

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第 28 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 5 月 26 日（月） 13:59～17:01

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フタル酸ベンジルブチル（BBP）に係る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、曾根専門委員、  
田中専門委員、中江専門委員、松永専門委員、六鹿専門委員

(専門参考人)

井口専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、  
今井課長補佐、松本評価専門官、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名簿

資料 1 平成 26 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ベンジルブチル（BBP）

資料 3 実験動物等における影響（急性毒性試験、亜急性毒性試験）

資料 4 実験動物等における影響（慢性毒性及び発がん性試験）

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 28 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名のうち、9名に御出席いただいております。

那須専門委員、横井専門委員、吉永専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

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。どうぞよろしくお願いいたします。

まず、事務局から人事異動の報告があると聞いておりますので、事務局、どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 事務局で人事異動がございましたので、御報告いたします。事務局次長の本郷が移動いたしまして、4月1日付で東條が着任しております。

○東條事務局次長 東條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 また、評価専門官の今井が異動し、その後任として松本が着任しております。

○松本評価専門官 松本でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 以上、人事異動の御報告でございました。

また、本年も夏季の服装の軽装を励行させていただいておりますので、既に御案内をさせていただいているところでございますが、御協力をよろしくお願いいたします。

○能美座長 本日の議事は、「(1) フタル酸ベンジルブチルに係る食品健康影響評価について」、「(2) その他」となっております。

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 それでは、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3点ございます。

資料1 「平成26年度食品安全委員会運営計画」。

資料2 「器具・容器包装評価書(案) フタル酸ベンジルブチル(BBP)」。

資料3 「実験動物等における影響(急性毒性試験、亜急性毒性試験)」。

資料4 「実験動物等における影響(慢性毒性及び発がん性試験)」。

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 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 提出して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。

(「はい」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議事に入りたいと思います。

まず、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。事務局、説明をお願いいたします。

○前田上席評価調整官 それでは、資料1の「平成26年度食品安全委員会運営計画」に基づいて説明をさせていただきます。

2枚おめくりいただきまして、「第1 平成26年度における委員会の運営の重点事項」です。

「(1) 事業運営方針」としまして、食品安全委員会が設置してもうすぐ11年になるわけですが、新たな10年に向けて、委員会の業務改善を進めていくということが大きな目標でございます。

「(2) 重点事項」としまして、「① 食品健康影響評価の着実な実施」、「② リスクコミュニケーションの戦略的な実施」、「③ 調査・研究事業の重点化」、「④ 緊急時対応の強化」という4点を重点事項としてございます。

「第2 委員会の運営全般」でございます。

3ページの「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」ということで、既存の専門調査会での審議が困難な課題とか、複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題につきましては、効率的に調査審議を実施するため、ワーキングや部会を設置したり、他の専門調査会の専門委員を招いたり、関係する専門調査会を合同で実施するなどを行っていくことを目標としてございます。

「第3 食品安全委員会の実施」でございます。

1の「(1) リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件について」、本日の

BBP もそれに当たるものでございますが、評価要請の内容に鑑み、食品健康影響評価に必要な追加情報を求めた場合、その他、特段な事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価が終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うということを目標としてございます。

4 ページ目の「2 評価ガイドライン等の策定」ということで、本専門調査会に関係するものとしたしましては、合成樹脂についての評価ガイドラインなどが従来から懸案となっておりますが、案件ごとの整合性を確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資するため、必要に応じ危害要因ごとの評価ガイドライン、評価指針や評価の考え方等の策定を進めるとございます。

今年度におきましては、ベンチマークドース法の適用方法について検討を行うこととしてございます。

3 が「自ら評価」の案件でございます。

「(2)『自ら評価』の実施」ということで、現在、ほかの専門調査会で検討しております①～⑤についての計画的な調査審議を行うということに記載してございます。

5 ページ目の「第4 食品安全委員会の結果に基づく施策の実施状況の監視」、「第5 食品の安全性の確保に関する調査・研究事業の推進」になってございます。

7 ページが「第6 リスクコミュニケーションの促進」でございます。

「1 リスクコミュニケーションのあり方に関する検討」ということで、先週の金曜日が第1回でございましたが、委員会の下にリスクコミュニケーションのあり方に関する勉強会を設置して、有識者やリスク管理機関を交えて、リスクアナリシスの考え方におけるリスクコミュニケーションのあり方についての議論を行い始めたところでございます。

9 ページの「第7 緊急の事態への対処」、「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」という項目がございます。

10 ページに「第9 国際協調の推進」と記載がございます。本専門調査会の関連でございますが、6月19日にビスフェノールAに関する国際セミナーを開催することといたしているところでございます。

「(4) 海外への情報発信」ということで、食品健康影響評価の概要などを順次、英語版ホームページに掲載しますとともに、昨年11月に創刊いたしました英文ジャーナル Food Safety、こちらを年4回程度発行し、国内外に広く情報発信していくところでございますので、論文の投稿などをお願いできればと思います。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、この計画に基づき、今年度も審議を進めていくこととしたいと思います。

それでは、議事「(1) フタル酸ベンジルブチルに係る食品健康影響評価について」に入

ります。

本日は、資料2の「Ⅱ．評価対象物質の概要」、「Ⅴ．国際機関等の評価」、「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」のうち、体内動態について議論をした後、資料3と4の実験動物等における影響のうちの急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験について、議論をしていきたいと思いをします。

まず、事務局からこれまでの経過について説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 資料2の6ページの1行目から「Ⅰ．評価要請の経緯」がございます。フタル酸エステルにつきましては、5～7行目に記載されております6物質につきまして、厚生労働省より食品衛生法に基づく食品用器具・容器包装の規格基準の改正を検討するため、食品健康影響評価が要請されております。

このうち、フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）につきましては、本専門調査会において既に御審議をいただき、平成25年2月に食品安全委員会から厚生労働省に評価結果を通知しております。

また、フタル酸ジブチルにつきましては、本専門調査会で取りまとめていただいた評価書（案）を本年4月22日に開催されました第512回食品安全委員会に御報告し、了承されましたので、4月23日～5月22日までパブリックコメントの募集を行いました。御意見はございませんでしたので、今後、食品安全委員会に報告いたします。

これから御審議いただく、フタル酸ベンジルブチルにつきましては、平成25年3月の本専門調査会におきまして、フタル酸ジブチルの次に評価を進めることとされております。

また、平成24年度に食品安全確保総合調査を実施しており、フタル酸ベンジルブチルを含め、フタル酸エステルに関する既存の文献等の整理を行っております。その評価書を本日、机上に配布させていただいております。

以上でございます。

○能美座長 机上配布というのは、こちらですね。ただいまの説明につきまして、何か質問等がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、資料2の評価書（案）の「Ⅱ．評価対象物質の概要」に入りたいと思いをします。

まず、資料について、事務局から説明をお願いします。

○松本評価専門官 資料について御説明させていただきます。

資料2の6ページをごらんください。

12行目から「Ⅱ．評価対象物質の概要」が記載されております。

15行目、可塑剤に使用されるフタル酸エステルは、分子レベルの潤滑剤としてプラスチックに添加され、プラスチックに柔軟性と成型加工性を与えるものであります。

21行目以下、名称についてですが、IUPACの和名では、フタル酸ベンジルブチル、英名

として Benzyl butyl phthalate、別名として BBP などと略されます。

構造式については記載してあるとおり、フタル酸のカルボン酸にベンジルアルコールとブチルアルコールがエステル結合をした構造をしております。

7 ページ、1 行目から「2. 物理化学的特性」が書いてあります。性状といたしましては、無色の油状液体、芳香族の特臭があるとされております。そのほか、融点、沸点、引火点等については記載のとおりです。

11 行目「4. 用途」に関しては、BBP は主にポリサルファイド用の可塑剤として使用される。そのほか、セラミックバインダー用及びアクリル系塗料用の可塑剤として用いられております。

15 行目、また、BBP は塩化ビニル樹脂、酢酸ビニル樹脂、ポリスチレン、ニトロセルロースなどの相溶性がよく、電線被覆、床壁用タイル等に使用されております。

20 行目から「5. 各国規制等」に関してです。

22 行目「①国内規制」において、食品衛生法において、BBP に関する器具または容器包装の規格または基準は設定されておられません。そのため、食品添加物等の規格基準に基づく制限等はございません。

8 ページ、3 行目「②米国」に関しては、連邦規則集第 21 巻における間接食品添加物として、BBP は接着剤の成分、水性・脂肪性食品用及び乾燥食品用の紙及び板紙の成分、架橋ポリエステル架橋促進剤等の溶剤及び原料ポリマー中の可塑剤への使用が、一部条件つきではありますが、認められております。

9 行目、また、消費者製品安全性改善法に基づくフタル酸エステル類規制により、3 歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子供用ケア用品に 0.1% を超えて含まれてはならないとされているところです。

17 行目「③欧州連合 (EU)」についてです。

18 行目、食品接触用途のプラスチック材料または製品について、次の条件で BBP の使用を認めているところです。

まず、特定移行限度値、SML として 30 mg/kg。

次に、グループ制限として 60 mg/kg、これは BBP を含む 20 種類の物質の合計として設定されております。

23 行目ですが、制限事項及び規格、用途について限りがありまして、(a) 繰り返し使用する材料または製品への可塑剤。

(b) 非脂肪性食品に単回使用する材料または製品の可塑剤。ただし、乳児用調製乳、乳幼児用の穀類加工品及びベビーフードは除くとなっております。

(c) 最終製品中濃度 0.1% 以下での加工助剤については使用が認められているところです。

最後に 29 行目「(2) その他」として、日本国内の水質に関する規制ですが、要検討項目として目標値 0.5 mg/L が暫定で定められているところです。

以上になります。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、何か御質問等はございますでしょうか。

六鹿先生、何かコメントはございますでしょうか。

○六鹿専門委員 食品用途への使用の量がはっきりわかっていなかったのも、もしあれば記載をしてほしいとコメントはしたのですが、適切な資料がなかったということですので、割愛しています。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 表記上の問題ですけれども、8ページの7～8行目にかけて、「一部条件付」というのは、具体的にどういう条件ですか。

○六鹿専門委員 FDAの規則はかなりややこしく、文章で示さなければわからないような内容になっています。そのため、余り具体的に書かずに、ざっくりと一部の条件つきと書かせていただいています。

○中江専門委員 その内容に言及しなくても、この評価には特に関係ないと考えてよろしいですか。

○六鹿専門委員 内容を精査して、必要であれば書くということではいいのではないのでしょうか。

○中江専門委員 同じく、8ページの21～22行目の「BBPを含む20種の物質」というのは、何かくりがあるのでしょうか。それとも、ばらばらなののでしょうか。

○六鹿専門委員 この20種類というのは可塑剤の20種類です。認められている可塑剤が20種類あって、その合計溶出量ということの意味します。

○中江専門委員 フタル酸エステルとか、そういうのではなくて、用途上の可塑剤ということですか。

○六鹿専門委員 そうです。フタル酸エステルも含まれますけれども、それ以外の可塑剤も含まれています。

○中江専門委員 であれば、これは可塑剤であるということをどこかに書いておいたほうがよろしいかと思えます。

○六鹿専門委員 ただし、ヨーロッパの場合は、示されているのが物質名のみで、それらの用途が可塑剤に限定されているわけではありません。例えば、このBBP自体も可塑剤と加工助剤という使われ方もございますので、一概に可塑剤として添加されているかどうかはわかりません。そのため、可塑剤 20 種類という書き方ができません。

○中江専門委員 ということは、くくりがないということですね。

○六鹿専門委員 そうですね。主に可塑剤として使われる 20 種類が、このグループに選択されています。

○中江専門委員 その主に「可塑剤として使われる」という表現は使っているのですか。

○六鹿専門委員 一般的な考え方としてということになります。

○中江専門委員 私が言っているのは、別にどれでもいいですが、何かわかるようにしておかないと、いきなり 20 種の物質というのは何ですかと普通は思うので、何かくくれるのなら、くくる文言をくださいと申し上げています。

○六鹿専門委員 必要であれば、具体的な物質名を列記するということになります。

○能美座長 例えば、下に星印のような形で、その 20 種類で、この評価書にはまだスペースもあるようなので、書いておくというのが一番明確ですね。

ほかは何かよろしいですか。事務局、今の点はいいですか。20 種類をもう少し詳しく書いてください。

○今井課長補佐 承知いたしました。

○能美座長 そのような形で修正をお願いします。

では、続きまして、今度はⅢを飛ばして、19 ページの「V. 国際機関等の評価」について議論したいと思います。

資料について、事務局のほうから説明をお願いします。



○松本評価専門官 資料2の19ページの7行目「V. 国際機関等の評価」について。

8行目から「1. 国際がん研究機関 (IARC)」においては、BBPについて1981年、1987年及び1998年に評価を行っているところです。1998年に新たなデータを追加して行った再評価では、IARCはBBPの発がん性を、ヒトに対して「証拠は不十分」、動物実験に対して「証拠は限定的」と評価しております。グループ3に分類をしているところです。

16行目「2. 米国」についてです。

17行目「(1) 米国環境保護庁 (US EPA)」。

18行目「① 経口参照用量」として、表のようになっております。臨界影響として、肝臓の重量及び脳に対する相対重量の有意な増加によってNOAELが159 mg/kg 体重/日となっております。LOAELについては470 mg/kg 体重/日となっております。

24行目「② 発がん性」については、EPAは103週混餌投与発がん性試験での雌ラットにおける単核細胞白血病 (MNCL) の統計学的に有意な増加に基づいて、BBPを分類し、ヒトに対する発がん物質である可能性があるとして評価をしているところです。

ただし、雄ラットにおけるMNCLの発現は不明であり、マウスでは認められていないとつけ加えております。なお、このMNCLの発現頻度には用量反応データが得られていないので、BBPによるヒトの発がんリスクの定量的推移は行われていないところです。

20ページの5行目から「(2) 米国環境健康科学研究所 (NIEHS)」においては、2000年にCERHRの専門家パネルによる報告書が取りまとめられております。これを踏まえて、2003年にNTPはBBPの生殖発生影響に関するモノグラフを公表しているところであります。

18行目、Nagaoらの2000年に報告した論文によるラット2世代生殖毒性試験において100 mg/kg 体重/日以上で出生児体重の減少等が認められ、最低用量の20 mg/kg 体重/日では発生影響は見られないと報告がありました。

NTPはヒトの発生または生殖がBBP暴露によって有害影響を受ける可能性について、懸念のレベルを次のように結論づけております。すなわち、20 mg/kg 体重/日でラットに影響が見られなかったこと。これはNagaoの論文からです。及び米国の出産年齢の女性のBBPの推定暴露量に基づき、胎児及び子供の発生影響について、最小限の懸念 (minimal concern) があるとしております。

また、生殖発生については、成人男性については無視できる程度の懸念 (negligible concern) があると結論したが、成人女性に関してはデータが不十分なため、結論を出せないとしております。

31行目「3. 欧州連合 (EU)」についてです。

32行目「(1) 欧州食品安全機関 (EFSA)」についてです。EFSAは2005年に意見書を公表しております。従来の暫定TDI 0.1 mg/kg 体重/日は、げっ歯類肝臓におけるペルオキシゾーム増殖に基づいた値でありました。このエンドポイントはヒトのリスク評価には関連性がないとの近年の科学的共通認識を背景に、EFSAは入手可能な毒性学的証拠を検討した結果、生殖及び発生に対する影響がBBPのリスク評価の基盤となる最も感受性の高いエン

ドポイントであると結論をしております。

7 行目、EFSA は BBP の精巢毒性に関する Ty1 らの多世代試験 (2001、2004) において 250 mg/kg 体重/日、NOAEL 50 mg/kg 体重/日で生じた出生児の F1・F2 雄児の AGD 短縮に基づき、NOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して、TDI を 0.5 mg/kg 体重/日と設定しております。

11 行目、食事を介した BBP 暴露量の推定には、英国及びデンマークにおいて調査された食品及び食事に含まれる BBP 濃度が用いられております。英国の調査では、食事由来の BBP 摂取量の平均値及び 97.5 パーセントイル値は、成人集団でそれぞれ 0.1 及び 0.3  $\mu$ g/kg 体重/日 (体重 60 kg と仮定) でありました。デンマークの調査では、成人の BBP 暴露の平均値は 0.3~0.4  $\mu$ g/kg 体重/日、推定された BBP 濃度の最高値に基づく暴露量は 4.5  $\mu$ g/kg 体重/日と推定されております。

23 行目、EFSA では、食品包装及びその他の暴露源に由来する、食事を介した BBP 暴露量が TDI の約 1% まで寄与する可能性を指摘しているところです。

26 行目「(2) 欧州化学物質局 (ECB)」。ECB は BBP のリスク評価を行って、2007 年に EU のリスク評価報告書を公表しているところです。

28 行目、ヒトのリスクに関しては、労働者、消費者及び環境を介した暴露について評価されております。

31 行目、消費者については、食品や食品包装材料、室内空気及び乳幼児用用具/玩具からの経口及び吸入暴露、環境を介した暴露については BBP 発生源周辺の食品、飲料水、大気が考慮されております。複数の暴露シナリオによるモデル計算及びヒト集団の尿中 BBP 代謝物濃度データをもとに暴露量を推定し、実験動物における反復投与毒性、生殖毒性及び発生毒性の NOAEL に対する人の安全マージンもおおよそ算出して、リスク鑑定が行われております。

22 ページの 10 行目、MOS を算出した結果、労働者、消費者、環境を介した暴露のいずれに関しても MOS は十分であり、EU は現時点では、さらなる情報・試験の必要はなく、また既に実施されているリスク低減措置以上の措置を取る必要はないと結論しているところがあります。

なお、飲食に起因する暴露に関する最初の MOS は、包装食品及び乳児用調製乳による消費者暴露の 49,000、環境からの暴露に関する最初の MOS は 2,750 としております。

24 行目から「(3) 欧州化学物質庁 (ECHA)」についてです。

30 行目、2012 年に意見書を公表しているところです。

31 行目、4 種 of フタル酸、4 種というのは DEHP、BBP、DBP または DIBP についてですが、これら 4 種 of フタル酸エステルの最も感受性の高いエンドポイントと考えられる抗アンドロゲン様の作用機序を介した生殖毒性について、動物データにおける NOAEL または LOAEL にアセスメント係数を適用して導出無影響レベル (DNEL) を求めております。

3 行目、リスク判定はヒトの推定暴露量を DNEL で除したリスク判定比を算出することに

よって行われております。フタル酸エステル4種と合わせた暴露に対する判定について、ハザードインデックス法を選択し、4種のRCRを求めております。

8行目、その結果、Ty1らによるラット2世代試験における雄児のAGD短縮に基づくNOAEL 50 mg/kg 体重/日をDNEL導出に採用しております。この値にアセスメント係数100（種差10、個体差10）を適用し、DNELを0.5 mg/kg 体重/日と導出しているところです。

28行目「4. オーストラリア」についてです。工業化学品届出・審査制度当局において、BBPの有害性評価を行っております。

24ページの1行目、2008年に評価文書を公表しているところです。

3行目、BBPの動物実験に対する経口暴露での急性毒性は低いとなっております。

6行目、遺伝毒性試験結果を総合的に見て、BBPは遺伝毒性を持たないと考えられております。発がん試験においてはラットに単核細胞白血病及び膀胱の腺房細胞腺腫及び癌腫、膀胱腫瘍が報告されておりますが、動物に対する発がん性の証拠は限定的であるとしております。

19行目、ラットの二世世代試験(Ty1 et al. 2004)において、母動物毒性を伴わずに250 mg/kg 体重/日から雄のF1・F2に見られた統計学的に有意で用量相関的なAGD短縮に基づき、BBPの発生毒性のNOAELを50 mg/kg 体重/日としております。

25行目「5. 日本」においてです。

26行目「(1) 厚生労働省厚生科学審議会」において、水質基準の見直しに際して、BBPに関する検討が行われております。

29行目、2世代繁殖試験、Nagaoらの試験ですが、この試験において雌雄のSDラットにBBPを経口投与したところ、100 mg/kg 体重/日の次世代F1で出生児の雌雄の児体重の低下が観察されたことから、無毒性量は20 mg/kg 体重/日として、現在のところは最も低い無毒性量として報告されております。

33行目、不確実係数は通常の100（種差：10、個体差：10）を用いてTDIを暫定的に200  $\mu$ g/kg 体重とすることが妥当と考えられるとされております。

25ページの1行目、「(2) 化学物質の初期リスク評価書」。

5行目、NOAELを推定ヒト摂取量で除した暴露マージンMOEを求めて、NOAELの不確実さと比較することによってリスクが判定されております。

19行目、評価の結果、反復投与毒性に対するMOEは吸入経路における240,000及び経口経路における860,000であって、不確実係数積である500及び1,000より大きいこと。生殖毒性に対するMOEは140,000であり、不確実係数積100よりも大きいことから、いずれについてもBBPは現時点の環境中濃度ではヒト健康に悪影響を及ぼすことはないと判断されております。

以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ただいまの説明につきまして、何か質問あるいは御意見がございましたらお願いいたします。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 もともと私がコメントを出して、それに従って直していただいていますので余り追加はないのですが、記載について、ちょっと。24 ページの 4 行目のところの「すい臓」が平仮名になっているのですが、多分ほかの部分では漢字で書いていることが多いので、漢字に直しておいてください。

24 ページの一番最後の行「TDI は暫定的に 200  $\mu$ g/kg 体重」となっていますが、「 $\mu$ g/kg 体重/日」と「日」を入れておいてください。

○能美座長 では、それは事務局のほうで修正をお願いします。

ほかには何かありますか。どうぞ。

○中江専門委員 20 ページの 28 行目「(negligible concern) がある」と書いてありますが、これは英語で negligible concern があるということは、日本語にすると、「懸念は無視できる」ということでないですか。

21 ページの 23～24 行目に関して、「BBP 暴露量が TDI の約 1% まで寄与する」というのは、どういう意味ですか。

○前田上席評価調整官 TDI の 1% に達するということだと思います。

○中江専門委員 「達する」ということですね。「寄与する」はおかしいですね。

同じような話で申しわけないですが、22 ページの最終行とか、ECHA の項では何度か使っていますけれども、導出というのは何の訳ですか。

○今井課長補佐 22 ページの脚注です。

○中江専門委員 「derived」の訳ですか。余り私は聞いたことのない言葉なのですが、これは一般的に用いられる用語ですか。

○今井課長補佐 フタル酸ジブチルの評価書で使用した用語でございます。

○中江専門委員 使っているならいいですが、余り聞いたことがない言葉です。

○小野専門委員 DNEL に関しては、日本では余り使わない数値で、日本語も多分これだと

というのがないのかなと思います。食品安全委員会で以前にも導出と使っているのですが、今のところはこれでよいのではないかと思います。

○能美座長 これは何が違うんですか。

○小野専門委員 特に違わないのですけれども、ECHA のほうの評価書では、こういう名前の定義で数値を使っているという感じですか。

○能美座長 ほかに何かございますか。

21 ページの一番下の「安全マージン (MOS)」があるのですが、これは MOE とはどのような違いがありますか。

○小野専門委員 これも計算的には同じものですが、ECB の評価書のほうではマージン・オブ・セーフティの名前で使っているのです、そのとおりに記載されている。日本で使われる場合は、いわゆる汚染物質みたいなもののリスク評価は MOE を使って、医薬品の安全マージンのときには MOS を使うという使い分けが日本ではされていますが、海外では必ずしもそうではないのか、この評価書には MOS と書いてあるということです。

○能美座長 どうぞ。

○曾根専門委員 21 ページの 10 行目の TDI が 0.5 mg/kg 体重/日、23 ページの 11 行目の DNEL も 0.5 mg/kg 体重/日ですね。先ほどの 24 ページの TDI は  $\mu\text{g}$  単位で、これは単位を統一する必要はないのでしょうか。

○前田上席評価調整官 一応、原著そのままですが、200 と 0.2 の違いといいますと、恐らく有効数字だと思います。厚生科学審議会は 200 という数字を使っていますが、食品安全委員会の有効数字の取り方は大体 3 桁目を切り捨てして、2 桁というのを前例で使っています。

○能美座長 ほかに何かよろしいですか。どうぞ。

○今井課長補佐 1 つ戻って恐縮ですが、先ほどのアメリカの規制で一部条件付きという部分ですが、原著を見ますと、ブチルベンジルフタレートはジベンジルフタレートを重さで 1% を超えて含まないという条件と、食品に接触する製品中に、クロロホルムで抽出したものが 1 平方インチ当たり 0.5mg を超えないというような条件が記載されています。

○能美座長 もしあれでしたら、それも脚注に書いておけばよいのではないかと思います。中江先生、そういう形でよろしいですか。

○中江専門委員 それで結構です。

○能美座長 今、国際機関の評価に関しましても幾つか意見が出ましたので、事務局のほうで取りまとめて修正をお願いします。

それでは、今度は9ページの「1. 体内動態」について、議論をしていきたいと思えます。まず、資料について、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○松本評価専門官 体内動態に関して御説明します。資料2の9ページから体内動態の記述が始まっております。

まず項出しについては、「(1) 吸収・排泄」。

その中に、4行目「①吸収・尿中排泄」、10ページの3行目「②胆汁排泄、腸肝循環」。20行目「(2) 分布」。

その中に、「①組織分布」、11ページの13行目「②胎児・母乳への移行」。

12ページ「(3) 代謝」。

その中に、代謝経路図がありますが、19行目「①加水分解」、14ページの8行目「②グルクロン酸抱合」、29行目「③ブチルアルコール、ベンジルアルコール (BBP の加水分解物) の代謝」、15ページの5行目「④ *in vitro* 試験」という形で分けさせていただいております。

16ページの3行目から「(4) 体内動態のまとめ」を記載しているところです。まず、16ページのまとめのところから御説明させていただきます。

1行目「案の1」となっておりますが、これについては後ほど御説明します。

3行目「(4) 体内動態のまとめ」に関しては、ラットへのBBP (2、20、200または2,000 mg/kg 体重) の単回経口投与では、投与後24時間までに投与量の大部分 (75~86%) が尿及び糞中に排泄され、投与4日後までにはほぼ全量 (92~98%) が排泄されることから、BBP は速やかに体外へ排泄されると考えられます。

2~200 mg/kg 体重のBBP を経口投与した場合、投与後96時間までに71~80%が尿中に排泄されましたが、高用量2,000 mg/kg 体重投与の場合は22%であり、BBP の吸収・排泄に用量による違いがあることがわかっております。

また、20 mg/kg 体重のBBP を静脈内投与した場合ですが、投与後24時間までに74%が尿中に排泄され、この尿中排泄率は2、20または200 mg/kg 体重の経口投与の尿中排泄 (投与後24時間までに61~72%、投与後96時間までに71~80%) と同程度であることから、2~200 mg/kg 体重の経口投与では、BBP はほぼ完全に吸収されると推測されております。

14 行目、ヒトに関してですが、ヒトでは、経口投与後 24 時間までに投与量 (253 または 506  $\mu\text{g}/\text{人}$ ) の 67~84% がモノエステル代謝物 (MBzP 及び MBP) として尿中に排泄されており、

17 行目、横井専門委員からコメントをいただいているのですが、これについても後ほど御説明します。

先に 26 行目、また、ラットへの経口投与では、投与 5 日後に肝臓、腎臓、小腸及び消化管内容物に残存していましたが、非常に微量であることから、組織における BBP の蓄積はなかったとされております。

29 行目、経口投与された BBP は加水分解によりモノエステル体である MBP または MBzP へと代謝され、ラットではこの反応は腸管壁や肝臓で起きていると考えられております。ラットでは尿中排泄される MBP と MBzP との比率は約 3 : 1 であったとされております。

33 行目、ラットにおける BBP の代謝とは対照的に、ヒトについてですが、BBP は主に MBzP へと代謝され、この反応は少なくとも肝臓で起きている可能性があることが報告されております。

35 行目、後ろですが、妊娠ラットへの経口投与により、胎児の精巣中に MBP 及び MBzP が検出されていることから、BBP またはそのモノエステル代謝物の胎盤通過が示されております。また、ヒトの母乳から BBP、MBzP、MBP が検出されているという報告がありまして、なお、この報告について暴露源は特定されていないということですが、MBzP 及び MBP については尿中濃度のほうが高く、尿は母乳よりも有用な情報が得られることが示されております。

17 ページの 5 行目、ヒトでは尿中排泄された MBzP の約 93% がグルクロン酸抱合体と考えられるとされております。ラットにおいては、モノエステル体のグルクロン酸抱合体の生成に性差がある可能性が示唆されております。また、ヒトでの性差については明らかではありません。

16 ページに戻っていただいて、横井専門委員のコメントについて紹介させていただきます。このまとめのところで、8 行目の高用量 2,000 mg/kg 体重を投与した例が記載されておりますが、まとめのところで高用量の記載は不要ではないでしょうか。論文では 2,000 の投与の排泄は高用量のため、代謝酵素の飽和ができていないのではないかと述べている。そういう意見をいただいております。

もう一つは 17 ページの 10 行目からですが、体内動態のまとめでは、数値、投与濃度等については記載を減らしてもいいのではないのでしょうかという意見を事前にいただいております。

先ほど読み上げました「案の 1」については、数値の記載もあり、2,000 の投与についても記載があるものです。

17 ページの 14 行目「案の 2」については、数値の記載を削除する部分について取り消し線、2,000 の高用量の部分についても取り消し線をつけております。

また、まとめから各論に戻ってしまうのですが、12ページをごらんください。「(3)代謝」についてですが、簡単に図について、フタル酸ベンジルブチルの代謝経路は、図の(1)と書いてあるものがBBPであって、そこから左に行ったもので(2)と書いてあるものがMBP(フタル酸モノブチル)。(1)のBBPから右に行ったものが(3)MBzP(フタル酸モノベンジル)が記載されております。これらの2つが主要な代謝物と考えられているところです。これらについては、グルクロン酸抱合体をされることが報告されているところです。

14ページの3行目、事務局から専門委員の先生方に事前に質問を送ったものです。ヒトの試験結果、Andersonの試験についてですが、9ページの27行目の「(1)吸収・排泄」と13ページの25行目「(3)代謝 ①加水分解」の2カ所に記載しており、脚注に再掲と記載しているところです。この記載方法について問題ないか、御意見をお伺いしたいところです。

22行目、小林専門委員からコメントをいただいております。その内容については、加水分解の項目でグルクロン酸抱合体のことが述べられており、加水分解とグルクロン酸抱合の項目分けが明確になっているという御指摘をいただいております。その案として項目立てが難しかったのではないかと御配慮いただいているところですが、項出しを1、*in vivo*試験、2、*in vitro*試験、3、BBP加水分解物の代謝というような項出しとして、加水分解とグルクロン酸抱合をまとめるのはいかがでしょうかという御意見をいただいているところです。

体内動態に関する説明は以上となります。

○能美座長 どうもありがとうございます。まとめの説明をされて、それから元に戻って各論を説明されたということですね。

全般的にコメント、御質問等があれば、どうぞ。

○松永専門委員 まず、言葉ですけれども、9ページの5行目の「雄のF344ラット」は、先ほどやったところでは「雄F344ラット」で、「の」を除いた書き方のほうが統一からするとよろしいのではないかと思いました。これは簡単な言葉だけの問題です。ここの代謝、体内動態については全部、「雄の」とか「雌の」となっていましたので、そここのところの統一だけです。

もう一つ、9ページの28行目、ヒトに対する重水素標識BBPを摂取させたということですが、これは1群8名で3群設けて、コントロールとして摂取させない。それと235  $\mu\text{g}$ 、506  $\mu\text{g}$ を朝食に混ぜて摂取させるということですが、0  $\mu\text{g}$ を摂取させるというのは、日本語的には何となく違和感がございますので、直前に送ったので反映はされていないのですけれども、例えばこういうふうにしたらどうかというのは、安定同位体である重水素標識BBP非摂取群(コントロール)と253  $\mu\text{g}$ または506  $\mu\text{g}$ を朝食に混ぜて単回摂取させた3群についてとすると、コントロールを取っているというのはバックグラウンドをとって



いるということで非常に大切なので、これを加えるのはいいのですが、こういう形ですと割と自然になるのかなと思いました。

これは13ページの26行目に「0 μg」と出ておりますので、このところも同じようにしていただければ、自然に読めるのかなと思いました。

10ページの16～18行に関してです。これは胆汁排泄されたものが、通常の代謝物であれば、そのまま再吸収、腸肝循環で、グルクロン酸抱合みたいな抱合体は腸管で脱抱合されて再吸収ということですので、ここのところをそういう書き方をされているかと思いますが、ここのところは参考となる1986年の論文は1つの論文にあるでしょうから、後ろに何となくつけ足したという感じが、胆汁排泄されたというところの文章にありますので、まず、括弧書きの参考論文を一番最後につけるといふのと、これも後で送ったところですが、胆汁排泄された抱合代謝物は腸管で脱抱合され、再吸収されると考えられるということをやったらどうかと思って、読ませていただきました。

10ページの34行目に関してです。これは一番最初に「静脈内投与における知見であるが」とわざわざ断っているのですが、経口投与であるがとか、そういうのは全部ほかのところは書いていませんので、35行のところに「単回静脈内投与」と書いてありますから、最初のところは必要ないのではないかと思います。

12ページについてです。この図のフタル酸ベンジルブチルの代謝経路で、最初に出された経済産業省の図そのままよりも非常にわかりやすくなっていると思います。せっかくならば、このグルクロン酸抱合体が主代謝物でもありますので、よりわかりやすくすると、このカルボン酸のところにグルクロン酸がついているというところで、2つのグルクロン酸抱合体と書いてあっても構造式が違いますので、グルクロン酸抱合体の構造まで書かなくていいのですが、どこにグルクロン酸がつくか、ついでに構造式を書かれたほうがわかるかと思います。

例えば(2)につきましては、カルボン酸のところにグルクロン酸が付きまして、(3)から伸びているグルクロン酸抱合体については、やはりカルボン酸のところに付きまして、2つ構造が違いますので、それを書かれるほうがわかりやすくなるのではないかと思います。(2)から伸びているほうはMBP グルクロニドになりますし、(3)から伸びているのはMBzP グルクロニドということになるかと思います。

もう一つ、これは図のところで経済産業省2007から引用しているみたいですが、これはもともとはNativelleという人の論文の中の図8をそのまま経済産業省のものに引用しておりますので、オリジナルのほうを引用されたほうがいいかと思います。

大体、今のところでございます。

○能美座長 事務局、いいですか。

小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 主担当ではないですけれども、1点だけいいですか。9ページの一番下の「ヒトにおいては」から始まる27～33行目は、13ページの一番下と全く同じように見えるのですが、これは2回書く必要はないですね。

○能美座長 それは脚注に「再掲」として、いかがいたしましょうかという話です。確かに2回同じものを書くというのは、ちょっとという感じですね。どうぞ。

○中江専門委員 これは小林先生がおっしゃるべきなのかもしれないけれども、14ページの下の方に、そもそも項目立てを変えればという御意見を出されているので、もしそうするのであれば、そのときに今の話も同時に解消すればよろしいのではないですか。

○能美座長 小林先生、もしあれでしたら、この章立てについて、説明していただければと思います。

○小林専門委員 内容としては、加水分解とグルクロン酸抱合は分かれているとわかりやすいのだろうなと思いながら読ませていただいたのですけれども、どうしても加水分解の後にグルクロン酸抱合がくっついてくる。論文自体でもつながって、両方を解析したものが多いいということから、加水分解とグルクロン酸抱合を無理に分けるのは、かえって重複をさせてしまうのではないかということから、合体してはどうかという意見を出させていただきました。

その後の③、④がまた独立した書き方ですので、加水分解とグルクロン酸抱合で書かれている内容は全て *in vivo* の試験によるものですので、*in vivo* 試験というまとめ方がかかでしょうかという意見ございます。

○能美座長 この点、事務局のお考えとしてはどうですか。

○今井課長補佐 ヒトのデータですけれども、全く同じものを載せて脚注に再掲と書かせていただいたのは、9ページのほうは尿中排泄量のデータが書かれていますので、この吸収・尿中排泄の項に書いています。13ページのほうは項目は加水分解の下で、MBPよりもMBzPのほうが主な代謝物であるということが書かれていますので、両方に記載をさせていただいたというのが御提示した案でして、ここは先生方の御意見をお伺いして、適宜修正させていただきます。

○能美座長 これは加水分解、グルクロン酸抱合という章立てを解消したとしても、一番最初のところは尿中の代謝物について書いてあるので、なくなるといいますか、そのままということですね。もしあれなら書き方を、全く同じ文章をコピー・ペーストするの

ではなくて、前の項であれば、尿中代謝物でどういうものが出ているかということが主力でしょうし、後ろのほうであれば、加水分解反応ということに主力が置かれるので、もちろん同じものから文献はこの Anderson から由来すると思いますが、書き方を変えられるというのが1つかと思います。評価書の中でも1つのリファレンスは必ず1カ所にだけ出ているというわけではなくて、何カ所かに出ているということは幾らもあることです。ですから、やはり体裁として同じ文章がもう一回出てくるというのはやはり、と私も思いますので、そこは書き方の重点の置き方を変えることによって、工夫されてはどうかと思います。もう一つ、今の章立てのところは、また別の問題だと思います。

曾根先生、どうぞ。

○曾根専門委員 別の意見として、「Ⅲ. 安全性の知見に係る概要」の「1. 体内動態」は9～15ページまでが、それに当たるということですね。そうしますと、その中のヒトへの文献はこの1つしかなくて、それ以外は全部動物実験ということですね。それならば、ほかの評価書はわからないですが、ヒトについての体内動態というような別立てをするというのはいかがでしょうか。

16ページの「(4) 体内動態のまとめ」の直前に、ヒトの体内動態として1つまとめたほうが読みやすいといえますか、ヒトとラットは違うというのは読んでいて、ところどころで出てきます。そうすると、もう一回前のページに戻ってというような作業が繰り返されるので、区別するのはいかがかなと、もう一つの意見として述べさせていただきました。

○能美座長 その点はどうですか。ヒトだけを別にしてという。今まではどういう書き方を主にしていましたか。

○今井課長補佐 今回の項目立ては、前回のフタル酸ジブチルの項目立てにならっております。ヒトのデータは14ページの15～20行目のアメリカの調査データ、これもヒトのデータになっております。

○中江専門委員 それを言うなら、11～12ページの乳汁移行もヒトのデータがあるので、前例を考えないのであれば、*in vivo*、*in vitro*、ヒューマンという分け方もできるけれども、それをすると、例えば、排泄に関してのネズミとイヌ、乳汁の場合はどうというのをいちいち見ないといけないので、前例も項目ごとに動物、ヒトという書き方をしているのしょうから、前例踏襲という意味でも基本的には現在の形でよろしいかと思います。

ただ、さっきの Anderson の話に若干絡むと、吸収の9ページのところは19行目からの Nativelle のネズミのものと、Anderson のヒトのものは、同じ排泄でも代謝物の排泄のことを言っているわけです。そのほかのものは未変化体というか、排泄量の話をしているので、少し意味が違います。

先ほど座長もおっしゃいましたけれども、代謝物の、今、私が申し上げた2つだけは後に持ってきて、残り尿中排泄量はこうですよという話をしてしまったらどうでしょう。ただ、Andersonのものは、確かにこの全部が必要ないわけです。むしろ、ここでAndersonが言いたかったのは何がメーンの代謝物なのかということだったわけだから、その代謝のほうには基本的にこのまま残して、書き方を若干変えるほうがいいと思います。

こちら側のものは、尿中で出ていますよというのを書きたかったという意味もあるのでしょうか、そこだけに特化して、さっきのNativelleのものと並べて、さらっと書いておけば、よろしいのでないですか。

○能美座長 ほかにはいかがですか。そうしますと、今、中江先生がおっしゃられたのは、章立てとしてはこのような形で行くけれども、その書き方としては、もう少し工夫してという理解でよろしいですか。

○中江専門委員 そうですね。12ページ以降に関しては小林先生の御指摘もあるので、ここに関して、私はどちらがいいかはわからないのですけれども。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 この全体を見てみると、尿中に排泄されるものも一旦グルクロナイドの形で排泄されているんですね。9ページの32～33行目にかけて見ると「主な代謝物はMBzPとしており」と書いているけれども、これははかったものはそうですが、元はグルクロナイドで加水分解をして、グルクロニダーゼの処理した後ではかっているんです。

そうしないと、先ほどのところで中江先生から指摘のあった、14ページの15～20行目のヒトのサンプル、あるいは乳汁中のサンプルでも全部グルクロナイドです。一旦グルクロナイドになって血中に出て、それが排泄されるという形がわかるような表現にしないと、そのところを間違えてしまう。血中あるいはこういう乳汁中にグルクロナイドが検出されるということは、通常のものであれば、グルクロナイドは胆管から通って出てしまうわけです。それが行きにくいから血中に放出されて乳汁に行かざるを得ないというので、そのことがある程度わかるような形に、注意して記載をしていただければと思います。

○能美座長 それは主に9ページといいますか、尿中排泄のところなどについては、そういうふうにした方がよろしいですか。

○山添委員 そうですね。メタボライトで最終的にどちらの比率とかというときの議論はいいのですが、排泄されるのは実際にはグルクロナイドとして排泄されるとAndersonもそう書いているわけですし。

○能美座長　むしろ、そちらのほうがポイントとしては重要だということですね。9ページの同じダブったといいますか、Andersonの部分を引用するのであれば、今、山添先生のおっしゃったような形で、グルクロン酸抱合をされるけれども、そのまま外に出るのではなくて、もう一度戻ってくるんだと、そこをハイライトといいますか、強調するような形でまとめたほうがいいということだと思います。代謝ということになると、ヒトとラットでの代謝経路の違いで、むしろまとめていったほうがいいのではないかと思います。

12ページの経済産業省の図があるわけですが、ヒトの場合ですと、(3)のほうが多いですか。

○松永専門委員　(3)のほうが多いと思います。この文章を見ても(3)のほうがメインだとされております。

○能美座長　ラットですと、むしろ逆になるわけですか。

○松永専門委員　そうですね。種差があるということ。

○能美座長　何かここにもそういうことは記載しておかれると、全体として1つ、その代謝に関してはいいのではないかと思ったのですけれども、脚注でもいいですが、ヒトの場合には(3)がと。どういうふうを書くかはお任せします。

○松永専門委員　よく代謝の経路で書かれるのは、例えば、これをヒトに特定するとメインの経路は大きな矢印で書かれますので、マイナーな経路は細いとか点線だとか、そういうふうにすると、例えば、これはヒトですよというふうにして、大きな矢印で書くとわかりやすい。原著論文のほうはたしかラットでしたね。この場合はどれがメインかどうかは矢印では示していないのですが、そういうふうにするとわかりやすいかもしれないです。

○能美座長　ヒトとラットで主要な代謝経路が違いますということを明示しておく、後でいろいろなものを解釈する場合に有用かと思います。そこら辺は事務局のほうで工夫して、一度書いてみないとわからないですね。

どうぞ。

○中江専門委員　先ほど御指摘のあった静脈投与の話ですけれども、通常、食品安全委員会の評価書の場合は経口投与を主たるものとする前提があって、代謝の場合は静脈内投与とか、そういう場合があるので、経口以外の場合はこれこれの投与方法をしていますという指摘をするというのが割とルーチンなので、多分それに沿ったものですね。

経口の場合は普通経口といちいち書いていないけれども、これは静脈内投与だからわざわざそう書いてあるのは、そういう食品安全委員会のルーチンにのりつたものですね。

○今井課長補佐 はい。

○中江専門委員 個々のことは大体お話がありましたが、まとめのところはよくわからないのですけれども。数字が必要か必要でないという話はわかりますが、16 ページの最初のラットでBBPの単回経口投与で云々というのがあって、2～3行目に書いてあるのは、9 ページのどこに当たるのですか。24 時間後に 75～86%で、4 日後でほぼ全量というのとはどこを指していますか。

○今井課長補佐 このデータは9 ページの5 行目から記載されている試験から一部取り出しております。

○中江専門委員 7 行目以降は、確かに9 ページの7 行目以降を取っているけれども、16 ページの4 行目の最後から7 行目の前半部分に当たるところは、9 ページのどこに当たるのですか。

例えば、24 時間後に 75～86%、4 日後まで 92～98%という記載が9 ページのどこにあるんですかというのが一番簡単に言う質問です。

○今井課長補佐 9 ページの尿中のデータと糞中のデータの数字を足したものです。9 ページの8 行目の24 時間までの尿中排泄量と糞中排泄量、9 行目の投与後96 時間までの尿中排泄量と糞中排泄量を足したものです。

○中江専門委員 だとしたら、これはそもそも2,000 がおかしくなるのと、7 行目からが再掲になってしまいます。いずれにしても、後で数字をなくすとかいう話がありますが、ここはあくまでもまとめなので、1 論文の話をしているわけではないから、9 ページの15 行目からのものとか、23 行目のイヌのものとか、こういうのも含めた上で、動物ではすぐに行ってしまうよということを書くべきです。こんなラットの1 論文の話をされても、それはまとめでない。

書いてあることを再掲しているだけになるから、余り意味がないとまでは言わないですが、もうちょっとまとめらしく書いていただいたほうがいいです。そうすると逆に言えば、ドーズとかパーセンテージとかは、1 論文のデータですから省けるんです。要はイヌであれ、ネズミであれ、単回経口投与をしたら、かなり速やかに数日以内に尿と糞の中になくなるよということが書いてあれば、それでいいです。ヒトの場合は確かにこの Anderson のものしかないから、これは代謝物についてですが、ヒトでこうよというのを書けばいい

けれども、そうすれば、そもそもドーズだの何だのを書く、書かないの問題は自動的に解消されます。

○能美座長 御専門の先生はいかがですか。

○松永専門委員 具体的にこういうふうに数字が出ると、まとめにまっていないような感じがしますので、先ほど言われたのがいいと思います。

ただ、ヒトとラットでは投与量が全く違います。むしろ、サチュレーションが起こって、代謝だけではなくて、多分吸収もなかなかできないと思います。そこのところは前の9ページのところとか、そういうところに少し書かれたらどうですか。1kgあたりに要するに2gを投与しているわけです。ヒトの場合は1日何 $\mu$ gかというところで全く違うので、ほとんど全部吸収されて、ほとんど全部代謝を受けるわけですが、そういうところでサチュレーションの云々というのは前のところに書くべきだと思います。

○能美座長 そうしますと、種差があるというよりは、むしろ投与量が違うから、こういうふうに経路も違っているのだということではないですか。

○松永専門委員 動物種で代謝経路が違うというのはいろいろありますので、経路はあれですが、糞便中にかなり未変化体が出ているとかいうのは、やはり吸収されずにそのまま出てしまったとか、場合によっては、ここは書いているかどうかはわかりませんが、余りにも大量の投与をして下痢を起こすとかいうのもあるかもしれませんし、そういうふうな可能性もありますから、ここのところはかなりの投与量があったためというのが考えられます。

○能美座長 どうぞ。

○前田上席評価調整官 今、先生のおっしゃったのは、9ページの13~14行目あたりが過剰投与による影響という記載だと思いますので、この記載をまとめのところにも同じように書いたほうがいいということでしょうか。

○中江専門委員 多分それは逆です。こちらを、もうちょっとサチュレーションという言葉を入れたらいかがかというのが御意見です。要は、使えないデータをまとめに入れる必要がないということです。

○松永専門委員 今のとおりです。

○能美座長 私が誤解しているのかもしれませんが、まとめの16ページの13行目は、BBPはほぼ完全に吸収されると推測されるようになって、6行目のところは、BBPは速やかに体外へ排泄されると考えられるという、ほぼ完全に吸収されるというのはどういうことを意味しているのですか。非常に素人考えですが、体の中に蓄積していくということを意味しているのかなと思うのですが、前のところを見ると、ほとんど体の外に出ていくものだという言い方になっていると思います。

○松永専門委員 200 mg程度だったら吸収されるけれども、それを変えると未変化体で吸収されずに出ていくということですね。

○能美座長 吸収されて、代謝されて、グルクロン酸抱合されてというのは、それをぐるぐる繰り返しているのですか。

○松永専門委員 代謝物はまた吸収されるし、グルクロン酸抱合体も加水分解されて吸収されるしということなのですけれども、これは余りにも量が多過ぎると吸収もされずに未変化体として出ていくし、それは糞便中に出ていっているかと思います。計算してみると確かに2,000 mgを投与したときの十何%というのは、300 mgか400 mgだったと思いますので、そのくらいまでは何となく吸収まで行くのかなと。

○能美座長 それを含めて、横井先生は2,000 mgはもう書かなくてもいいのではないかと、そういうことですか。

○松永専門委員 まとめのところには余り意味がないデータですので、ということだと思います。具体的なこういう一個一個の数字は、まとめにはふさわしくないということだと思います。

○能美座長 小林先生、何かお気づきになった点は、全般でも結構です。

○小林専門委員 今、出された御意見でよろしいかと思います。加水分解とグルクロン酸抱合について、御意見をいただければと思います。

○能美座長 この点はいかがでしょうか。これはこれまでの評価書の形を踏襲してという形で、こういう加水分解、グルクロン酸抱合という形になっているのですか。

○今井課長補佐 フタル酸ジブチルの評価書ですが、①がモノエステル体への加水分解及び酸化とありまして、②にグルクロン酸抱合、③にブタノールの代謝という構成になって



おります。④に参考として、*in vitro* 試験が入っております。

○磯部評価第一課長 特にこだわりはありませんし、物によっていろいろあるので、つまり代謝はどんなものなのかということがわかりやすく書ければいいと思います。過去にそういう書き方もしたので、事務局サイドは一応書いてみたということですが、逆にわかりにくいとかいうようなことがあれば、この物質に合わせて、わかりやすい立て方であれば、別によろしいかと思います。そんなにこだわりはございません。

○小林専門委員 *in vivo* という書き方に特にこだわりがあるわけではないですが、グルクロン酸抱合の記述がちょっと寂しい感じになっていて、本当はもっとたくさん前半に書かれているので、加水分解及びグルクロン酸抱合というまとめ方でもよろしいのかなとも思います。

○能美座長 その点、事務局のほうで検討してもらえますか。先生方にまた文章を送って、修正していただければと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 まとめのところで、さっきの吸収の話でややこしくなるという意見が出たのは、これもドーズ云々の話があるから、一応 16 ページのまとめの文章で行きますと、9～14 行目までの話は、実を言うと組織分布の話ですね。10 ページのそこに書いてあるから。

16 ページの第一段落は、基本的に排泄の話をしているのに、ここになぜか分布の話が出てきて、それが 1 つの段落になっている。結局ここでは、経口投与しても静脈内投与をしても尿中排泄量は一緒だから、恐らくそれらがほぼ全部が吸収されていることを反映しているのでしょうかということを言いたい。それはディスカッションとしてよくわかるけれども、それを個々に書くから、わけがわからなくなるのだと思います。

26 行目から行くと、また分布の話になるし、その次は代謝の話が入ってきて、その後に乳汁分泌の話があったり、ばらばらです。せっかくその前の個々のところをきっちり、加水分解云々の話はともかくとしても、排泄があり、分布があり、代謝がありと順番に分けて書いているのに、ここでぐちゃぐちゃになっているから、よくわからない。腸肝循環の話も余りはっきりは書いていないような、書いているような感じです。

このまとめについては、そういう意味もあるので、本文でせっかく分けているのだから、そこで分けているとおりに書いてどうですかねということ、先ほど来のまとめに関するコメントに追加した形で申し上げておきます。

○磯部評価第一課長 まさしく先生がおっしゃったように、細かいことにこだわり過ぎて、

数字を入れ込み始めると、結局全部また書くことになってしまうので、数字であれば、今おっしゃった特徴ですね。何が全体から言えるのかということのを少しサマリーして、もう一度うちのほうでも考えてみたいと思います。

数字を入れ始めると確かに全部また同じことになってきて、どこから出てきたのだという話になるので、なるべく数字ではなくて、今みたいな特徴をまとめて書くようにしたいと思います。動態の先生方にも御協力をいただきまして、どこら辺の特徴を特に書けばいいのかというのを御相談させてください。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは、今の代謝、動態のところについては、今までのコメントをいただいて、修正案をつくっていくという形にさせていただきたいと思います。

この後は、今度は実験動物における影響ですけれども、5分ほど休憩させていただいて、この時計で3時40分から再開させていただきたいと思います。休憩とさせていただきますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○能美座長 それでは、議事を再開したいと思います。

今度は資料3になります。実験動物等における影響の急性毒性試験、亜急性毒性試験について議論を進めたいと思います。

資料3について、事務局から説明をお願いします。

○松本評価専門官 資料3について御説明させていただきます。資料3の1ページをごらんください。「実験動物等における影響（急性毒性試験、亜急性毒性試験）」と書いてあります。

4行目に「参考」としてコメントが書いてあるのですが、本文中に◎、○、×、△などの記号が書いておまして、これが何かということが記載されております。これは冒頭でもありましたが、平成24年度の食品安全確保総合調査の調査事業がありまして、その検討会において、その論文の重要度についてマークをつけたものになっております。あくまで参考として記載してあります。

1ページの10行目「(1) 急性毒性試験」について御説明します。

11行目、BBPの急性毒性は比較的弱く、ラットにおける経口のLD<sub>50</sub>については、2,000～20,000 mg/kg 体重と報告されているところです。

13行目、ウサギを用いた試験から皮膚及び眼に対するBBPの感作性・刺激性に関して重大な懸念がないことが示されております。

17行目から「(2) 亜急性毒性試験」についてです。

18 行目「①14 日間反復投与試験（ラット、混餌）」によるものです。

19 行目、ラットの成体雄に対して、22 行目、BBP の摂取量を 0、447、890、1,338、1,542 mg/kg 体重/日として投与した毒性については表 1 に示してあります。

25 行目に関しては、小野専門委員からコメントをいただいております、亜急性毒性の項目について、各試験ごとに認められた影響を表にまとめるのであれば、表に影響の詳細を網羅することにして、本文中の記載を簡素化してもよいのではないかという御意見をいただいております。

実際に現状では、29 行目以降に、その影響について、文章として記述させていただいているのと、3 ページの表 1 として所見をまとめさせていただいております。小野専門委員のコメントを受けて、事務局で参考資料として机上資料、A4 の両面印刷のものですが、簡素化したものとして机上配布をしております。これについては資料 3 の 1 ページの 29 行目～2 ページの 21 行目までの本分を削除したのになっております。参考として配らせていただいております。

先に進めさせていただきます。1 ページの 29 行目以降、文章にて所見について記述させていただきます。

3 ページの表を見ながら簡単に御説明させていただきますと、最低用量については 3 ページの一番下から 4 ページまでかかっていますが、447 mg/kg 体重/日において肝臓の絶対及び相対重量の上昇が見られております。表については一番左に投与群として投与した量 mg/kg 体重/日となっております、右側にその所見を記述しております。表中に上向きの矢印が付いている場合は所見の増加、下向きは減少を示しているところです。

447 で見られたものについては、4 ページに追加でありまして、腎臓の絶対及び相対重量、血漿中の黄体形成ホルモンの上昇などが見られております。

高用量にいきますと、精細管に関する症状等が見られています。

2 ページの 24 行目、これらの試験から NTP-CERHR (2003) では、全身性の LOAEL を臓器重量（肝臓、腎臓）の増加及び LH レベルの上昇に基づいて、447 mg/kg 体重/日としております。生殖毒性に関する NOAEL としては、890 mg/kg 体重/日と設定しているところです。

本調査会に関しては 28 行目から記述してありますが、NOAEL、LOAEL の設定に際して、事前に事務局から専門委員の先生に確認した事項と、それに対する先生からのコメントが 4 ページの 2 行目からありますので、先にそちらを紹介させていただきます。

4 ページの 2 行目、事務局から確認した事項に関しては、肝臓の絶対重量の増加は 1,338 mg/kg 体重/日投与群では有意差なしとなっておりますが、890 mg/kg 体重/日投与群と 447 mg/kg 体重/日投与群では有意差があるとされています。890 の投与群と 447 の投与群の所見を毒性所見としてよろしいでしょうかということを確認したところ、小野専門委員及び中江専門委員からコメントをいただいております。

もう一点として 21 行目、LH 濃度の上昇は 890 mg/kg 体重/日投与群では有意差なしとなっておりますが、447 mg/kg 体重/日投与群は有意差があるとされています。447 mg/kg 体

重/日投与群の所見を毒性所見としてよろしいでしょうかということに対して、小野専門委員と中江専門委員からコメントを頂戴しているところです。

これらを踏まえまして、2ページの28行目、本専門調査会としては、肝臓の絶対及び相対重量の増加、腎臓の絶対及び相対重量の増加、LH濃度の上昇に基づき、本試験のNOAELを447 mg/kg 体重/日とし、NOAELは設定できないと判断したと現在のところは記述してありますが、中江専門委員のコメントから、取り消し線を入れている部分を削除したもので毒性所見とするという御意見をいただいておりますので、取り消し線で見える形で記述させていただきます。

次に、2番目の試験について、5ページをごらんください。

5ページ「②3か月間反復投与試験（ラット、混餌）」によるものです。

8行目、Wistar ラットの雌雄を用いまして、投与量に関しては9行目、BBPの雄に対しては0、151、381、960 mg/kg 体重/日、雌に関しては0、171、422、1,069 mg/kg 体重/日として混餌投与されております。

11行目、各投与群で認められた所見を6ページの表2に示しております。表2については、雄に関しては、381で腎相対重量の増加や膀胱の組織変化、尿のpH低下が見られております。雌においては、171投与で肝の相対重量の上昇、盲腸の相対重量の上昇が見られております。

5ページの27行目、これらについて、NTP-CERHR（2003）では、Wistar ラットの本試験におけるLOAELを肝臓の重量変化に基づいて151～171 mg/kg 体重/日としております。また、盲腸に関する所見については、毒性学的重要性が不明な所見であると記述してあります。

30行目、EFSA（2005）においては、雌の肝臓及び盲腸の重量増加に基づくLOAELは171 mg/kg 体重/日、雄の肝臓の重量増加に基づくNOAELは151 mg/kg 体重/日、膀胱への影響に対するNOAELは381 mg/kg 体重/日であるとしております。

EU RAR（2007）では、反復毒性に関する雄のNOAELを151 mg/kg 体重/日としているところです。ここに関しても「本専門調査会としては」という記述が6ページの1行目から始まりますが、この試験に関しても事前に事務局から専門委員の先生に確認している事項がありますので、その事項とコメントについて御紹介します。

7ページの1行目から、171 mg/kg 体重/日投与群の雌における盲腸相対重量の増加を毒性所見としてよろしいでしょうかという問いを投げたところ、小野専門委員にコメントをいただいております、中江専門委員からは6ページの5行目「案の1」となっておりますが、そこにコメントを載せさせていただきます。

これらの意見もあわせて、6ページの1行目、本専門調査会としては、雄の膀胱の組織変化に基づき、本試験において雄のLOAELを381 mg/kg 体重/日、NOAELを151 mg/kg 体重/日と判断したとしています。

次に、雌については、案の1と案の2を準備しております。案の1は中江専門委員のコ

メントを反映させたものとなっており、雌では体重増加量の減少について統計学的に分析されておらず、肝臓及び盲腸について、相対重量の変化が見られるものの、絶対重量は不明であり、相応する病理組織学的変化も見られないことから、本試験において、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 1,069 mg/kg 体重/日と判断した。これが案の 1 です。

案の 2 としては、盲腸の所見を毒性と見る場合、雌の肝相対重量の増加及び盲腸相対重量の増加に基づき、本試験において雌の LOAEL を 171 mg/kg 体重/日とし、NOAEL は設定できないと判断したという記述になっております。これらについても確認をお願いしたいところです。

次の試験に移らせていただきます。7 ページの 7 行目、「③ 3 か月間反復投与試験（ラット、混餌）」になります。

10 行目、SD ラットの雌雄を用いたこの試験では、11 行目、5 用量の BBP（0、188、375、750、1,125、1,500 mg/kg 体重/日）が投与されております。各試験で認められた毒性所見を 7 ページの下にあります表 3 に示しております。

19 行目、NTP-CERER（2003）では、腎臓（雄）、肝臓（雌）の相対重量増加に基づいて、LOAEL を 750 mg/kg 体重/日、NOAEL を 375 mg/kg 体重/日と設定しております。EU RAR（2007）では、雌の NOAEL を 375 mg/kg 体重/日、雄の NOAEL を 750 mg/kg 体重/日としております。

26 行目、この試験に関して、中江専門委員からコメントをいただいております。この試験に関して、本専門調査会としては、肝臓及び腎臓について、相対重量の変化が見られるものの、絶対重量が不明であり、相応する病理組織学的変化も見られないことから、本試験の NOAEL を本試験の最高用量である 1,500 mg/kg 体重/日と判断したという結論をいただいております。

8 ページ、4 つ目の試験について御説明します。

8 ページの 1 行目「④ 26 週間反復投与試験（ラット、混餌）」によるものです。

3 行目、雄の F344/N ラットを用いまして、BBP の投与に関しては、0、30、60、180、550 及び 1,650 mg/kg 体重/日が混餌投与されております。認められた毒性所見については、9 ページの表 4 に示しているところです。この中で 550 投与において、平均赤血球ヘモグロビン量及び濃度の上昇、肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められております。

9 ページの 13 行目、NTP-CERHR（2003）では、550 mg/kg 体重/日投与群で観察された投与後 60～180 日の平均赤血球ヘモグロビンの増加は 1 つ上の用量で見られた大球性貧血と関連するとして、この所見に基づき LOAEL を 550、NOAEL を 180 と設定しております。

17 行目、EU RAR（2007）では、550 投与群で観察された肝臓の相対重量の増加及び MCH、MCHC の増加に基づいて、NOAEL を 180 mg/kg 体重/日としております。

本専門調査会としては、肝臓の絶対及び相対重量の増加、MCH 及び MCHC の増加に基づき、本試験の LOAEL を 550 mg/kg 体重/日とし、NOAEL を 180 mg/kg 体重/日と判断したと記載しております。

この試験に関しては 10 ページの 1 行目にありますように、小野専門委員からコメントを

いただいております。550 投与で認められた所見について、肝臓重量の増加は被験物質の影響とすべきと考えている。最高投与量は体重低下のため、絶対重量は低下しているところですが、相対重量は有意に増加しているためという理由もいただいているところです。

次に 5 番目の試験として、10 ページの 7 行目から「⑤ 3 か月間反復投与試験（イヌ、混餌）」です。

8 行目、ビーグル犬の雌雄に対して 3 用量の BBP、雄に関しては 400、1,000、1,852 mg/kg 体重/日、雌については 700、1,270、1,973 mg/kg 体重/日を 3 か月間混餌投与しております。

12 行目、これについて、雄の 400 及び 1,852 投与群と雌の 1,270 及び 1,973 投与において、体重増加量の減少が観察されています。しかし、これについて著者らは、一部には、飼料の嗜好性に関係しているという考察をしているところです。そのほか、血液及び尿検査において、その他の変化は見られませんでした。高用量群において、肝臓、精巣、膵臓に病理組織学的変化は認められていません。

17 行目、NTP-CERHR（2003）では、観察された体重減少は飼料の嗜好性によるものと考察しています。

19 行目、EU RAR（2007）でも、本試験における雄の NOAEL を 1,852 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を 1,973 mg/kg 体重/日としているところです。この試験について、事前に事務局から専門委員の先生方に確認をした事項と、それに対する先生からのコメントがありますので、10 行目をごらんください。

事務局からは、体重増加量の減少について、毒性所見としてよろしいでしょうかということを確認したところ、小野専門委員及び中江専門委員からコメントをいただいております。

このコメントから、11 ページの 1 行目「案の 1」、本専門調査会としては、体重増加量の減少を毒性所見とするか判断不能であったという案。

5 行目「案の 2」として、本専門調査会としては、本試験の雄の NOAEL を本試験の最高用量である 1,852 mg/kg 体重/日、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 1,973 mg/kg 体重/日と判断した。2 つの案を記載してあります。

11 ページの 23 行目「⑥ 参考」で、「a フタル酸エステル類の肝ペルオキシゾーム増殖活性の比較試験について、載せてあります。

25 行目、ラットを用いた BBP の慢性毒性試験において、BBP は軽度の肝ペルオキシゾーム増殖活性を有することが報告されているということで、フタル酸エステル類による比較が報告されたものを記載しております。

12 ページ、参考の例として 10 行目、「b 2 週間又は 4 週間反復投与によるフタル酸エステル類の毒性比較試験（ラット、強制経口）」によるものが報告されておりますので、参考のために載せております。

14 ページの事務局から事前に聞いた質問があるのですが、この参考として載せた 2 週間

または4週間間反復投与に関する毒性試験の比較については、BBP も含まれるということで記載しましたが、参考であるので評価書への記載は必要でしょうかということを探ねたところ、中江専門委員から、参考資料として記載してよろしいというコメントをいただいております。

資料について、説明は以上です。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ただいまの説明について、質問、御意見をいただくところですが、順番に最初から戻って復習といいますか、コメント、御意見をいただければと思います。

一番最初は1～4ページまでです。表1にまとめられている「①14日間反復投与試験(ラット、混餌)」についてですけれども、これについては小野先生、何かコメントはございますでしょうか。

○小野専門委員 1ページ目に私が出したコメントを括弧書きで入れていただきました。これの前のDBPのときは1個ずつの試験に表がなかったと思います。どちらがいいかというのは皆さんで議論をしたほうがいいと思いますけれども、どうも本文が非常に詳しく書いてあって、さらに表にも詳しく書いてあると冗長だなと思ったんです。表があるのは見やすいので、表をつけるのであれば、本文をもっと簡潔に、要するに評価の基準になった所見だけを抜き出すとか、この変化は起きていたけれども、こういう理由で影響としなかったとか、そういう部分だけを本文に書いて、あとはNOAEL、LOAELを本文に書いて、所見自体は表を見るという形もありかなと、見ていて思ったものですから、書かせていただきました。

○能美座長 毒性所見ですか。表1の一番下のところですね。447 mg/kg 体重/日、この肝臓の絶対重量の上昇というのは、ここの部分は毒性所見と考えてよろしいわけですか。

○小野専門委員 このデータを見たところ、確かに2.5%群以上になると肝臓の絶対重量の有意差がなくなって、最高用量群では絶対重量自体が下がるという形になっていますが、最高用量群は非常に体重も下がってしまっていて、摂餌量自体もたしかコントロールの4分の1くらいになっています。多分そんな状態では、こういう臓器重量を評価に使うのはどうか。コントロールと下の2用量だけを見た場合、きれいにドーズディペンデントに肝臓の重量が実重量、相対重量ともに上がっていますので、しかも、この化合物は弱いとは言え、PPARに作用することは知られていますので、肝重量の増加はこの物質の影響ととらえるべきなのではないかというのが私の意見です。

○能美座長 そうすると、447がLOAELと考えていいということですね。中江先生、この

点はいかがですか。

○中江専門委員 私の意見は、4ページに書いてあるとおりです。肝臓と腎臓の重量に関して、この試験では非常にトリッキーなデータであります。最高用量での話は今ありましたけれども、それも含めて、絶対重量の場合は、腎臓もそうですけれども、ロードーズでふえていて、ハイドーズで減っている。相対重量は全部で増加しているけれども、これは絶対重量の増加と体重の影響を受けますので、0用量のほうが5より低い。これは当たり前ですけれども、そもそも論として、大した変化ではない。

その上、組織学的には肝臓で最高用量の半数で軽微な変化があるだけで、最高用量以外には肝臓の組織学的変化がない。腎臓では全部で少し見られていますけれども、今度は逆に頻度が低い。なので、少なくとも低い用量の肝臓と腎臓に関しては、そういう状況を総合すると明確に毒性ととらえにくい。絶対に毒性ではありませんというのは若干言い過ぎな気もしますが、もっとはっきり言えば、それ以外で LOAEL が取れるので、この点を余り議論する必要はないというのが私の意見です。

○能美座長 そうしますと、LOAEL はその1つ上の890ではないかと。

○中江専門委員 LHがありますから、結局一緒なんです。

○能美座長 血漿中の LH 濃度が上がっているということを根拠にして、447 を LOAEL にしたらいいではないかということですね。

○中江専門委員 そうです。LH のことに関しては、NTP-CERHR も同様に考えているようですし。繰り返しになりますけれども、肝臓、腎臓の変化については、特に低用量で極めてややこしいので、それを厳密に評価する必要があるならともかく、別のもので結果が同じになるものがあるのなら、書いておいていいですが、そこを余り厳密に、それをもって云々と言われると、ちょっとクエスチョンマークが入ってしまいますので、それをもって云々と言ってほしくないというのが私の意見です。

○能美座長 小野先生、その LH 濃度の上昇ということは、447 のところで、それは毒性所見と考えてもよろしいですか。

○小野専門委員 それに関しては、影響として取ることにしては、全然問題ありません。

○能美座長 事務局案としては、両方の先生のコンセンサスの部分を抜き取って、それで「LH 濃度の上昇に基づき」という、2ページの29行目の文章にしたんですね。



○磯部評価第一課長 LHはもうわかっているのですが、確かにTDIの設定に、ここは多分余り関係してこないのはおっしゃるとおりなのですが、この肝臓の変化を毒性と見るのかは、のエキスパートジャッジが要ると思うので、専門調査会で判断していただきたいという部分でございますので、一定の議論をしていただきたいなと思います。

○能美座長 という事務局からの要望でありますけれども、その点についてはいかがでしょうか。どちらからお伺いすればいいのか。小野先生の話ですと、用量依存的に上昇しているのではないかという判断ですね。中江先生のほうですと、上のほうに行くと、むしろ減っているようなところもあってという。

○中江専門委員 例えば、よその調査会の話を出すのは望ましくないのかもしれないですけども、添加物では絶対重量と相対重量が同様の変化を示している場合に毒性と取っているわけです。ただし、もちろん用量相関性の話も含めた上で、あるいは体重が異様に低いとか、摂餌量が異様に低いとかでなくて、その辺の背景がノーマルな状態において、絶対重量と相対重量が同方向への変化を用量依存的に示していれば、それは毒性と取るとしています。

今回の場合、最高用量の件は先ほどの御指摘のように省くとしても、下3つでも肝臓も腎臓も絶対重量がちょっとおかしい。何より組織学的な変化がない、あるいは余りない。腎臓については低頻度で、あると言えばあるのですが、余りない。3回目の繰り返して申しわけないですけども、そのようなものをあえて毒性とわざわざ言及する必要があるかどうか疑問ですねというのが私の意見です。

○能美座長 このもう一つ上に行くと、890 mg/kg 体重/日になると、腎臓の病理学的な変化は明確なわけですか。

○中江専門委員 腎臓の組織学的変化は全用量であるのですけれども、それも低頻度です。なので、腎臓に関しては、多分NTPも触れなかった。我々も触れるべきではないというのが私の意見です。同じではないけれども似たような理由で、肝臓についても触れるべきではないというか、触れない方がいいというのが私の意見です。

○能美座長 ほかの先生方は、何か御意見はございますか。

○山添委員 私は大したコメントはないのですが、この試験で結局、摂餌量が相当減ってしまうのですね。これは三森先生と相談したのですが、これはやはり何らかの原因で、この物質そのものに動物が嫌がるということがあって、こういう事態が起きているのではな

いかと。ただ、後のところで強制経口投与の試験が出てきますけれども、そちらでも体重減少をしています。

そうすると、1つの要因としては、においとか苦味とか、多分、苦味ではないかと思っているのですが、そういうところがあって、減ってきているのではないかという気がして、そのために高い用量では、むしろ体重減少するから、要するに一貫性がない、リニアリテイがないということになると思います。

一方で、先ほど小野先生がおっしゃったように、PPARの増殖の作用は弱いけれども、機序的にはあるとされていますので、酵素誘導が起きて肝重量が上がるのも論理的には考えられると思います。そういうことで、相反した要因が重なっているので、中江先生がおっしゃったように、一貫性のない結果になっている可能性が一番大きい。

そうすると、このことを触れたほうがいいのかどうか。要するに状況証拠しかないときに、どう判断をするのかということ踏まえて、先生方で判断をいただければと思います。

○小野専門委員 先ほど言ったように、この肝臓の重量増加は、明らかにこの物質の影響だと思っていて、ほかの試験でも出ていますし、それが中江先生のように、病理変化も出てこないから大した影響ではないと言われれば、それはそうかもしれないです。

あとはPPARが絡んでいることもあって、海外評価のところで詳しくは事務局は読み上げなかったのですが、どこかの評価書では、PPARが絡むとげっ歯類で非常に強く作用が出るというのがありまして、ヒトへの外挿性はよくないというか、余り外挿するべきでない所見ということになりますので、そういう意味でも、そんなに毒性学的に重きを置くべき所見でないことは確かだけれども、この物質の影響として出ているという形で、ここに書いておくべきではないかというのが私の意見です。

たしか事務局からの質問が肝臓だけだったような気がして、私がコメントをしたのは肝臓だけの話です。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 誤解がないように申し上げておきますと、さっきから私が申し上げているのは、例えば、肝臓の重量について、特に低用量の2つとか、体重の変化がそれほどないもの、摂餌量の変化がそれほどないものでふえているのは事実です。影響がないとは言っていないのです。ただ、それをもってNOAEL、LOAELを決めるのには、先ほど来、申し上げている理由で、ちょっと困ると。今は本文と表の両方から447が消えてしまっていますが、2ページの28～30行目の文章ではそれを載せてほしくないというのが私の意見です。

ペルオキシゾーム増殖に関しては、少なくともこの論文では肝臓には組織学的な変化はない。最高用量でちょっとだけありますけれども、それ以外ありません。

○能美座長　むしろ、この文章でまとめられたところにテーブルで書くような細かいことは重複になるから省いたらよいという、そういうお話だったと思いますが、その代わりといったらあれですが、こういう議論をむしろ記載しておくほうが意味があるのではないかと思います。

私は必ずしも病理の専門ではないですけれども、お話を伺っていると、コンセンサスとして、そのLHの増加ということで、447をLOAELに取るということはお二人の専門委員の先生も賛同されていると思いますが、その肝臓の増加が果たして毒性所見であるのかについては、一定の議論といいますか、まだ考察する余地があるということだろうと思います。ですから、その考え方について、むしろ記載してはどうかと思います。

その実際的なLOAELは幾つですかということであれば、全く問題はないと思いますけれども、答えは出ていると思いますが、その低用量での肝臓の増加をどう考えるかということについて、今、議論があったようなところを短くまとめられておいたらいいのではないかと思います。2ページの1～23行目あたりは割愛してもいいかと思います。

○磯部評価第一課長　実は最初の小野先生からのコメントで、全体のつくりはどうするかということにもかかわる話で、最近、化学物質系のハザードを議論する調査会では、こういった表をかなり活用しております。表を使う場合は毒性所見と取るものについてのみつくっていく。逆に例えば原著論文では毒性と取っているけれども、専門調査会はどうして取らなかったのかと判断を書いて、ある意味、どれを毒性として見たのかというのが表を使うことでわかりやすく、はっきりさせていくと。多分この辺が専門調査会の大きな役割だろうということもあって、そんなふうにしています。それをこの調査会でもどうするかということだと思います。

今の座長のお話を私なりに理解をして、この評価書に書くとする、今の中江先生の肝臓、腎臓で明確な毒性はとらえにくいという御意見だったので、表上は消して、表上は明確な毒性所見と取らないということで削除をしておいて、ただ、こういった変化、明確な毒性とはとらえにくいけれども、PPARの影響も少し考えておかなければいけないとか、小野先生のお話があった部分を文章に残しておくというような形でもよろしければ、専門調査会としては、明確な毒性所見としてはとらえないという判断の上で、先ほどの議論の内容を記載するというようなやり方になるのかなと思うので、そういった形でもよろしければ、事務局のほうでそういうふうに記載するようにさせていただきます。その辺りを確認をさせていただきます。

○能美座長　いかがですか。

○小野専門委員　私はそれで結構です。

○能美座長 中江先生、どうでしょうか。

○中江専門委員 PPAR のことを書くのであれば、この試験での肝臓の組織学的病変の有無を書くのなら、それで結構です。

○能美座長 それでは、14 日間反復投与試験については、これでよろしいですか。

○田中専門委員 2 ページの 24 行目、NTP の結論の書き方で、「LH レベルの上昇に基づき 447 mg/kg 体重/日とし、生殖毒性に関する NOAEL を」という書き方をしているのですが、まずここは亜急性毒性試験のまとめのところで、それで上のほうでは全身性の LOAEL をという表現をしているし、その後の 3 カ月の試験とかには、反復投与毒性に関する NOAEL はとかになっていて、ここだけ唐突に生殖毒性に関するという表現をしているのが、もとの本当に NTP のまとめではそういうふうにかかれているのかもしれませんが、ここで書くときには、わざわざ生殖毒性に関するというのは入れなくても、ただ単純に NOAEL を何%にしたという書き方でいいのではないかと思います。

それと、表に関する先ほどからの議論で、私もこの表はあるほうがいいと思いますけれども、表の書き方ですが、表 2、表 3 とかでは、投与群の表記の仕方で、何々以上という書き方をしている、上のほうは本当にその群で出たものだけを残すような書き方をしていると思いますが、表 1 については全部書かれているので、そこら辺はもし表としてまとめられるのだったら、先ほどの毒性と評価するかどうかというところの議論も含めてですが、何 mg 以上というまとめ方をされたほうがいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○能美座長 以上とは、これはどういう意味ですか。

○今井課長補佐 その投与群も含めまして、それより高い用量の全てで見られた所見という意味で、以上と書いています。

○磯部評価第一課長 単純に表の見やすさだけの問題で、まさしく今、田中先生がおっしゃったように、普通は低用量で出た影響ですと、その上であれば、必ずその所見は出てしまうわけです。出てしまうのですけれども、書き出すと長くなっていくので、高用量でしか出ない所見が何なのかというのが見にくくなるので、低用量から出ているものは低用量の一番下のところで、何とか以上は全部出たというのだけ書いておいて、特に高用量でしか出ないような所見をわかりやすくするために、そういう書き方をほかの調査会で取っているということで、そこら辺も実は表をつくる上で決めておいたほうが、後で誤解がなく

ていいとは思っております。

○能美座長 中間の用量があるのだと私は思っていたのですが、例えば、表2でしたら381以上ですと450という用量もあったんだけど、それはここに書いていないということかなと思ったのですが、そうではないですね。

○磯部評価第一課長 はい。途中でなければ、全部書くようにします。

○能美座長 今、課長がおっしゃられた、その以上という意味ですとか、あるいは表に書いてあるものは一体何なのかという、その定義ですね。毒性所見と取られたものをここに記載しているんだということですね。それはあくまでも調査会として、認定したものをここに書いていますという、それはどこかに書かれたほうがいいかと思います。

○磯部評価第一課長 そういう意味では、本専門調査会としては、表幾つを毒性所見と判断したということを明確に書いておけば、確かにこの論文ではいろいろあるけれども、専門調査会としての判断は、これを毒性と見たんだということがあれば、はっきりはするのかなと。それをしつこく書いていますので、あとは以上というのが、意味がわかりにくいのは考えないといけないと思いますが、ほかの専門調査会で結構使われていますけれども、わかりにくいという意見は今のところは余りございません。

○能美座長 今お話があった「生殖毒性に関する」という、確かにこれは読んでいると、どうしてここに出てくるのかなという気もするのですが、それはどうですか。

○前田上席評価調整官 NTPは精巣所見から、そういうふうに判断されたと思いますけれども、ここは特に書かなくてもいいかと思います。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 精巣についてはおっしゃるとおりです。NTPは生殖にかかわる臓器毒性という意味で取っていると思いますけれども、ここでそれを云々する必要はないので、取った方がいいです。

もう一つ、これはすごくつまらない表記上の問題ですけれども、1ページの19行目の「F344 ラットの成体雄」と書いてありますが、こういう書き方は普通しません。アダルトということをおぼろげに書かないので、ほかのものと合わせていただければと思います。

○能美座長 ありがとうございます。どうぞ。

○井口専門参考人 今までの議論に反対するわけではないですが、毒性所見だけはこのテーブルに載せるとすると、例えば、非常に高用量では摂餌量が減っているなどというのは、毒性ではないから、ここには載らないということになると、この実験全体を俯瞰したときに違和感があります。今の議論は、その表だけでは反映されないのも、もしそういうことがあるのだったら、高用量ではこの結果であるということもちょっと書き込んでいただいたほうがいいかもしれません。

○小野専門委員 要するに評価上の基準とした毒性所見を表に置いて、それ以外に認められた所見で毒性と判断しなかったとか、そういう所見は本文のほうに記載してという区分けだと私は理解しました。

○磯部評価第一課長 ですから、まさしく井口先生がおっしゃったようなことを、よりはっきりわからせるようにということです。何でもかの化学物質ハザード形の表を使っているかということ、どうしても量反応関係の問題で定量的な評価をなるべくしようというのがありますから、それがなるべく見やすいようにということでやっていて、文章で書いていると、どうしてもそこら辺が読み取りにくいので、最近では表を使っていることが多いということだけでございます。

○能美座長 どうぞ。

○小林専門委員 確認ですけれども、LHがLOAELの設定の根拠になっているということで、890投与量のところにLHの記載がないのですが、これは変化がなかったということですか。それとも書き損じたということですか。

○今井課長補佐 原著によりますと、890の投与群は有意差がないということになっております。本文中の2ページの22～23行目ですけれども、LH濃度の上昇については890投与群で有意差はないが、本調査会としては毒性所見と判断したと提案させていただきます。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 それについては先ほど事務局のほうから読み上げてもらいましたが、そういう意味で取っていると。結局、890で有意差がないけれども平均値レベルとしてほかのものとはほぼ同等であり、1,338で逆に平均値がほかより高いけれどもばらついているので、結局

447以上の全ての用量群でLH濃度はほぼ一緒にとらえるべきでしょうということです。もしその辺を本文に書くなら書くて、お考えいただければと思います。

○磯部評価第一課長 それと、もし表を活用しようとする、本文中に、原著には有意差がないけれども、本専門調査会は毒性所見と判断したということで、この調査会の判断だということであれば、多分見やすさから言うと、今の小林先生の御意見を考えると、表にも入れたほうがいいと。表にも入れて、890のところもLHの濃度は上昇で毒性と見たということで、こちらにも入れ込んで、原著論文と違うので、そのコメントを本文中に記載をして、それがわかるようにするという形でのよろしい感じなのかなと思います。

○松永専門委員 よくわからないので確認ですけれども、先ほどのLHなのですが、一番最小濃度が447ですね。それしかやっていないのに、それでNOELというのはできるのですか。試験した濃度が一番薄い濃度が447で、それで出ているから、それよりもっと少ない濃度で出ているのがあって、447で出ているというのなら何となくわかるのですが、どんなものですか。よくわからなくて、聞いています。

○前田上席評価調整官 LHが一番下の用量が447で、そこで上昇が見られたと。

○松永専門委員 もう一つ出ない濃度があるという。

○前田上席評価調整官 それは無毒性量のNOELの考え方はそうですが、ここは最小毒性量でLOELとして一番下の用量で出ているから、それでLOELと記載をしているということです。

○松永専門委員 わかりました。

○能美座長 NOELは設定できないということですね。よろしいですか。

事務局、コメントがたくさん出ましたけれども、修正して、わかりやすい文章に直してください。

○磯部評価第一課長 一番最初の小野先生のコメントは、事務局としてはどう処理したらよろしいのかというところだけ確認しておきたいのですが、まさしく表はなるべく活用していくという方法で、単純な所見の説明は本文中は削除してしまうと。多分そういうことなのかなと思いつつ聞いていたのですが、そういうことでよろしいでしょうか。

今後、我々がまた作業をしていくときに、どういう方向で作業をしたらよろしいのかということがありますので、今のはリダンダントだとは思っています。両方を全部書いている

形で御提示をしているのですけれども、多分それは表を中心にまとめていくのか、表を使わないで本文中にまとめるか、どちらかに決めておかないと、結局、最終版はどうかというのの確認しにくいと思いますので、よろしければ、小野先生の御提案の表に毒性所見は書いていって、特記すべき所見ですね。先ほどの井口先生のお話もありましたし、今の LH の話もありましたので、そういうことは特記して、本文中に明記してやっていくという方向で、今後作業をするときには、そういう方向でよろしいということだと思います。

○能美座長 いかがですか。では、そのような方向でよろしくをお願いします。調査会としての判断が入るから、なかなか難しい。原著ではこういうふうに言っているということであれば、ある意味では引用ですが、こちらのほうでこれを毒性として取って、こちらは取らないというのは、調査会の判断が入るわけですから、なかなか難しいし、責任もあるということかと思えます。

では、その次の5ページの「②3 か月間反復投与試験（ラット、混餌）」で、これは6ページの表2にまとめが出ておるわけですが、これは「以上」というのが出ていて、これについては雄と雌で、雄の場合ですと LOAEL が 381、NOAEL が 151、雌は影響が出ていないですね。NOAEL が 1,069 ということで、雄雌で毒性に差があるということかと思えますけれども、中江先生、コメントをいただけますか。

○中江専門委員 雌では最高用量を NOAEL にしてくださいというのが私のコメントであり、案の2が6ページの下にあります。もともとの案は逆に一番下が LOAEL ですということだったので、それを議論していただくことになります。ちなみに私がなぜしなかったかというのは、6ページの6～8行目に書いてあります。先ほど申し上げたように、添加物のほうでは絶対重量、相対重量を見て、どちらかしか変化がない場合は、組織学的変化があるかどうかを見るというルールでやっているの、私はそのルールにのっとるとこれを毒性と取れないということです。

○能美座長 雌でもこのように一番低い用量でも盲腸の相対重量の増加とか、肝相対重量の増加があるわけですね。あるけれども、それは取りませんという。

○中江専門委員 相対重量が上がっているのは確かにあるけれども、繰り返しになりますが、絶対重量は書いていないし、例えば盲腸に炎症がありますとか、そういうようなものが何もない。ちなみに肝臓も腎臓もないということなので、要は相対重量だけが上がっていますよという話です。ちなみに一番上では体重が減っているの、それはちょっとあれですけれども、ということなので、結局、相対重量増加の毒性学的意義がよくわからない。これは例えば、5ページの28行目に書いてあるように、NTP も同意見です。



○能美座長 中江先生の御意見に従うと、雌のほうはここに書いてある項目は全部消していくということになりますか。

○中江専門委員 先ほどの話でいくと、表からは抜いて、本文中でこういうのはあつたけれども、これこれこうで評価しなかったというふうに、皆さんがお認めいただけるなら、そういう方向性です。

○能美座長 小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 この試験は、事務局から盲腸の相対重量は毒性としてよろしいでしょうかという質問がありまして、私はよいと思いますと軽く返しましたけれども、これはデータをよくよく見ると、しかも相対重量自体に数字が示してあるわけではなくて、この論文は相対重量のコントロールに対するインクリースト・パーセンテージが示してあって、中江先生が言うように絶対重量自体がわからないし、盲腸の重量としては大して問題のある重量の変化ではなかったもので、この盲腸の重量に関しては毒性所見としなくてよいと思います。

肝臓に関しても、先ほど言ったように相対重量のコントロールに対するインクリースト・パーセンテージが大きいところでは30%近かったのですが、通常の数値の出し方ではないので、しかも絶対重量はわからないという状態で、大きいところで一番上の最高用量で体重が落ちている部分ですので、相対重量はもちろん高くなりますから、そういう意味では、ここはやはり先ほどの方針から言うと、本文のほうには記載をするにしても、毒性的に重要な所見とは取らないという形でよろしいのではないかと思います。

○能美座長 それは真ん中の用量の422以上についても、そう考えていいわけですね。この雌については毒性所見なしというのを3つ並べるような、最高用量、中用量、低用量ともという形で表をつくって、本文中にここに記載してあるようなことを書くというまとめ方ですか。

そうしますと、雄については6ページの1～2行目、本専門調査会としては、雄はここに書いてあるように、LOAELは381で、NOAELは151ということですが、雌についてはNOAELが1,069であるという形になるということよろしいでしょうか。

○今井課長補佐 確認させていただきたいのですが、雄の中用量で、原著には腎の相対重量増加、有意差の記載はございませんでしたが、尿のpHの低下、雄の最高用量で体重増加量の減少、肝相対重量増加が見られておりますが、雌と同じ解釈でよろしければ、雄の中用量の腎の相対重量増加、尿のpH低下を削除させていただいて、雄の最高用量で見

られている体重増加量低下、肝相対重量増加も削除させていただくということによろしいですか。

○能美座長 いかがですか。

○中江専門委員 体重増加量に関しては、これも先ほどの臓器重量と同じように書き方が非常に微妙な書き方で、しかも統計学的な有意差がわからないので、これは外すというか、毒性と明確に言わないほうがいいです。けれども、組織学的な変化としては、有意差を書いていませんが、例えば、雄の場合、この肝臓の小壊死巣と軽微な貧血、それから脾臓の変化、これらを書いておくべきだと思います。

要は、明確に組織学的な変化としてあるので、毒性と取っていいでしょうということです。それがないと雄の NOAEL は取れないので。体重増加と臓器重量関係については、非常に微妙なので、やめておいたほうがいいでしょう。尿の pH については、どちらでも結構です。

○磯部評価第一課長 1つ気になったのは、一番高用量のところで肝臓の組織の変化があった場合に重量変化も取っておくかというのは、ほかの調査会でもいろいろあると思いますが、肝相対重量の増加を残しておくかどうかは議論があるかなと思います。

○中江専門委員 これについては先ほどの御意見もあったように、そもそもの書き方が書き方なので、できれば本文中に、こういうこともあったけれども、とさらっと書いておくにとどめていただいたほうがありがたいかと思います。

○磯部評価第一課長 ありがとうございます。

○能美座長 よろしいですか。

では、7ページの「③3か月間反復投与試験（ラット、混餌）」で、これは表3です。これについては、中江先生のコメントとしては、毒性所見がないということですか。

○中江専門委員 これはSDとWistarが違うだけで、先ほどと同じ論文です。結局同じこととございまして、最終的には何もありません。取るべきことがないので、しようがないということです。

書き方が微妙なので、こうせざるを得ない。それと、今の②との整合性を取ると、こうせざるを得ないという形になります。一応7ページの22行目から書いてあるNTPの感受性に対する話ともコレスポンドングであります。もちろん、そのことについては、こんな状態でわかりませんから、調査会としての判断をしないほうがいいですが、一応結果的に

それとも矛盾しないということになります。

○能美座長 そうしますと、SD のほうが Wistar に比べるとレジスタントというか、耐性があるという解釈になりますか。

○中江専門委員 今、申し上げたように、ここでその解釈はしないほうがいいと思いますけれども、NTP はそう言っていて、一応それと話は合うというだけのことです。調査会としては、こんなデータで感受性を言うべきでないと思います。

○能美座長 よろしいでしょうか。

では、8 ページ、「④26 週間反復投与試験 (ラット、混餌)」は、9～10 ページにかけて、表 4 にまとめられています。この場合ですと、小野先生の提案としては、LOAEL が 550 で、NOAEL が 180 というお考えですが、中江先生、何か。

○中江専門委員 これについては、現在の記載で問題ないと思います。

○能美座長 本文のほうをもう少し圧縮してというか、この表がこれだけ詳しく書いてあるので、本文のほうをもう少し簡潔にしてくださいということによろしいですか。

では、次は 10 ページの「⑤3 か月間反復投与試験 (イヌ、混餌)」ということで、これはどう考えればよろしいでしょうか。小野先生のお考えとしては、体重増加量の減少を毒性所見とするかどうかは難しいではないかと。小野先生のお考えをもう一度説明してください。

○小野専門委員 これはイヌの試験で、この物質はちょっとにおいがあるみたいで、通常、イヌはにおいに敏感なのでカプセル投与をしますが、この試験はダイレクトに混餌しているみたいで、非常に食べなかったのだらうと。最高用量だけですけれども、途中でカプセル投与に変えたら、体重が完全ではないけれども、回復したと本文には書いてあるのですが、これも先ほどから出てきた Hammond らの論文の中に書いてある試験で、実際の体重データとかがないんです。

コントロールに対するディクリースト・パーセンテージと書いてあって、しかも体重自体ではなくて、体重増加量の減少率が書いてあるのですが、それでは何とも言えなかったもので、回復したと書いてあるけれども、どれくらい回復したのかもわからないですし、その辺は多分、中江先生が書いておいて、これは毒性ではなくて、単に忌避作用なのだらうなと思うのですが、数字が見られないので、あえて NOAEL を判断しなくてもいいのではないかというのが私の意見です。

○能美座長 中江先生も基本的には同じ御意見ですか。

○中江専門委員 そうです。これはもう既に言われてしまいましたけれども、忌避によるものなので、毒性とみなすべきではない。ただ、確かにおっしゃるように、体重に対する書き方が非常にいい加減、と言うと怒られますし、1987年の論文なのでというのがありますが、一応戻ったよと書いてあるので、そのほかに問題がなかったということなので、では、問題はないのかなというふうにただけですので、その辺は調査会で御判断を。

ですから、今の案の1と案の2については、最終型というか、ブランドサクリフェイスしたときのHammondらの論文の物言いをそのまま踏襲すれば、案の2になります。

また、今、小野先生がおっしゃったようなことを重視すると、案の2になるので、はっきり言って、私は個人的にどちらでもいいです。どちらでもいいというか、どちらでもそれなりの説得性はあると思いますので、皆さんでお決めいただければと思います。

○能美座長 何か御意見はございますか。お話を伺っていますと、そういう忌避行為とかがあるということですし、体重の絶対値は記載されていないということですから、毒性所見とするのは必ずしもふさわしくはないのではないかと。そういう記載でもいいのではないかとと思いますが、いかがですか。

では、そのような形でまとめていただいて、事務局のほうで修正案を作成してください。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 そうであれば、案の1をベースに。今のままだと単純に体重増加量の減少を毒性所見とするかと書いてあるけれども、忌避があって落ちていますよと書いて、あと、中間と殺でのデータですよということはまず特定しておかないといけません。それから、そういう試験なので全体的な信頼性に欠ける、と言うと問題があるのかな。まあそういうような方向で、この試験の結果からNOAELあるいはLOAELを特定するのは好ましくないと判断したというような書き方にさせていただいたほうがいいです。

○能美座長 あとは「⑥ 参考」ということで、aとbが2つございますけれども、これは表5が出ているわけですが、これはbのほうの値が表5に対応するわけですか。aについては文章で記載するしかないということですか。何か文言、フタル酸エステル類の肝ペルオキシゾーム増殖活性の比較試験の文章について。どうぞ。

○中江専門委員 これについて、私は忘れてしまったのですが、12ページの書きぶりは非常に定性的に書いてあるけれども、これは数値が載っていましたね。パルミトイル-CoA-オキシダーゼとカルニチンアセチルトランスフェラーゼの酵素活性を見ているわけだから、濃度が載っているはずですよ。マイルドだというのはいいんですけども、どの程度なの

か、要は DEHP とシプロフィブラートはどんなもので、この BBP はどんなものかを書いておいたほうがよりわかりやすいと思います。

○能美座長 マイルドというのは。

○中江専門委員 載っているはずですが。

○今井課長補佐 原著の下のページ数が 231、右上に 53 ページとあるのですけれどもテーブル 15 です。黄色のタグの 3 番です。

○能美座長 数値記載すると、どういう形で記載をすれば。例えば、このテーブル 15 ですか。

○山添委員 もう一つのデータで、57 ページからあるデータの 63 ページ、同じ 3 のもので、そののところにいろいろなフタレートとモノエステルをざっと比較していったデータで、生化学データがあって、そののところに 63 ページ、1451 と書いてある右端にトリグリセリドが出ています。右から 3 つ目です。

ほかに指標がないのでトリグリセリドを見ると、モノエチルヘキシルフタレートだと 77.25 で一番上がっています。そのときの MBuP が 58 です。確かに多少は弱い。トリグリセリドのレベルから見ると、出てきています。

○能美座長 事務局のほうで、どういうふうな形が可能か考えていただいて、マイルドという表現をできれば数字で表してください。

時間も押してきました、あと 1 分足らずという感じですが、そうしますと、この b のところが表 5 に対応しているわけですが、表 5 について、これは本文はかなり細かく書いてあるわけですが、こちらについても何か御意見はいかがですか。もしあれでしたら、時間も押していることですので、今のマイルドという表現について、ほかにきょうはかなりたくさん修正してくださいというのがあったと思いますので、事務局のほうで改訂していただいて、各先生に投げかけていただいて、それを修正するという形にさせていただければと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 a のほうのマイルドの話ですが、先ほどのテーブル 15 を見たときに、そのマイルド云々は、DEHP がその一番右端に書いてあるんです。それに対して、BBP は、0 と 3 用量が書いてあって、同じ 12,000 ppm を比べると明確に違う。12,000 ppm 同士を比べたときには、例えば 100.2 に対してパルミトイル CoA オキシダーゼは 34.8 とか、明らか

に低いので、書くのなら、それを書かれればいいかと思います。

○能美座長 また余り細かい数値を書くと、読んでいるほうにしてみると、よくわからないというのがありますが、半分とか、そういう定性的な書き方も1つかなと思います。

今、中江先生が言われた、その文献のリファレンスは何になりますか。

○中江専門委員 NTP（1997）です。

○能美座長 それが今の表ですか。

○中江専門委員 そうです。

○能美座長 では、それは問題ないですね。わかりました。

それでは、このbのところも含めて、表5の書き方も含めて、また事務局のほうで改訂案をつくっていただいて、各専門委員のほうに提案していただいて、修正していただくというふうにしたいと思います。

この後は「(2) その他」という事項がありましたが、この点については事務局から。

○今井課長補佐 次回は6月26日に開催予定でございます。

○能美座長 それでは、事務局のほうで修正案ができましたら、専門委員の先生方にお送りしますので、きょうですと特に毒性関係のコメントが多かったかと思いますが、各分野について見ていただきまして、事務局のほうと更新していただければと思います。

では、本日は以上で、第28回の「器具・容器包装専門調査会」を閉会したいと思います。

どうもありがとうございました。御苦勞さまでございました。