、中国の報告が 2 報ございます。中国で、特に泌尿器や生殖に関する疾患のない男性 232 名の集団では、精液パラメータと関連がないという結果でございました。次に、

中国の不妊相談カップル 97 名の集団では、精子濃度と負の関連があるという結果でした。この結果につきましては、この中国の集団なのですけれども、米国と同程度でしたが、若干 232 名のほうは、高い分位では割と高めの値だったという形になってございます。

最後に、スウェーデンの 18~21 歳ので、おそらく子どもをつくった経験のない男性の集団なのですけれども、こちらは精液パラメータと関連がないという結果でした。尿中濃度は日本と大体同じくらいと見てもいいのではないかと思います。

以上が、影響が出た濃度と、それから摂取量の推定結果を単純に表にまとめたものでございます。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございます。

それでは、まず最初の資料 1 のほうですね、事務局のほうから幾つか追加、それから修正した部分があったわけですが、何か先生方から追加ですとかコメントございませうでしょうか。

1 点確認しておきたいこととしては、資料 1 の 49 ページの 13 行目~19 行目までのところですね、「本調査会としては」というところから始まっている文章ですけれども。ここは後で議論が出てくるわけですが、LOAEL の設定に関わる段落でありまして、以前のところでは 13 行目のところにありますように、生後 21 日に精母細胞の形成低下がみられた動物が、最低用量から用量依存的に増加したと。それから、投与群間で発生頻度の差異はないけれども、生後 21 日の雌児及び生後 11 週の雄児において、乳腺組織の変化がみられた。この乳腺組織の変化というところがここに付け加わっているということで、この点は LOAEL には関わるわけですが、こういう文言を入れているわけですが、何か問題ございませうでしょうか。

よろしいですか。

幾つかその最低用量群から影響が出ているということで、特にその精母細胞の形成低下というのが非常に大きなわけですが、それ以外に雌、それから雄において乳腺組織の変化がみられたということが新たにつけ加わりましたということでもあります。

それから、資料 3 のほうは、今事務局のほうから説明がありました疫学報告ですね、前回の調査会で吉永先生からコメントいただきまして、疫学の報告で影響があるというものもあればないというものもあるという、しかし、実際のその暴露されている量が違うためにそういうことが起きている可能性はという御質問があったかと思うのですけれども。それで、事務局のほうで主に DEHP で使った計算方法を使って尿中の代謝物の量から DBP の摂取量を推定して、それとヒトにおける影響というのをあわせていったということだと思います。

そうやってみていきますと、必ずしも暴露量が違うから影響がある、ないということではなくて、暴露量としてはそれほど違いはないけれども、結果に相反するような場合もあるというふうな結果かなと思うのですけれども。

吉永先生、この点についてちょっとコメント、解説して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 おっしゃるように、もともとこの評価書（案）の中では疫学の知見に関しては余り一貫性がみられないというような記載になっていたのですが、あえて量的な点からの再検討というか確認をお願いしたというような次第でした。

やっていただいたデータを拝見すると、この AGD と血中ホルモン濃度の話と、それから精液パラメータの話に関してまとめていただいて、ある意味思ったとおりというか、より明確になったなというのが、今、先生もおっしゃったみたいに、比較的、暴露レベルはそんなに変わらないのに影響の方向が違ったりというような、一貫性が余りないというのが AGD と精液パラメータに関してはそういうふうに言えるのではないかと思います。ですので、言い方は難しいのですが、疫学の結果をどう視るか、現時点ではまだ結論しづらいというところだと思います。

それから、ただ性ホルモンの変化に関してだけはその影響がみられたという、テストステロンが有意に下がっているというのが、やはりこの職業暴露のある群の比較的高い摂取量の群のみでそういうのがみられていて、それ以外の低いところでは影響がみられていないというまとめになるかと思うのです。ですので、これに関してだけは量影響的な観点からすると必ずしも否定し得ないかもしれないのですが、いずれにしてもたった一つの疫学のデータですし、これをもとに量的にいろいろ言うことはちょっと現時点では難しいだろうというふうに考えますので。もともとの評価書（案）の中にあつたような一貫性がみられていないというような結論で差支えないのではないかとということが確認できたのではないかと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見よろしいですか。どうぞ。

○石原専門委員 今の疫学の結果なのですけれども、今回出していただいた表で非常に影響ありと関連ありとなしというところがはっきり出されていて、大変よくわかりやすい表だと思うのですけれども。

もう一度論文を見させていただきますと、まず母親の DBP 暴露と子どもの AGD ですけれども、論文の中に母親が低体重児と喫煙が非常にリスク因子であるということがはっきりしてしまっていて、この論文の中で喫煙が影響しているというふうに書かれている論文もあるのですね。なので、そこを調整した結果として関連性があると言っているのかないと言っているのか、その辺りが同じ土台になっていない、その四つの論文ですね、ということで、先ほど吉永先生が言われたように、一定の傾向があるということがはっきり言えるだけの十分な結果とは、はっきり明確には言えないところがあるのではないかとということ。

それからあと、成人のデータですけれども、この成人のデータも、調整してあるもの、喫煙とかそれから BMI とかそういうもので調整した解析がしてあるものと、それからただ出てきた結果の相関をみているものと一緒に同じところに出ているのですね。この尿中

の MBP 濃度とエンドポイントということで関連ありなしだけの、この結果だけではなかなか疫学の調査から関連性があるというような明確なところまで言えるかどうかというのは、非常に問題があるのではないかというふうに考えますので、先ほどの御意見と同じ意見になるかと思えます。よろしいでしょうか。

○能美座長 どうもありがとうございました。そういう疫学と言いますか実際のヒトですと、今石原先生からお話がありましたように、喫煙ですとか低体重、実験動物とは違ったファクターというのがあると思えますし、また、この間の DEHP のようにフタル酸エステル類ですとか、幾つかの類似物質に暴露されているという可能性もありますでしょうか、なかなか実験動物のような形の結論を出していくというのは難しいのかなと思えます。ただ、ヒトでの影響という意味では非常に重いデータだと思いますので、非常に貴重な調査結果と言いますか論文かなというふうに思うところです。

今回お二人の先生方から御意見いただいて、これから決めていく TDI の設定に関しては実験動物から得られた定量値を用いて算定していくということで、こちらのヒトの疫学のデータについてはその重要性をかんがみながら今後の進展をみていくというふうなスタンスでとらえていけばいいのではないかなというふうに思うところです。

どうぞ、佐藤先生。

○佐藤委員 資料 3 の表 2 のところですが、中国の労働者なのですが、これはインヘレーションなのですか、暴露経路としては。

○今井評価専門官 事務局からお答えさせていただきます。尿中濃度からのみ測っていますので、そこまでちょっと気をつけて読んではおりましたが、改めて確認させていただきたいと思えます。

文献につきましてはこの文献集③になります。

○今井課長補佐 893 ページです。

○佐藤委員 吸入と経皮ですね。

○能美座長 あと、この表 1、2、3 の結果を含めて評価書のほうに記載したほうがいいのかどうかという点なのですが、吉永先生、石原先生、その点について。吉永先生、まずいかがでしょうか。

○吉永専門委員 どちらでもいいかなという感じはいたしますけれども、せっかく作業していただいたので入れてもいいのかなとは思えます。どちらでもと思えます。

○能美座長 石原先生、いかがでしょうか。こちらの資料 1 のこちらの中に書き込むかどうか、それは。

○石原専門委員 それは書き込んでもよろしいかと思えます。

○能美座長 では、そういうことですので。今の点を含めて事務局のほうで評価書（案）の修正をお願いいたします。

それでは、ほかに何か資料 1、それから、資料 3 についてコメントはありませんか。
那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 すみません、もし資料 3 を入れてくださるのでしたら、表 1 の結果の最初の Swan らの論文のところは妊娠中と書いてありますので、これを妊娠週数か何か論文に出ていましたら入れていただきたいと思います。その下は週数とか第 1 期というふうに入っていますので。もしかしたら妊娠の週数によっても違うかもしれないので、加筆していただけたらありがたいと思います。

○今井専門官 調べさせていただきます。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかには何か御意見よろしいですか。

それでは、ここから次に食品健康影響評価の案について議論してまいりたいと思います。では、まず資料 2 について事務局から説明をお願いいたします。

○今井専門官 では、資料 2 の前回からの変更点につきまして説明させていただきます。前回からは若干記載の整備ですとか十分丁寧に記載してなかったところの整備はありますけれども、大きい部分だけ説明させていただきます。

まず 1 ページ目、18 行目なのですけれども、遺伝子多型につきましてヒトか動物かわかりづらい記載でしたので、「ヒトの個体差」という形で明確にさせていただきました。

次に、資料 2 の 2 ページ目につきましては 4 行目で、比較的低い用量で影響がみられているというところにつきまして「500 mg/kg 体重/日以下」というふうに明確にさせていただきました。また、16 行目、疫学の記載につきまして「生殖・発生等のさまざまな影響指標との関連に関する疫学調査」というふうに明確にさせていただきました。

22 行目からは、Lee ら（2004）を根拠試験とすることが審議の結果決めていただきましたので、それにつきまして記載させていただきました。22 行目から「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、最も低い LOAEL が得られた試験はラットの妊娠 15 日から出産後 21 日までの混餌投与試験（Lee et al. 2004）であり、本試験の LOAEL を 2.0 mg/kg 体重/日（案）として判断した。本 LOAEL の設定根拠所見は、出生児の雄に認められた精母細胞の形成低下及び雌雄の乳腺の組織変化であった。」こちらを 2.0 mg/kg 体重/日としましたのは、まず出発点としまして EFSA の評価のほうを入れ込ませていただきました。

次に、30 行目に移ります。この試験につきましてどのようなふうに根拠を考えるかというところでして、「本試験の LOAEL は他の試験で得られた NOAEL または LOAEL より 30 倍程度低い値である。しかしながら、本試験では、下垂体重量が雄で増加し、雌で減少するという雌雄で相反する変化を示したこと、また、雄では、下垂体重量の増加に伴い、精巣への影響が回復したことなどから、DBP による視床下部・下垂体・精巣軸の内分泌への影響が考えられた。したがって LOAEL の根拠とした所見は、DBP の影響によるものとして生物学的に矛盾なく説明できることから、本試験の LOAEL は TDI の設定根拠として適切と判断した」というふうにまとめています。

次のページに移りまして、2 行目、「以上より、ラットにみられた生殖・発生毒性に基

づき、TDI を設定することが適切と考えた。」5 行目、「この LOAEL2.0 mg/kg 体重/日（案）を不確実係数 200（案）（種差 10、個体差 10、LOAEL から NOAEL への外挿 2）」これも案なのですけれども、こちらで除しまして、「DBP の TDI を 0.01 mg/kg 体重/日（案）と設定した。」という形で御確認いただいています。これは事務局として、ここの下の四角にありますように、EFSA の考え方を参考にして議論のたたき台として提案させていただきました。この四角の中に記載がありますけれども、EFSA はラットの発生毒性試験において最低用量で認められた影響を、可逆性であること及び、他のより長期の生殖毒性試験における N/LOAEL が 30 倍程度しか差がないことから、不確実係数として 200 を適用すれば十分であると判断しています。

最後に、Moody らの低用量で得られた影響につきまして、考え方をここに記載させていただきました。13 行目、「近年、低用量の DBP を雄マウスの乳児期に強制経口投与した試験において、雄性生殖系に影響が生じる可能性を示唆する結果が報告された（Moody et al.2013）。本試験は、使用した動物数が比較的少ないこと、また、体重データが記載されていないため実験動物の成長や全身状態への影響が把握できないことから、TDI の設定根拠として用いることは適切ではないと判断した。しかしながら、本試験の結果は乳幼児が DBP 暴露に対して感受性が高い可能性を示すものであり、ヒト乳幼児は環境から DBP に直接暴露される可能性もあることから、暴露実態の把握を含め、疫学や作用機序の解明等に調査研究に注視する必要があると考えられる。」という形としております。

事務局からのコメントといたしましては、TDI の設定に用いる LOAEL をどのように考えるか。不確実係数をどのように考えるかを御審議いただきたいと考えております。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

どうぞ、先生。

○中江専門委員 ごめんなさい。さっき発言すべきだったのだけれども、戻ってしまっていないですか。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと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けれども。評価書（案）のほうに戻っていただいて、17 ページの 2 行目～3 行目にかけての話ですけれども。これは Zhu たち（2009）の話が、Hayashi たち（2012）のと一致するという意味だと思うのですけれども。Zhu らは CES1 の発現が低くてもモデル基質に対する活性が変わらないと言っているのであって、Hayashi らの活性そのものが低いということを行っているのですけれども。ここで「一致する」というのは、活性が変わらないけれども、発現が低いからトータルとしての活性が低いということで一致しているのですか。

○今井専門官 この記述につきまして説明させていただきますと、ちょっとわかりづらか

ったかもしれませんが、16 ページの 33 行目に発現及び活性、両方とも調べています。もちろん MBP ですとか DBP とかそういうものではないのですけれども、モデル基質を用いて発現が低いという知見でございました。

○中江専門委員 それはマウスですよ。

○今井専門官 これはマウスです。

○中江専門委員 その次のヒトの場合は。

○今井専門官 ヒトでは発現は低かったのですけれども、モデル基質では高いという知見です。

○中江専門委員 では、17 ページの 2 行目の「これ」というのはどれを指しているのですか。

○今井専門官 「これ」はマウスでした。

○中江専門委員 ではちょっとわからないですね。その前にヒトがはさまれてしまっているから、それで僕ちょっと混乱したのですよ。発現×活性の総和のことかと思ったのだけれども、そうではないのですね。

○今井専門官 種差と考えるのかどうかはちょっとわからないのですけれども、マウスの実験を考えるにあたって生後 2 日では発現が低いということを書くのと、種差があるということを書くのが、ちょっとごちゃごちゃになっていまして、失礼いたしました。

○中江専門委員 では、ちょっと考えてください。

○今井専門官 はい。

○中江専門委員 それからもう一つ、27 ページの 23 行目～26 行目にかけての話なのですからけれども。これはあくまでも生後 14 日の話をしているのですか。あるいは 8 週齢ですか。AGD の記載が両方ありますけれども、ここの 23 行目～26 行目の話はどっちですか。

○今井専門官 こちらは、指摘いただいたのを読む限り、生後 14 日の AGD 短縮かと思えます。ですが、8 週齢であっても補正の仕方によっていろいろな、出たり出なかったりする点もございますので、もしこの機会にこれを考えるかどうかを御検討いただければ大変ありがたいです。

○中江専門委員 というのは、17 行目に両方書いてあるので、AGD については。それで何を言ってるかという、精巣の病理組織学的変化が一番下の用量ではなかったというふうに書いてあるのだけれども、生後 14 日ではなかったけれども、8 週齢ではあるので。だから、その辺がどっちかちょっとよくわからなかったのですが、いかがなものなのでしょう。ここもちょっと考えていただけますか。

○能美座長 きちんと生後 14 日目と 8 週齢で分けて記載したほうがはっきりするでしょうということですか。病理学的な所見がある場合、ない場合で。

○中江専門委員 ですから、精巣の病理組織学的変化は、生後 14 日では確かに 10 mg/kg 体重/日以上なのだけれども、8 週では 1 mg/kg 体重/日からあるのです。17 行目の最初には両方書いてしまっているから、23 行目～26 行目の AGD の話はどちらを言ってい

るのがよくわからないのです。というのは、AGD の短縮には生物学的な意味がない、
というか現段階ではわからないみたいなことを書いているので、ちょっと混乱したという
か、何を言いたいのかがよくわからなかったのですよ、私は。

○能美座長 いいですか。何か。

○今井専門官 まさにこの点で、私どもが先生方の御議論をうまく書ききれなくて本当に
申しわけなかったのですけれども、そういうことでしたら 8 週齢の AGD 短縮についてど
のように考えるか、ちょっと御審議いただけると大変書き込めると思います。申しわけご
ざいませませんが、よろしく願いいたします。

○中江専門委員 私個人としては、前回の議論において、生後 14 日がどうか 8 週齢が
どうか個々のものについては専門家でないのでわかりませんが、この論文トータ
ルでいくと、時制の差があるけれども、結局一番下から影響があるから、だから LOAEL
をとらざるを得ないということになったのだというふうに考えていたのです。この AGD
そのものだけがどうこうと言われてしまうと、それは専門家の先生の御判断なのでしょう
けれども、そここのところがわかるように書いていただかないとわからない。

○今井専門官 前回の審議につきまして、実はその精巣の組織病変ということでしたら、
精細管変性ですね、そちらでしたら精巣毒性という形がまず確実にとれるという話を伺い
ました。ただ、その AGD の短縮になりますとむしろ生殖・発生毒性に近い形もございま
すので、そうするとこの亜急性に入れるのがちょっとそぐわないという感じもいたしまし
て。御意見いただけたらと思います。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 すみません、ちょっと私も前回の記憶で飛んでいるところがあるのです
けれども。これはたしか、指標が何だったか、病理組織のところが最終的な指標になっ
たのではなかったでしたっけ。

○今井専門官 精巣毒性というところは明確に聞き取れたのですが、AGD についてはな
かなか毒性学的な判断が、そこまで明確な議論もなく。機能的なものをみるとすればその
AGD 短縮のうしろに生殖影響をみる必要が、8 週齢だったら、あるのではないかとい
うようなことがあったのではないかと思っておりますが、そういう観点からだと AGD の短縮
は、ちょっとわかりません。

○小野専門委員 この試験、事務局（案）を読ませていただくと、9 行目からは精細胞
の形成不全が最低用量群から認められ、LOAEL を 1 mg/kg 体重/日と評価したと書いて
ありますので。前回の議論でも、精巣のほうの変化から LOAEL をとって、AGD のほう
についてはどの用量から明かな影響がでたとはちょっと言えないというか、少し不明確な
感じがあるというような議論だったと思うのですよね。この 17 行目以降の AGD に関し
ての云々という文章は必要なのか、どうなのかですね。いっそのこと、この 17 行目～28
行目は削除でもいいのではないかなと僕はちょっと思ったのですけれども。

○能美座長 かえってわかりにくいということですか。

○小野専門委員　そうですね、5行目のところに AGD の短縮と触れられているのですよね。ただ、この調査会としては LOAEL の評価の基準は精巣毒性をとっていると、AGD の短縮は認められているけれども、その LOAEL の評価基準にはしていないというのは、ちゃんとここに書いてあるので、この後ろの 17 行目からの細かい部分はこの評価書（案）ではいらぬのではないかなという気がちょっとするのですけれども。ほかの先生の意見も聞いて決めていただければと思うのですけれど。

○能美座長　ほかの先生はいかがですか。生殖関係について、田中先生、いかがでしょうか。。

○田中専門委員　そうですね、確かに、AGD に関しては、余りはっきりした評価のできる対象になってなかったと思うのです。それで要は精巣のほうの病理組織のほうを指標としているということだったので、ここでの記載に関しては、それに……

○今井専門官　75 ページ目に Moody らについて、メカニズムのほうでも記載させていただいています。

○田中専門委員　はい。

○能美座長　75 ページの方では AGD の短縮等については触れてはいないわけですよね。

○今井専門官　76 ページの 3 行目に簡単に触れさせていただいていますが。こちらの記載をそちらに移動させる形がよろしいでしょうか。

○能美座長　ただ、17 行目からの文章をもう一度読んでみますと、24 行目あたりにホルモン変動や定量的な精巣の病理所見による裏付けがなく云々というふうな形で、生殖発生又は生殖への影響を示すものと判断するのは困難であったというふうな文言がありますので、LOAEL 等をとるには十分ではなかったという、そういう調査会の意見ということはとれるのではないかなとは思いますが。

中江先生、もしこの文章を残すという形であれば、私も入りますが、事務局と相談させていただいて、文言の修正というような形で決着させるということはいかがでしょう。

○中江専門委員　先ほど田中専門委員からも出たように、このホルモンだとかあるいはインヒビンドとかは、76 ページにも書いてあることですよね。だから、それをわざわざもう一回言う必要があるかということがあるのかと。今の話で、私に AGD のことを聞かれてももう一つわからないのだけれども、それは結局、それをもってどうこうするというのは難しいという議論であったし、そもそも今回はそれをもって云々しなくても LOAEL が決められるので、先ほどの御意見のように 17 行目～28 行目を削除するのが私個人的に賛成です。ここを変えろと言われても、それはちょっと私には荷が重いです。

○能美座長　ほかの先生方いかがですか。発生関係について。

どうぞ。

○曾根専門委員　前回欠席したのですけれども、このようになった流れは恐らく、一番最初のころに Moody らの AGD の短縮が 1 mg/kg 体重/日だというところが、それを採用しないという根拠の説明が 9 行目～16 行目だけでは弱いというような意見が幾つかあった

ので、もう少しこの 17 行目～28 行目を詳しく、その採用しないという根拠をここに書いたのですね。それがもしこの 17 行目～28 行目がなくても LOAEL 1 mg/kg 体重/日を根拠としないというのが、それで客観的に納得できればよろしいかと思うのですけれども、この LOAEL 1 mg /kg 体重/日というのを採用しないという根拠がこの 9 行～16 行で十分なのかどうかというところが論点かと思うのですけれども。

○能美座長 この 11 行目あたりに「しかし」というところで動物数が比較的少ないとか、あとその次の体重データが記載されていないことなどから、TDI の根拠として用いることは適切でないと判断したというふうな文章で十分でしょうかと、そういうことですね。

○曾根専門委員 はい。

○能美座長 あとそれから、17 行目以下の文章をつぎ足したことが本当に助けになっているかというそれもありますよね、かえってわからなくなったということもあるかもしれない。

ほかの先生方、いかがでしょうか。那須先生、ちょっと御専門でないかもしれないですけれども。

○那須専門委員 私も AGD のことはよくわからないのですけれども、ここはなくてもいいのではないかというふうに思います。

○能美座長 それでは、もしほかの先生方御異論なければ、ここの部分、17 行目から削除ということで。事務局のほうはいいですか、問題ないですか。

○磯部評価第一課長 すみません、事務局の中で大変恐縮なのですけれども、今、中江先生の御指摘についてもう一度私も見たのですけれども、同じ 27 ページの、精巢毒性に基づく LOAEL で NOAEL を設定できないと判断したとあるのですけれども、ちょうど 5 行目あたりで、AGD 短縮が生じることを見出したとあるので、AGD 短縮については、例えばもう一つの案としては、23 行目以下の、この AGD の短縮は病理所見等により十分な裏付けがなくぐらいい残すかというのものもあるのかなと思ったのですが。細かく書き過ぎで前後ちょっとわかりにくくなってる部分もあると思うのですけれども。AGD の短縮についてコメントを入れるかどうかはあるかなと思って。いろいろなことを言って申しわけないのでけれども。それももうなくて、精巢毒性、上の 10 行目あたりのこの記載で十分だということであればもうそれで結構かと思いますが。

○中江専門委員 そうするのであれば、「AGD の短縮には」というのが 24 行目にありますよね。その次を飛ばして、25 行目の「生殖発生又は生殖への影響を示すものと判断するのは困難であった」にしてもらわないと、病理診断とか言われてしまうと生後 14 日はあるけれどもとか、ないけれどもとか、8 週齢ならあるけれどもとか、ないけれどもとか、そんなぐちゃぐちゃになってくるので。

ここで言いたいのは生殖発生又は生殖への影響を示すのがよくわからないからということなので、それだけを 9 行目からのところに、例えば「本専門調査会としては、」の後と「8 週齢」の間に AGD の短縮に関しては生殖発生云々における意義が明確ではないの

でと入れればどうですか。

○能美座長 その一部分だけ残すのですね。

○中江専門委員 要するに意義が明確でないからもう精巢毒性でとりましたよという文章にしてしまえば一応 AGD もみているということがわかるでしょう。

○磯部評価第一課長 はい。ありがとうございます。

○能美座長 そうすると、16 行目の「留意すべきと考えた。」の後ろに直結するような形ですか。

○中江専門委員 いえ、そうではなくて、9 行目で、「本専門調査会としては、AGD の短縮には生殖発生又は生殖への影響に関しての意義が明確ではなく」とか何とか、少しきちんとした言葉を考えていただければいいのですが。要は、そこに AGD が余り意義がないのだよというのをに入れて、そのまま 8 週齢において精細胞の云々と続ければいいのではないのでしょうか。

○能美座長 わかりました。よろしいですか。

○今井専門官 それはあくまでこの Moody らの試験についてのみということによろしいですか。

○中江専門委員 もちろんそうです。

○能美座長 そうですね。よろしいのでしょうか。9 行目の「本専門調査会としては、」の後ろに Moody らの今回の研究におけるというふうな限定をつけて、その AGD の短縮については生殖発生又は生殖への影響を示すものと判断するのは困難であったので、8 週齢における精細胞の形成不全が最低用量投与群から認められたことから云々というふうな形の文章にするというふうにしたいと思います。

では、事務局、そのような形で修正をお願いします。

○今井専門官 ありがとうございます。

○能美座長 それでは、今度は TDI の設定に向けて、これは机上配布資料ですか。この Lee らの論文では母動物に混餌投与しているわけですがけれども、その妊娠の期間、それから出産後の餌を食べている量から換算していくと幅があって、いつも同じ量だけを摂取しているわけではないので、一体どの用量を指して TDI 設定の根拠にするか、LOAEL にするかというところが一つの問題になってくるわけです。

それをどういうふうにまとめたらいいかということで、各専門委員の先生からいただいた意見と、あと EFSA の値、これは 2 mg/kg 体重/日、ただ根拠は不明ということでありませけれども。それから、投与期間を通じた平均値 2.5 mg/kg 体重/日（ $(1.5 \times 6 + 2.4 \times 9 + 3.0 \times 12) \div (6 + 9 + 12)$ ）、そういうふうな値が出ているところです。

こちらに小野先生、曾根先生、田中先生、中江先生、那須先生からそれぞれコメントをいただいているわけですがけれども、改めてコメントをいただければと思うのですが。順番にというとな変ですが、小野先生、いかがでしょうか。これまでの議論を含めて。

○小野専門委員 長期の試験になるとこういう混餌の試験の場合は試験期間の平均値をと

るのが一般的なので、こういう生殖・発生試験のケースですと、田中先生の御提案の形が通常やられるのかなとは思っています。けれども、ちょっと僕が考えたのは、この後の追加の不確実係数（UF）ですね、これは LOAEL なので、NOAEL ではないというところから、追加の係数を幾つにするという話とも関連してくると思うのですが、今この実験では NOAEL が求められているわけではなくてここに出ているのは LOAEL なのですよ。しかも、評価項目というか、影響が何種類かみられていますけれども、影響によっては一番下の用量、この LOAEL の用量からもう全動物でみられているような状態です。だから、LOAEL といっても、いわゆるちょっと反応がある、反応がちょっと出ている辺りの値ではなくて、もしかしたら反応がもう結構出ている辺りという考え方もできるのですよね。

そういう意味で、ここはちょっと安全側にとって最も低い用量 1.5 mg/kg 体重/日にしておいて、UF のところでは少し安全側にとっていたから、緩めてもいいかなという形もありかなと。もちろん、だからここでは別に普通にとっておいて、UF のところで厳しくというやり方のほうが妥当であるという話であれば、それも結構だと思いますし。僕としてはそういうふうに考えました。

どこがクリティカルな時期であるかというのは、妊娠の後期と出生してすぐと出生の後期と離乳の前と、性成熟を考えた場合、それぞれのステージが変わっていく時期で、どの時期もそれなりにクリティカルであるというふうに考えられるのですが、それぞれの時期だけ投与した試験があるわけではないので、幾ら議論しても単なるスペキュレーションにしかならないですから。そうするとどこがクリティカルでこの dose という議論はちょっとできないと思うので、それで 1.5 mg/kg 体重/日を提案したというのが実情です。○能美座長 ありがとうございます。

曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 小野先生と同じような意見なので、逆に私の場合は平均的なものでいいのではないかとということで 2.5 mg/kg 体重/日としましたけれども、先ほどの Moody らのほうも 1 mg/kg 体重/日というのもありまして、安全側にふるという観点からすると、小野先生が選んだ 1.5 mg/kg 体重/日というのも選択肢の一つではないかな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。

田中先生、これが普通であるという話だったのですけれども、いかがでしょう。

○田中専門委員 普通というのは通常のガイドラインの試験で特に農薬の繁殖試験なんかでは交配前の投与期間が 10 週間ですね、非常に長いのですよね。大抵は投与期間の長いところの平均値を代表して出すというのが考え方で、普通というか、そういうことですので。それで、もし一番投与期間の長いところということで考えたら、農薬などの場合ですと 10 週間とかそういう形になりますので、それをとればいいと思うのですが、今回この Lee らの試験では割と妊娠期間も、それから出生後の期間というのも前半と後半で

区切っていますけれども、そんなに投与期間は変わらないものですから、そういう意味で言うと中間値をとるのが普通なのかなとは思いますが。

ただ、私が実際にそういった繁殖試験などの実験をしていますと、やはり哺育期間というか、こちらでいうと出生後 10 日～21 日ですね、特に哺育期間の後半になりますと、どういふ試験やっても必ず大きい数字が出てくるのですね。それはちょうどその時期というのが、出生児が、目が開いて自分たちで餌を食べてしまうという、そういうことにもなって、通常の母動物からだけのもではなくて直接というのが入るので、それは多分、過剰な値になってしまうということなので、それについては除いて平均値 2.04 mg/kg 体重/日 ($(1.5 \times 6 + 2.4 \times 9) \div (6 + 9)$) をとるといふ考え方です。

○能美座長 そうすると、この何 mg/ 「 kg 体重 」というのはあくまで母親の体重ということですね。だけれども、生まれてしまうと子どもが餌を食べてしまうので、みかけ上大きくなっているということですね。そこを除いて計算されたということですね。

中江先生、いかがでしょうか、何か。

○中江専門委員 私がそもそも事務局の出された、ある意味単純に、全投与期間を加重平均したものでいいと思ったのは、一般的に、さっきちょっと小野先生もおっしゃったのですけれども、長期試験の場合、普通それをとるからであります。ありますけれども、その前にこの EFSA の 2 mg/kg 体重/日 はとれない。なぜとれないかというの意味がわからないからです。だから、EFSA で聞きでもしない限りわからないので、わからないものをとるわけにはいきませんから、それは無理ですのでどうかしないといけないのですけれども、正直どれでもいいと思います。田中先生のおっしゃることはおっしゃるとおりなので、例えばそういう意味では田中先生が提案しておられる 2.04 mg/kg 体重/日 のほうがいいのかもかもしれませんね、むしろ。あるいは小野先生のおっしゃるようが一番クリティカルなところということで、ごめんなさい、安全側に立つということで 1.5 mg/kg 体重/日 でもいい。

要はどれでもいいので、どれでもいいというのはどれもそれなりに理屈がありますから、どれがそれより正しいというのははっきりしないのですよ、こういうものは。だから、はっきり言えば、どうやって決めたのかと問われたとき答えられればそれでいいわけですから。最も安全側に立って決めたという 1.5 mg/kg 体重/日 でもいいし、それから全投与期間の加重平均をとりましたという 2.5 mg/kg 体重/日 でもいいし、それから加重平均だけれども、後期は子どもも餌を食べるということを加味してそこを省いた加重平均で 2.04 mg/kg 体重/日 と、その三つのどれをとっても理屈が通るので、どれでも構わないと思います。

小野先生のおっしゃった安全側に立つという理由が安全係数決定のときとの勘案というのは、まさにおっしゃるとおりなのですけれども、それはそれ、これはこれで決めればいいので、その三つのどれでもいいですから「えいや」で決めていいと思います。

○能美座長 那須先生、いかがでしょうか。

○那須専門委員 私は今までいろいろなリスク評価をやってきたのですが、そういうときには平均値、例えば労働者ですと週 5 日投与ですから、週 7 日与えているものにするには、そこで 7 分の 5 を掛けるというような、平均的なものを出すというようなやり方をしてきたので、こういう、曾根先生と同じような結果になってしまうのですが、これでいいのではないかというふうに考えました。

ただ、御専門の田中先生の話聞いていても、もっともだと思いますし。ただ、児動物がもし食べるということを考慮するのでしたら、むしろ大きいほうをとるべきではないでしょうか。そんな気はちょっとします。

○能美座長 専門の先生方から御意見いただいたのですが、ほかに何か御意見いかがですか。私も聞かせていただいている、田中先生の御意見も確かにそのとおりだなというふうに思うところですが、もう一つはこういう加重平均、全体の平均値をとってというのも確かに一つかなというふうに思います。ただ、この場合の体重が、母親の体重ということから考えると、やはりどちらかというとなら田中先生の普通の考え方というのが一番合っているかなというふうに思うのですが、その辺りはいかがですか。

では、こちらの数字、これは「2.04」まで出すわけですか。

どうぞ。

○前田上席評価調整官 農薬の評価などにおいては、NOAEL は 3 桁で ADI が 2 桁というパターンが結構多いのですが、それはまたここで御議論いただければと思います。

○能美座長 いかがでしょうか。

○曾根専門委員 先ほどの那須先生の御意見ですと、Lee らの影響を LOAEL とすると、出生の 3.0 mg/kg 体重/日が一番適切という、そういう意味なのでしょうか。

○那須専門委員 低くとるというよりは、児動物がもし直接摂っていれば、高いほうをとっておいたほうがいいのではないかと思います。だからむしろ 3.0 mg/kg 体重/日。だけれども、やはりセオリーとしては平均をとるという方法でやってきたので、私は 2.5 mg/kg 体重/日でもいいのではないかという意見です。

○能美座長 いかがですか、こちら辺りの点について。2.5 mg/kg 体重/日ですとちょうどきりがいいという、2.04 mg/kg 体重/日だと小数点以下 2 桁まで出てくるということなのですか。それでは、どうでしょう。

では 2.5 mg/kg 体重/日というふうな形でまとめさせていただいて。田中先生の御意見というのは一つ非常に重要なポイントだと思うのですが、こちらの三つの 3 種類の用量の平均というような形で LOAEL を出していくというふうな形でまとめさせていただきたいと思いますが、いかがですか。

よろしいですか。

では、そのような形でまとめさせていただきたいと思います。

続きまして、今度は不確実係数の問題ですね。不確実係数として、これは一体幾つをとればいいのかというのがこのもう一つの問題になるわけです。通常は種差、個体差でそれ

ぞれ 10、10 で、この場合ですと NOAEL がなくて LOAEL しかないということで、掛ける 10 ということで 1,000 という形になってしまうのですけれども。この点に関して御議論あればいただきたいと思うのですけれども。

事務局の先ほど出していただいたのは資料 2 ですか、資料 2 ですと、これは EFSA のほうの値が参考として書いてあるということですね。資料 2 の 3 ページ目に「(参考)」と書いてありますけれども、ここでは LOAEL を 2 mg/kg 体重/日。本調査会ではここを今 2.5 mg/kg 体重/日にしましょうということにしたわけですが、その下の不確実係数をどういうふうにとろうかということがこれからの議論です。EFSA としてはそれを 200 にしている。通常であれば、10、10、10 で 1,000 ということなのですが、ここにありますようにより長期の生殖毒性試験における NOAEL、LOAEL が 30 倍程度であるということと、あとその上の行ですか、最低用量で認められた影響が可逆性があるということですね、そこで深刻度が低いだらうということで LOAEL の 10 というのをこういうふうに 2 に落として 200 にしたということだと思います。

この可逆性というのは、ちょっと事務局のほうで、資料 1 でもう一度先生方に確認をお願いします。表の 50 ページですか。

○今井専門官 50 ページ目の、病理所見につきましては表Ⅲ-6 ということになります。まず、精母細胞の形成低下につきましては 50 ページ目、雄児の 20 ppm～10,000 ppm まで 4、4、8、8 という順になっておりますけれども、生後 11 週目になりますと精細管の生殖細胞発生欠損は、有意になっているものは、順番につきましては 0、0、1、4、9 という形で、2,000 ppm 以上で有意になっていまして、生後 20 週になると精巣への影響は、最高用量群は試験してないのですけれども、ほかの 2,000 ppm 以下では出ていないという形になってございます。

また、前立腺にも若干影響が出ていますけれども、こちらもなくなっている状況でございます。

そのほかに次に乳腺への影響の可逆性につきまして、ちょっとページ数が離れていて見づらいところとは思うのですけれども、まず 50 ページ目に最高用量群のみがありまして、最高用量群では乳腺の空胞変性が 10 匹のうち 9 匹にみられております。次のページをめくっていただきまして、では 2,000 ppm からどうかと言いますと、これは真ん中の行が生後 11 週なのですから、下からいきまして、0、8/8、6/8、8/8 という形で空胞変性がほぼ全数に出ております。これにつきまして生後 20 週になりますと、下からいきまして腺房の空胞変性が 2/10、5/10、6/8、6/10 ということで、200 ppm で有意になっているという状況でございます。20 ppm ですとかそちらでは有意ではない影響になりました。

また、雌につきましてはやはり乳腺の影響が出ておりまして、下からいきますと 0/8、4/8、3/8、4/8、4/8 という形で腺房乳芽の形成不全がみられておりまして、20 ppm から大体一定の量が出ております。しかしながら、生後 11 週ではこの影響出ておりません。

以上が病理所見に関する可逆性でございます。以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

こうした可逆的な変化であるという点を考慮して、EFSA のほうでは 200 というふうな不確実係数というのをとっておるわけですが、この点についてはいかがでしょうか。

小野先生何か、もしありましたら御意見いただければと思いますが。

○小野専門委員 前回もいいましたが、可逆的だから UF は少なくてもいいという意見には僕は全く賛同できません。

○能美座長 非常にシンプルなアイデアだと思います。ほかの先生方いかがですか。曾根先生、もしありましたら。

○曾根専門委員 私も小野先生と同意見で、やはり可逆的だからといって不確実係数が 2 でいいという根拠はないと思いますし、今の表Ⅲ-6 を見ましても、有意差はないですけれども、20 ppm で確実に 20 週齢の雄の腺房細胞が出ていますので、2 よりもむしろ 3、5、10 を考えたほうがよいのではないかなというふうに思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、御意見いかがですか。田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 今までもう先生方言われているとおりでと思います。要するに不確実係数を減ずるに足る根拠というのが、EFSA を見ても今ひとつ、確かに理屈は理屈なのでしょうけれども、評価するものとしてはどうなのかなというふうには思いますので。

○能美座長 それでは、1,000 でよいのではないかと、1,000 と言いますか、 $10 \times 10 \times 10$ という。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 こういう場合に、三つ目の不確実係数を幾つにするかというのは、1 から 10 までであるわけですが、もっと言えば 10 以上でもいいのですけれども、2 か 10 かではないのだと思います。それは、その場その場の、そのケースそのケースで、正直に言えばどれでもいいわけですから。安全側に立つというので 10 でもいいし、理屈をつけて 2 でもいいし、極端な話 1 でもいいし、1.5 でもいいわけです。だから、この場でこのケースはどうするかというのを決めればいわけなので、実を言うと、何もセオリーがあるわけではない。

EFSA の言っていることは、まずこれまで先生方がおっしゃいましたけれども、病理学的な毒性所見が可逆的であるということが、生物学的に意義がないかということと全くそんなことはもちろんないわけですが、ただし、程度とどんな種類の毒性変化が出ていて、どんな可逆性なのかにもよります。例えば極端な話、皮膚の擦過傷だって毒性ですが、1 週間たてば治りますと、そのようなものの意味があるかということ、意味などはあるわけじゃないわけですね。

だけれども、今回の場合は先ほどおっしゃったように、所見は替わっているけれども、全体的に内分泌系の組織が影響を受けていて、事務局が視床下部-下垂体-精巣軸というのをわざわざ文言を入れられたのはそういうことをお考えのことだと思いますけれども、そ

うという一貫性があると。こういう場合の可逆的な変化、しかも変化が起きているのが精巣であるということですから、これは可逆的であっても生物学的な意義は明確にあるわけですね。しかも、先ほどおっしゃったように、雄の腺房細胞に関しては、統計学的な有意性をともかくとして、トータルで **dose-dependency** のある変化が一番下の用量から出ていて、この場合の一番下の用量がふえていますから、統計学的な有意性がなくてもトータルで見れば生物学的な意義はあります。

そう考えれば、繰り返しになりますけれども、これら一連の変化は、トータルとして見たら必ずしも可逆的と言えないということになります。なので、その段階でこの **EFSA** の議論に私は同意できないです。

ほかのものと **30** 倍程度かどうかというのは、だからどうだという話ですから、余り参考にならない。

だけれども、とって個人的には **10** は過大だと思います。では何で **10** がだめかと言われると根拠はないですけれども。それは経験論としか言いようがないですが、やはりこの毒性に雌雄差があるということとか、最後に出てくるのが雄の乳腺だということとかいろいろなことをかんがみれば。最もシビアな雄の精巣はある程度の年齢以降ないわけですし、雌の乳腺もないわけですね。そういうことを考えれば **10** までとる必要はないのではないのでしょうかねと思います。

ただ、ここで実はさっきの摂取量の問題が効いてきて、小野先生が先ほどおっしゃいましたけれども、そこで譲歩したのだからここは厳しくということになってしまうと **10** になってしまうのですけれども。5 ぐらいにすると実は **EFSA** とたいして変わらなくなるのですよね。一緒になるのかな。余り変わらないですね。3 ぐらいですか。その辺を、別に **EFSA** と一緒にする必要はないですけれども、個人的には 5 ぐらいでいいのではないかと思います。最初に申し上げたように、それはこの場で皆さんがお決めになれば、別に **1** でも、**1** はだめかな、**1.5** でも **10** でもいいと思います。

○磯部評価第一課長 まさしく中江先生のおっしゃっているように、追加の係数をどう考えるかについては、いろいろな考え方があろうかと思います。実はほかの専門調査会でもいろいろな議論がありまして、最近多くなってきましたのは、やはり毒性の程度ですね、その強さと言いましょ、影響のインパクト、**LOAEL** をとる場合は毒性の強さがどのぐらいかによって **2~10**、**10** までとるのは余りないかもしれませんが、毒性の強さによって変えている場合が最近のほかの調査会では多い事例かと思います。確かに可逆性がどうかというのは余り議論がないので、どちらかという毒性の程度、まさしくこの所見を見ていただいて **LOAEL** のこういうものをどのぐらいでみたらいいのかということが一番の議論の点かだと思いますので、よろしく願いできればと思います。

○中江専門委員 今のお話はまさにそのとおりで、毒性の程度を考えたときに、この **Lee** の論文の **LOAEL** を決めたのは確かにいわゆる病理組織学的な変化なのですけれども、**DBP** の生体影響ということを考えれば、要は内分泌系であったり生殖発達に関するもの

であったりするわけだから、ある程度そんなに軽い毒性とは考えないほうがいい。この組織学的な毒性のバックにはいろいろそういったものが全部含まれていると考えたほうがいいので。そうしたら、そこそこの係数は掛けるべきだろうと。だけれども、10 を掛けるというのは、例えば 13 週間試験までしかないとかそういうときにしか普通しないので、10 掛けるというのは極端には、例えばどう言うのでしょうか、大分大きなギャップがもう 1 個あるとされているという、ある意味、意思表示になるので、それはそれでまた違ったメッセージを下手に与えてしまうような気がするのですよ。

だから私が 5 ぐらい、3 でも 5 でもいいのですけれども、そのあたりがいいのではないかと思います。2 は、低すぎると実は思います、今先ほど申し上げたように。10 は、先ほど言ったように別のメッセージを与えてしまうような気がして、ちょっと困るよねと。だから、落ち着くところは 3~5 というところでしょうねという、そんな感じなのですけれども。

○能美座長 那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 私はセオリーとして今まで学んできたのは、NOAEL が求められないときは LOAEL でファクター10 掛けるというものです。今の各委員の先生のお話聞いているうちに何が何だかわからなくなってしまったというのが正直なのですけれども。ただ、5 にしても何にしてもやはり理由がないといけないと思うのですね。10 だったら今までのセオリーどおり、そうでなければそこに今の中江先生のコメントをつけ加えるとか何かしてその数値の意味づけをしていかなければいけないと思います。

○能美座長 一巡と言いますか。山添先生、どうぞ。

○山添委員 質問です。これは確かに非常に若い新生児には影響が出ているのですけれども、みている機能というのは生殖機能ですよ。そこについては本質的に影響出ているのですよね。子どもは生まれている。そうすると、この機能を非常に重要なものとして判断するのかわからないのか、その辺りのところは生殖の先生たちにはどういうふうに考えればいいのか。つまり、一時期、それからこの間の論文でもあったように、新生児に直接投与した場合には非常に強い影響が出ていますよね。ただし、このような状況というのは普通お母さんからミルクからもらっているような状況下とはちょっと違う状況下で新生児に強い影響が出るらしいというデータが出てきているわけですね。だから、ある非常に決まった期間に薬物が入った場合には影響が強くなる。そのような状況を食事からとるような今回ここで評価をするようなものの場合に当てはめる場合に、作用そのものが新生児期であっても重要だと考えて当てはめるのか、それとも食事からくるような暴露というものに考えて評価をするのか、その辺も含めてちょっとお考えをお聞かせいただければと思うのですけれども。

○能美座長 生殖が御専門の先生方いかがですか。毒性の重大性ということですね、一つは、トータルというか生涯を通じた。

○山添委員 生物学的な影響としてある時期に非常に影響が出そうだということはどうもサ

イエンティフィックには確かなように思うのですね。それが食餌からの暴露ということを考えて場合に、どの辺の重みづけをしたらいいのかというところを少し考えただけければ。
○曾根専門委員 非常に難しい問題なのですが、クリティカルな新生児期での食事からの影響というのは母乳、あるいはこの容器包装でもアクシデンタリーに赤ちゃんがおもちゃなどをマウジングしてという、そういう不測の事態を未然に防ぐという観点を考えるならば、やはり非常に重要な影響だというふうに思います。

先ほど生後 21 日目で確かに影響が出ているのですけれども、私が今回の試験で一番驚いたのは、やはり生後 20 週でも雄で影響が確かに残っているということで、非常に重要ではないかなと思います。そして、中江先生の御指摘もありますように、先ほどの評価資料の 27 ページのように、視床下部・下垂体・精巣軸というのが、確かにまだこれから研究をしないと明確なことは言えませんが、DBP の場合にはそのエビデンスがあちこちに散見されますので。私としては 5 が一番妥当かなというふうに思います。10 というのはやはり例えば発がん性を Ames や小核テストなどの遺伝毒性試験においてプラスで、2 年間試験がなく、中期試験がある場合には 10 とか、そういうのによく使われると思いますけれども、こういう生殖の場合には不確的要素も多いですから、そういう観点からも 5 というのを推薦したいと思います。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 ないものねだりになってしまうのですけれども、結局、この Lee さんの試験がもし 2 世代というか次の代まで交配とかまでして、要するに F2 というか 2 世代目までの生殖能力をみるものであったら、もうちょっと今議論しているところというのがはっきりしたのかなと思うのですね。それは先ほど山添先生が言われたように、私は生殖毒性を判断するときには、割と形態の変化よりも機能的な変化を重視するというふうにやってきたものですから。例えばこれは極端な例ですけれども、精巣毒性なんかでも本当に病理組織上で変化が出ているものでも、実際のところそういう親というか雄を交配させて、でも子どもが普通にできればある意味そんなに大きい問題ではないのではないかなというように考えのもとでやってきたところがありますので。

そういう意味で言うと、今回のこれというのがどうしても精巣あたりあるいは乳腺とかの形態の変化をもとにしていますので、機能的なものがどうかというところがわかれば本当はいいのかなとは思っているのですけれども、でもそういったことを総合的にというか、本当に、えいやという考え方になってしまうかもしれませんけれども、そういうことで考えるならば、本当に先ほどから言われているように 10 というのは強すぎるのではないかなと思いますし。中江先生言われているようなところ、やはり 3~5 というところなどが妥当なのではないかというのが今の感覚です。

○能美座長 どうぞ、井口先生。

○井口専門参考人 雄のニップルは消えていくわけですね、生まれる前ぐらいから。その乳腺の脂肪細胞の中にある乳管の話をしているわけですね。そうすると、通常だと雄の

乳腺などはみないのですね。というのは、これはミルクをつくるわけでもないし。だから、この変化を本当に真面目に考えて、ここで考えなければいけないかというのが、僕は非常に疑問なのです。というのは、これは何もしない場合でもこういう変性が起こっているわけですね。それがすごく早くなっただけの話で、機能的には全く関係ない話を、そこにファクターを強くするかどうかということだけを皆さん一生懸命されていて。これは雌だったら非常に大きなことだと思うのですが、この著者らは非常に変わっていたみたいで雄の乳腺組織をみているというのが。通常だとここは無視するところだろうと思うのですが。ちょっと言い過ぎだったらごめんなさい。

○能美座長 井口先生、不確実係数というのは余りなじみがないかもしれませんが、先生が推薦される値としては、きょうの御議論を聞いて何か。

○井口専門参考人 だからそんなに高くしなくてもいいのではないかなというところ。これは雄では普通みないところなので、ここを本当にそんなにシビアに考えるべきかというところに関わってくるかと思うのですけれども。

○中江専門委員 まさしくおっしゃるとおりでありますけれども、先ほど申し上げたように、これのみしかないのであれば多分意味はないのです。全体の中のこれということのみでいっているだけであって、おっしゃるようにはほか何もなくて、これしか、たまたま、それこそマニアックにみた人がこういう変化がありましたということで、それはどうでもいいじゃないかという、それは皆さんおっしゃると思うのです。だけれども、この場合はいろいろな変化が出ては引っ込み出ては引っ込みし、あるいは程度の差はあれ内分泌の異常があり、というような全体の流れの中でこれがあるから、これだけが重要なのではなくて、トータルでみたときにある一定の価値は出された以上はとらざるを得ないと。確かにおっしゃるようにこんなもの普通は出てこない変化だけれども、これをたまたまみってしまったので、書いてあるので、しょうがないです。

繰り返しになりますけれども、これしかなければ、だれもこんなものは相手にしないけれども、トータルの中でこれを出されてしまったら、それは無視するわけにいかない。しかも、生後 20 週だから一応ヤングアダルトではあるのではという意味です。

○能美座長 いかがでしょうか。議論も大分出尽くしてきたかなと思うのですが。もしまだ御発言ない先生方で何かこの不確実係数について御意見があればいただければと思うのですけれども。

コンセンサスとしては 3~5 というところですか。一つの考えとしては、先ほど LOAEL の値に比較的高い 2.5 mg/kg 体重/日のほうをとってきたので、こちらのほうではむしろ 500 をとってというのも一つかなとは思いますが、いかがでしょうか。

そうすると、割り算しますと 0.005 mg/kg 体重/日ですか、値としては、TDI の値ということで。EFSA の値に比べると半分の値になるというふうな形ですけれども。

いかがですか。事務局のほうはよろしいですか。どうぞ。

○磯部評価第一課長 まさしくこの不確実係数の議論はエキスパートジャッジの大事など

ころだと思えます。今大分御議論もいただいて、大体 3~5 ということですが、確認しておきたいのが、多分毒性の見方でちょっと御意見が分かれたところもあったので、ほかに、大体 3~5 というのは今の感じだったのですけれども、例えば 3 のほうがいいのかというような御意見ももしあるのであればそれだけは吸い上げて確認したほうがよろしいかと思えます。すみません。ありがとうございます。

○能美座長 今課長のほうからお話がありましたように、改めてきょうの御参加の先生方から追加の御意見いただければと思えますけれども、いかがですか。

よろしいですか。

では、ほかの意見がなければということで、今のような形で、LOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日で、不確実係数を 500 というふうな形で、TDI を 0.005 mg/kg 体重/日というふうにしていきたいと思えます。

大分時間が過ぎてしまったのですけれども、資料 2 の食品健康影響評価案のその他の部分について、何か御議論ございますでしょうか。よろしいですか。

どうぞ。

○前田上席評価調整官 資料 2 の 3 ページの 13 行目からの Moody 論文のところですが、先ほど AGD についての記載を若干書き込むというのがございましたので、その部分をここに同様に反映させていただきたいと思えます。

○能美座長 それでは、事務局のほうでは今のきょうの議論を踏まえて。

どうぞ。

○中江専門委員 AGD について書くのですか、ここに。

○前田上席評価調整官 先ほどエビデンスのほうで修正があったので、こちら 3 ページのほうも同様の修正かなと思ったのですが、それはしないほうがよろしいでしょうか。

○中江専門委員 だって、あちらは、Moody の論文を評価する場合に AGD に言及しておかなければいけないという話でそうしたもので、結局意義が低いということになったわけだから、それをわざわざここに書く必要はないと思えます。混乱します。

○今井専門官 こちらにつきましては若干ですが、13 行目最後に「雄性生殖系に影響が生じる可能性を示唆する結果」という形で丸めることは可能でしょうか。○能美座長 何行目のところですか。

○今井専門官 13 行目になります。13 行目の最後 2 文字から。

○中江専門委員 今とどう違いますか。

○今井（智）評価専門官 このままの記載で十分くみとれるのかなということでして、すみません、○能美座長 このままでいいのではないかという。

○今井専門官 はい、このままでいいということです。失礼いたしました。

○能美座長 それでは、よろしいですか、御異論なければ、この 13 行目からそのままの文章という形でいきたいと思えます。

では、事務局は本日の指摘を踏まえて評価書（案）の修正をお願いいたします。

何かほかに。

○佐藤委員 先ほど来、ちょっと思っていたのですけれども、今の資料 2 の 3 ページの 13 行目から Moody の論文を引いているわけです。先ほど中江先生からも御指摘ありましたが、これは使わないことにしたわけだし、食品健康影響評価でこんな細かいことを書かなくてもいいのではないかと思うのですけれども。時期では感受性が高いところがあるとか、今後の研究等をみていかなければいけないというのはいいと思うのですけれども、一つの論文に触れた細かい話はいらないのではないかと思いますけれども。今までも大体そういうような感じでやってきたのだらうと思います。

○中江専門委員 これは、実は事前に事務局とお話をして、何でこれをここにしたかというのと、むしろ 17 行目以降を言いたいがために載せているだけなので、先生がおっしゃるように例えば 15 行目～17 行目はいらないのですよ。この試験の不備を言っているので、わざわざ言う必要はないのです。むしろ Moody をわざわざ引く必要もなく、例えば 13 行目の、「近年、…投与した試験において、雄性生殖系に影響が生じる可能性を示唆する結果が報告され、」、17 行目の「本試験の結果は乳幼児が…」としてしまってもいいかもしれない。Moody et al.を書く、書かないはともかく。その報告があったから乳児には今後注意しましょうねということがわかればいいのです。先生のおっしゃるとおりで、この報告の不備な点をわざわざ書くことはないですよ。

○能美座長 わかりました。よろしいですか。では、真ん中のところを抜くような形で一つの文章ないしは二つの文章にまとめましょうということですね。

それでは、事務局のほうで評価書の修正をお願いします。

あと評価書案の中の 5 ページの要約ですか、そこが残っていますけれども、事務局のほうで食品健康影響評価案をもとにして要約の作成をお願いします。

本日の審議で評価結果の大きな方向性についてはまとまりましたので、修正点等については座長に一任していただければというふうに思いますので、どうぞよろしくをお願いします。

また、本日の審議を踏まえて評価書案、特に食品健康影響評価の部分を盛り込むべきとお考えの事項については事務局のほうへ御連絡いただければと思います。

評価書案につきましては、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したいと思います。

では、事務局から今後の進め方について報告をお願いします。

○今井課長補佐 評価書案はとりまとめていただいたものを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、食品安全委員会です承されましたらホームページ等を通じてパブリックコメントの募集を行う予定です。パブリックコメントでいただいた御意見等への対応につきましては座長と相談することとさせていただきたいと存じます。

○能美座長 ありがとうございます。

座長の不手際で時間が超過してしまいましたので、議事（2）「フタル酸ベンジルブチル（BBP）の食品健康影響評価について」は、本日は割愛というふうにさせていただきますと思います。

議事（3）「その他」について、事務局より何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回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。

○能美座長 以上で、第 27 回器具・容器包装専門調査会を閉会いたします。

どうも御苦労さまでございました。

ありがとうございました。