

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第 29 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 26 日（木） 14:00～17:21
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、那須専門委員、
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)
佐藤委員、三森委員、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、内山係長、五十嵐技術参与
5. 配布資料
議事次第、座席表、器具・容器専門調査会名簿
 - 資料 1 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ベンジルブチル（BBP）
 - 資料 2 実験動物等における評価（急性毒性試験、亜急性毒性試験）
 - 資料 3 実験動物等における評価（慢性毒性及び発がん性試験）
 - 資料 4 実験動物等における影響（神経系への影響、免疫系への影響）
 - 資料 5 実験動物系における影響（内分泌系及び生殖・発生への影響）
 - 資料 6 米国及び欧州連合における BBP の規制について

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 29 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、11 名に御出席いただいております。

松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。

また、専門参考人として、井口先生に御出席いただいております。どうもありがとうございます。

食品安全委員会からは、山添委員、佐藤委員、三森委員に御出席いただいております。どうぞよろしく申し上げます。

事務局から人事異動の報告があると聞いております。事務局、どうぞよろしく申し上げます。

○今井課長補佐 器具・容器包装係長に 6 月 23 日付で内山が着任しております。

○内山係長 内山でございます。どうぞよろしくお願いたします。

○今井課長補佐 以上でございます。

○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」と「(2) その他」になっております。

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 6 点ございます。

資料 1 「器具・容器包装評価書（案） フタル酸ベンジルブチル（BBP）」。

資料 2 「実験動物等における評価（急性毒性試験、亜急性毒性試験）」。

資料 3 「実験動物等における評価（慢性毒性及び発がん性試験）」。

資料 4 「実験動物等における影響（神経系への影響、免疫系への影響）」。

資料 5 「実験動物系における影響（内分泌系及び生殖・発生への影響）」。

資料 6 「米国及び欧州連合における BBP の規制について」。

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。

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、議事の「(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。

前回の会合では、評価対象物質の概要、国際機関等の評価、安全性に係る知見の概要のうちの体内動態、及び実験動物等における影響のうちの急性毒性試験、亜急性毒性試験について御議論をいただきました。

最初に、資料1の評価対象物質の概要、体内動態、国際機関等の評価について、前回以降の修正点を事務局から説明してください。

○松本評価専門官 資料1について御説明させていただきます。

6ページ、12行目「II. 評価対象物質の概要」のところで、可塑剤に関する記載があったのですが、この説明については脚注へ移しております。

7ページ、4行目「2. 物理化学的特性」の中の一歩下です。生物濃縮性について、佐藤委員の御意見もありまして、追加しております。

8ページ、8行目「5. 各国の規制等」に関して、15行目「② 米国」に関しては、連邦規則における使用が19行目「一部条件付であるが」の条件の例について、脚注3に記載しております。

29行目「③ 欧州連合(EU)」に関して委員会規則にありますグループ制限、「BBPを含む20種の物質の合計として」とありますが20種類について、脚注に例示をしております。なお、これら米国、欧州連合におけるBBPの規制について、六鹿先生より資料を御提供いただきましたので、本日、資料6として本調査会に提出させていただきます。

10ページ、2行目「1. 体内動態」に関する記載でございます。項目出しの整理とその内容についても整理させていただきます。

11ページ、4行目「② 胆汁排泄、腸肝循環」としております。

22行目、中江先生からのコメントを踏まえまして、5行目のところですが、「静脈内投与における知見であるが」というように投与経路を明記しております。

30行目、松永先生からのコメントを踏まえまして、15行目、16行目ですが、削除した

ところがあります。

12 ページ、「(2) 分布」の中の「① 組織分布」に関してです。

24 行目についても同様に投与経路を明記しております。

14 ページ、5 行目から「(3) 代謝」について記載してあります。

6 行目、代謝経路については 14 ページの図を削除いたしまして、15 ページにあります図に変更しております。変更点といたしましては、ラットにおける主な代謝経路、ヒトにおける主な代謝経路を太い矢印で示すとともに、両サイドにあります 11 番、12 番、グルクロン酸抱合体の構造を記載しております。

5 行目「① 加水分解及びグルクロン酸抱合」という項出しにしまして、加水分解とグルクロン酸抱合をあわせた記載としております。

19 ページ、3 行目、「体内動態」のまとめを修正しまして、順番といたしましては、吸収、代謝、7 行目から分布、12 行目から排泄の順に記載しております。この記載に関しては、小林先生、松永先生に修正をいただいているところです。

そのほかについては、21 ページ以降の国際機関等の評価を含めて、文言の整理をしているところです。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

では、続きまして、資料 6 の説明を六鹿先生からお願いしたいと思います。よろしくお願ひします。

○六鹿専門委員 FDA の規制に関しましては、評価書のほうではセクション番号がずらずらと並んでいるだけということです。このような簡潔な表記になっておりますのは、実際に FDA の規制は、資料 6 の表の中をざっと御一読いただければわかると思いますが、BBP に関して、溶出量や使用量、そういった具体的な規制があるわけではなくて、接着剤としてはどういう使い方をするのか。適用最低限の量を使うとか、はみ出さないとか、そういった規制でございます。規制は一応規制でございますので、評価書にわざわざ載せることもなかろうと。

ただ、ここに書いてある以上、それなりの内容を示す必要があるかと思ひまして、表にまとめてございます。

FDA の規制の中では、抽出量とかの制限もありますけれども、総クロロホルム可溶物抽出量ですとか、そういった内容がございますが、こちら BBP のみが対象というわけではなくて、抽出物全体の量ということになっておりますので、特段その BBP に関する制限というのは、脚注に書いてあります 1% を超えるフタル酸ジベンジルを含まないこと。そういったような程度でございます。

欧州連合で資料 6 の 3 ページになりますが、こちらは欧州の規格では、グループの溶出

量制限として 60 mg/kg、これが 20 種類の合計ですが、その 20 種類が何の根拠に選ばれているのか。こちらはヨーロッパのほうでは特段その根拠は示されていないのですが、化合物自体を見ますと一般的に可塑剤として使用されるもの。

その内容を評価書の 9 ページの脚注の最後に「これらの物質は一般的に可塑剤として使用される」と一文を記載させていただいたのですが、この一般的に可塑剤として使用されるという、その根拠として、この化合物はこういったところで可塑剤として使われているということが表記されているとか、そういった証明のためのこの表を 1 つ入れてごさいませう。ただ、しっかいは見ておりませんので、何かしら根拠があればいいという感じで、参考として載せてごさいませう。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの資料 1 及び資料 6 の説明に関しまして、何か質問、御意見等はごさいませうでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に、資料 2 に入りたいと思います。資料 2 の急性毒性試験、亜急性毒性試験について、前回以降の修正点について、事務局から説明をお願いします。

○松本評価専門官 お手元の資料 2 をごらんください。

1 ページ、17 行目以降の「(2) 亜急性毒性試験」につきましては、本専門調査会において毒性と判断した所見の記載方法を整理しております。

18 行目の「① 14 日間反復投与試験」を例としますと、25 行目にありますように、本専門調査会において毒性と判断した所見を 3 ページ目の表 1 にありますように、表に記載しております。

26 行目からのように、本文中からは、その毒性所見を削除しております。

反対に毒性としないと判断した所見については、2 ページの 20 行目にありますように、その理由を本文に記載しております。

原著において有意差はありませんが、本専門調査会において毒性と判断した所見については、3 ページの 1 行目からのように、その理由を本文に記載しております。

5 ページの 3 行目以降の試験についても同様の記載方法としております。細かい説明は省略させていただきます。

11 ページ、24 行目「⑥ 参考」としてあります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についてですが、12 ページの 10 行目、BBP と DEHP との比較について、BBP は DEHP と比較しますと軽度、マイルドのペルオキシゾーム増殖を引き起こすと考察していることについて、表の 4 を作成しまして、数値化しております。

14 ページ、一番下、亜急性毒性試験のまとめを事務局のほうで作成いたしまして、ラットへの投与量と見られた毒性所見等について記載しております。

15 ページの 19 行目、亜急性毒性試験において最も低い LOAEL、NOAEL についても記載しております。

なお、このまとめの記載に関しては、小野先生、中江先生に修正をいただいているところです。そのほかに全体的に文言の整理をしております。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

本日、机上配布した資料として、フタル酸エステル類とベンジルアルコールの所見をまとめた資料がありますが、山添先生から御説明をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○山添委員 前回議論を聞かせていただいた中で、これがペルオキシゾームの増殖の作用が当然予期されるはずのものであるのに、動物実験の結果で肝臓に余り影響がないということが1つ。それから、11 ページの 16 行目からのところで、飼料の忌避行為によるものと考えられるという記載のことで議論があったわけですが、これらのことで少し奇異に感じましたので調べてみました。

そうしますと、当然この物質からベンジルアルコールが加水分解で出てくることになります。そのベンジルアルコールの作用を見ますと、非常に麻酔作用が強くて、昔は麻酔薬として使われていたということがわかりました。それと、さっき確認したのですが、80 年代に赤ちゃんのカテーテルを 9 mg/mL くらいのベンジルアルコールを含んだ生理食塩水で洗ったことで何人かの赤ちゃんが亡くなったということがランセットとかニューイングランドジャーナルに出ています。

その経緯の後に、恐らくベンジルアルコールが問題になったのだと思いますが、今日の机上配布資料のところでフタル酸エステル類の比較ラットの一番右側のところに、ベンジルアルコールの記載があります。そこに NTP のスタディーがその後に行われていまして、ベンジルアルコールがそこで強制経口投与の実験が行われています。混餌では寝てしまうので、実際には高い投与量ができないということが記載されたスタディーが行われているということがあります。

こういうことから、この物質については単純にペルオキシゾームの増殖作用のあるフタル酸と同じだけではなくて、ベンジルアルコールの持っている特性を踏まえた上で評価をする必要があるのではないかということで、影響がどうあるかはわかりませんが、その面も踏まえて御議論をいただければということでお願いしたいと思います。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの山添先生からの御意見、事務局のほうからの資料 2 に対する修正の文章、こ

れらについて少し議論をしたいと思うのですが、中江先生、毒性ということで主に資料2のほうかと思いますが、何か御意見、コメントはございますでしょうか。

○中江専門委員 私からのコメントは既にしてはいるのですけれども。麻酔作用に関するもので、私はカウンターコメントをしたと思いますが、内容を忘れてしまったので、ありますか。

今のベンジルアルコールの件について、もちろんその考え方は当然あり得ますので、その議論はしなければいけないのですけれども、1つにはカプセル投与に変更すると体重が回復したということが論理的に説明されなければいけない。そのほかに、3カ月の反復投与試験が混餌であります、そちらのほうでは、本専門調査会として体重増加量の減少について、実測値の記載がなくて統計的に分析されていないから毒性所見としないと判断したとなっていたので、そちらとの整合性も要る。ということ、カウンターコメントとしてお出ししました。

ですので、当然その麻酔作用については検討する必要がありますが、具体的にこの試験の際にどうであったかというのが実はわからないのと、麻酔作用以外にベンジルアルコールでどういう影響が出たのかというものがこの報告だけではよくわからないので、どこまで議論ができるかという疑問が、もう一つありまして、それについては御教授いただければと思います。

その前に、繰り返しになりますけれども、カプセルにしたら体重が回復したということ、これを解決していただければ、その影響があったということ、これを記載するには別に異論がないです。

そのほかの点に関しては、既にコメント等を資料2に反映していただいているので、追加のコメントはありません。

○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 済みません。前回休んだので、その議論を聞いておりませんが、このベンジルアルコールは、例えば15ページの代謝スキームでベンジルアルコールというのは、どの程度出てくるものでしょうか。それが私の1つの質問です。

もう一つは、ベンジルアルコールというのはトルエンの中間代謝物です。トルエンの場合はベンジルアルコールは非常にハーフライフが短くて、すぐに馬尿酸のほうに行ってしまうのですけれども、そういう中間代謝物をダイレクトに与えた場合に、どの程度その血中濃度が違うのかというのは興味があります。

○能美座長 その点、先生から何かコメントはございますか。

○山添委員 今、コメントをいただいたとおりだと思いますけれども、これは前回の動態のときの議論にあったと思いますが、ヒトとラットのようなげっ歯類とでは、エステルが切れる場所が逆向きになっていて、ラットなどではベンジル側が切れて、ベンジルアルコールとモノブチルフタレートになる。ですから、どちらかという、かなりベンジルアルコールが出てくるということになります。混餌で与えた場合には、連続的に持続的にベンジルアルコールが出てくるということになってくると思います。その辺のところはどう考えるのかということになります。

それと、大量となった場合は馬尿酸にならずにグルクロナイドになっても排泄をされますので、抱合上で競合が起きる可能性がもう一つ出てくるということです。ただ、これは実際には、混餌で与えた場合にそんな経路がどれだけ寄与するのかはよくわからないので、あくまでもスペキュレーションということになってきます。

ですから、ベンジルアルコールがどういう作用をしているかということは、本当はわかりません。ただ、この場でちゃんとそれを踏まえた上での議論をして、その上での毒性の判断をしたということ記録しておくというのが、この専門調査会の役割ではないかということを考えています。

○能美座長 ありがとうございます。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 ベンジルアルコールの可能性は今、初めて知ったのですけれども、代謝マップを見たら確かに大量になると出てくるのかなと見えます。多分、山添先生が言いたいのは、イヌだけではなくて、ラットでも高用量になると非常に摂餌量が下がった試験があって、そこも麻酔作用が、という話なのだと思いますけれども、これはいわゆる GLP の試験ではないので、この試験で一般状態とかをちゃんと観察した記録が載っていなかったと思います。私の覚えている範囲では、本文にも余り一般状態の変化の記載がされていなくて、麻酔作用と言われると、それを示すような記載があれば、そこに書けるのだと思いますが、今はスペキュレーションでしかないのかなという感じですが。

○能美座長 小林先生、代謝専門でいかがですか。

○小林専門委員 代謝マップのほうを見ると、先ほど山添先生からお話がありましたように、ヒトにおける主な代謝経路のほうに進むと、恐らくベンジルアルコールのでき方は少なく、一番右の太い矢印のグルクロン酸抱合のほうに進むということで、ラットの現象とヒトの現象を区別して考える必要はあるのかなと感じています。

○能美座長 ありがとうございます。

では、いかがでしょうか。山添先生、文言的にこの評価書の中に何かつけ加えて書いておくべきか。あるいはここで御議論をして済ませるか。

○山添委員 ですから、「飼料の忌避行為によるものと考えられる」のところに、あるいは「ベンジルアルコールによる影響も考えられるか」というふうに我々は記録として考えて、ちゃんと考慮したよということが入っていればいいのではないかと思います。

あとの議論のことを先走って話してしまいますと、この物質が肝臓では、PPARでの作用と考えると、肝臓が膨れてこないのです。そこがほかのPPARの作用を持っているフタレートのものとは違っていています。それをどう考えるかというときの議論で、多分半減期が非常に短いことと、摂取量が減少したことの多分両方が重なっているのだと思うのですけれども、それが相まって肝臓では出てこなくて、できた代謝物のモノブチル体が結局末梢の組織で影響が出てくるという、ちょっと特殊なフタレートの毒性のパターンを示す原因と絡んでいる可能性があるということで、少し見ていただければと思います。

○能美座長 わかりました。

では、事務局のほうで、忌避行為のところについて、今のベンジルアルコールの可能性を付記するという形で修正してもらえればと思います。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私がわからなくて教えていただきたいのは、先ほど来、げっ歯類とヒトとで代謝が違うということがありましたが、忌避行為が問題となっているのはイヌです。イヌの場合はどちらですか。それがもしヒトと一緒にしたら、この議論はそもそもしなくてよくなります、ラットと一緒にしたら、もちろんベンジルアルコールのことを考えなければいけない。

○小林専門委員 資料1の18ページの1行目を見ますと、ヒト及びイヌでは同じ代謝経路のほうに進むという記載があります。

○中江専門委員 ということなら、ベンジルアルコールは、マップで見たときにももちろんどちらでも出てくるのだけれども、セカンドグレードと考えるべきです。少なくともイヌの試験に関する忌避行為に関して、ベンジルアルコールの麻酔作用を正面から話すというのは、若干おかしくなりませんか。

○山添委員 それは程度の問題で、ベンジルアルコールに対するイヌの感受性もあるので、そこははっきりとはわからない。

○中江専門委員 わからないのですけれども、先ほど来の話は、ベンジルアルコールをフ

ファーストグレードで考えるのですよね。

○山添委員 忌避行為も実際のところはわからないし、証拠がないです。論文に記載があるだけで、忌避をしているかどうかということは何も実際にはないです。だから、どちらもが状況証拠です。

○中江専門委員 ただ、ベンジルアルコールの影響をより考えるべきなのはラットの場合ですから。この5番のところでもたまたま摂餌量が少ないことに関して、ベンジルアルコールという文言を入れるのであれば（入れることが絶対に嫌だと言っているわけではないですよ）げっ歯類のデータに関しては、さらにベンジルアルコールのことを言及する必要があります。

しかしながら、先ほど申し上げたように、ベンジルアルコールがどういう影響をしているのかということは、それらの論文で論じられていないので、よくわからない。これとは無関係にベンジルアルコールそのものの *in vivo* 毒性の資料を別途用意して、用量的にそれと相応することをもう一度精査するというのなら話は別ですけれども、その辺の仕切りはどうか。

○能美座長 どうでしょうか。議論したこと、あるいはベンジルアルコールによる可能性ですね。特にげっ歯類の場合にそういう可能性がというところを、どこかちょうどいい場所を見つけて何か記載するというふうに思うのですが、そこについては座長に預らせていただいて、事務局と山添先生の間で適当な場所を見つけて記載するという方向でいかがでしょうか。

中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 もしそういう形であれば、さっき申し上げたように個々の試験に入れられるはずがないので、当然入れるのは、資料2の15ページの亜急性毒性のまとめのところに入れざるを得ないと思います。それはいいんです。何度も言っているように、議論をしたことはいいし、入れるとしたらここだと思います。その文言も御一任いたします。

問題は、そもそも論として、イヌの試験に関しての話を持ってきたことなのです。それは、もちろん忌避に関してもスペキュレーションと言えばスペキュレーションだけれども、それも同じくしてしまうのでしょうかということです。先ほど確認したように、イヌの場合は代謝がむしろヒトに近いのであれば、それはベンジルアルコールも出てくるかもしれないけれども、通常は忌避のほうが考えやすいということ。

もう一つは、この件で最初に申し上げたように、カプセルにしたら直ってしまったということについて、どう整合性を取るのですかということです。

○山添委員 それはわかります。そもそも私が気にしたのは、11 ページの 16 行目の「本専門調査会としては考えられる」ということで、この調査会が判断しているということになります。要するに論文に書いてあると記載されているのはいいのです。だから、我々がそう判断していいのかということです。

それと、カプセル剤の問題については、強制経口投与では、ベンジルアルコールでは高い投与量ができています。ただし、そのときの記載にちゃんとベンジルアルコールの NTP に書いてあって、混餌量はできないというから、そういうふうに変えています。ですから、昼間にカプセルで与えることはできて、夜は餌を食べますから、それで問題はない。それと同じだと思います。

○能美座長 御議論は尽きないところもあるかもしれませんが、資料 2 の 15 ページにまとめがあるので、そこの中に何らかの文章を入れる。これから議論をいたしますけれども、15 ページの 17 行目、BBP はラットにおいてはペルオキシゾーム増殖活性の程度が低いと先ほど山添先生が言われた、例えば、その後ろのところ、必ずしもイヌの所見と関連するわけではなくて、代謝物としてはベンジルアルコールも出てきて、そうしたものの毒性影響も勘案する必要があるとか、何かそういう文章を一応入れておくということでもよろしいのではないかと思います。必ずしもそれが先ほどのイヌの所見に関係するとか、そういうことではなくて、ということですね。よろしいでしょうか。

○中江専門委員 しつこいようですけれども、山添先生がおっしゃるように、本専門調査会として云々というのがいけないというのはわかるのですが、それではこの体重増加量の減少をどうするかと。現在のところ、忌避がいいかどうかはともかく、そういうこともいろいろあって、この体重増加量の減少を毒性所見とするかどうか判断できない。できないから NOAEL、LOAEL はとらないという結論で、一見論旨が通っているわけです。

ところが、それは証明されていないのでそこを省くということになると、では体重減少をどうするかという論理が必要になります。それはどうするのですか。

○山添委員 ですから、混餌でなくて、経口投与の場合には体重が下がらないわけですね。結果的には直接的な影響かどうかということは怪しいのだと思います。結局この物質の影響ではあるけれども、投与の形態に依存した影響が出ている可能性のほうが大きいのではないかと。今、先生が言ってくださってよかったのですけれども、私はそこところが一番ポイントだと思います。

○中江専門委員 そうすると、この体重減少は毒性でないと判断することになるので、NOAEL をとれることになりませんが、それで皆さん、よろしいのですか。

○山添委員 そこが議論していただくポイントだと思います。

○中江専門委員 私がカプセル云々のことを申し上げているのは、この体重減少が投与形態によって変わるものだからです。忌避という言葉を使わなくてもいいですが、例えば、この体重減少については投与形態に依存するものである可能性が高くてBBP そのものの影響であるかどうか判断できないからということにするのなら、私は同意します。ベンジルアルコールと言われると、ちょっと抵抗があります。

○能美座長 そういうことではないと思います。この文章を読みますと、11 ページの18～19 行目、体重の実測値の記載がないため、判断不能であったという文言になっていると思います。ですから、そのために判断ができないので、LOAEL、NOAEL を設定できませんという、そういう論旨だと思います。この文章自体は、そのまま置いておいても問題はないのではないのでしょうか。

○中江専門委員 そのまま置いておいたら、忌避というのは省くとおっしゃるので、そうしたら何度も言うように、現在の16 行目の問題が出てきます。実測値がないだけであっても。

○能美座長 11 ページの下線の16～21 行目までは省かなくても、このままでよろしいのではないのでしょうか。むしろ山添先生から御提案のあったベンジルアルコールに関しては、まとめのほうに文言をつけ加えて、そういう可能性というのも、これからさらに食品健康影響評価やもっと別な毒性を考えていく場合のポイントとして押さえていくというようなまとめではいかがですか。山添先生、それでいいですか。

○山添委員 私はそんなに困らないです。議論をしてくれて、中江先生たちが納得してくれたら、それで私はいいです。ただ、サイエンスとして、きちんとしたことを。

○小野専門委員 山添先生は、この調査会で忌避行為と判断したと書いてあると言いましたがそうは書いていないです。忌避行為によると考えられるけれども、判断できないと書いてあります。忌避行為と判断したのなら、NOAEL をとっています。そういうふうと考えられるけれども、結局、体重のデータがないから判断できないというのが、ここの結論です。だから、NOAEL、LOAEL は判断しないのが適切だろうという結論で、私は書いたつもりです。

ベンジルアルコールの件に関しては、無視するわけにはいかないと思いますけれども、ここだけに書く話ではなくて、さっき私が言ったように、ラットの試験でも高用量になると摂餌量がすごく下がっているのがあって、余りにも普通に見られない程度の下がり方で

す。そういう部分にもしかしたら、ベンジルアルコール代謝物が絡んでいる可能性はあると思います。

ただ、さっき言ったように、あくまでも論文ベースのデータしかないので、普通の毒性試験と違って、一般状態をちゃんととっていないです。例えば、麻酔作用が見られたとか、そういう記載もないです。だけど、それは記載していないだけなのか、なかったのかはわからないです。各試験のところに書いてしまうとスペキュレーションを載せてしまうことになるので、最後のまとめのところにそういう懸念もあるので、気にしたほうがいい。記載の文章はお任せしますが、最後のまとめに書くのではないかと思います。

○能美座長 よろしいでしょうか。

○山添委員 今、小野先生が言ってくださって、要はポイントは、要するに記載がないのだというポイントにするのであれば、ここで議論をしていますから、そこがはっきりしているんで、私はそれはそれであれば、いいと思います。

○中江専門委員 事務局に確認しますが、資料4の神経系への影響のところのHammond et al.1987というのは、資料2のHammond et al.1987と違うものですか。

○今井課長補佐 はい。

○中江専門委員 それで結構です。

○能美座長 どうもありがとうございます。

それでは、資料2に続きまして、次の資料3、慢性毒性及び発がん性試験について議論をしていきたいと思います。

事務局から資料3について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。

8行目から「(3)慢性毒性試験及び発がん性試験」とさせていただいております。

9行目「① 103週間発がん性試験(マウス、混餌)」です。

これについては10行目から方法が記載されておまして、NTP(1982)は、B6C3F1マウス雌雄を用いてBBPを14~15行目の投与量で試験を行っております。

結果については17行目、特に腫瘍性、非腫瘍性病変の発生は認められなかったとなっております。

次に19行目については、EU RARによる評価が書いてあります。

21行目、NTPの見解が書いてあります。

27 行目、事務局からこの試験に関して、体重低値に基づいて LOAEL を設定することは可能かという御質問をさせていただきまして、30 行目、中江先生から発がん性試験であるので基本的にその判定のみを行うべきとのコメントをいただきましたので、23 行目、本専門調査会としては発がん性に関する雄の NOAEL 等を記載しております。

2 ページ、所見がありませんので、表 6 に関しては削除ということになります。

2 ページの 4 行目から②として、ラット混餌による 103 週間の発がん性試験があります。

5 行目以降に方法が書いてありまして、NTP (1982) は、F344/N ラットを用いて、投与量については 9 行目以降に記載があります。

11 行目に、本専門調査会において毒性と判断したものを表 6 に示すとあります。

13 行目、雄の投与群では内出血によると疑われる死亡例があったということで、試験途中で全ての雄のラットがと殺されたという記載がありました。

26 行目、EU RAR の見解において、LOAEL の設定が記載してございます。

3 ページの 1 行目から、本専門調査会としての LOAEL 及び NOAEL の判断を記載しております。これについては、表 6 の雌の 1,100 投与による単核細胞白血病によるものです。

次の試験については、3 ページの 5 行目から「③ 2 年間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット、混餌)」についてです。

6 行目以降、NTP (1997) が行った試験について書いてありまして、投与量に関しては 10 行目、雄雌で異なっておりますが、記載があります。

14 行目については、本専門調査会として毒性と判断した所見、表 7 に示すと記載してあります。

4 ページの 27 行目においては、著者らの考察、評価が記載してあります。著者らの評価について、発がん性の証拠レベルについて触れております。雄については、ある程度の発がん性の証拠があると評価して、雌については 4 ページの 30 行目から 5 ページにかけてですが、発がん性の証拠は不明確であると評価をしているところです。

5 ページの 4 行目、EU RAR の NOAEL、LOAEL について記載があります。

7 行目、NTP の LOAEL の記載があります。

11 行目、中江先生からコメントをいただいております。12 行目以降、本専門調査会として発がん性に関する雄の LOAEL、NOAEL について、理由とともに用量を記載しております。

17 行目以降に関しては、非腫瘍性病変に関する LOAEL、NOAEL について記載をしているところです。

6 ページの 6 行目、この試験に関して、事前に事務局から質問させていただいて、先生方から御回答をいただいているところです。

まず 1 つ目が、雌の腎臓の絶対重量の増加に関すること。これについては、用量によって有意差の有無が異なるということで、毒性所見としてよろしいでしょうかということをお野先生、中江先生から、よいというコメントをいただいております。この内容を表等に反映しております。

次に 20 行目から、もう一つの質問ですが、雌の腎臓の移行上皮過形成について、24,000 ppm 投与群での有意差なし、12,000 ppm 投与群での有意差あり、これ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小野先生、中江先生に回答をいただいております。それについては 7 ページ 2 行目、4 行目のとおりです。

これらの試験から、7 ページの 8 行目以降、慢性毒性及び発がん性試験のまとめを事務局で作成しております、投与量と見られた毒性所見について記載しております。

14 行目において、慢性毒性及び発がん性における最も低い LOAEL、NOAEL について記載しております。

21 行目については、雌の慢性腎症の増加に基づき LOAEL が 300 であって、NOAEL は設定できない旨を記載しております。非発がん性については 23 行目です。このまとめの記載に関しては、小野先生に修正をいただいているところです。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、今の文章の修正等について、御意見、御質問はいかがでしょうか。

小野先生、まとめのところを修正して下さったということで、ほかのところも含めて、追加の御意見なりがあればと思いますが、いかがでしょうか。

○小野専門委員 基本的に出したコメントのとおりになっていますので追加はないですけども、まとめの修正と言っても、まとめのところは「おおむね」と書いてあったのが、ちょっと「おおむね」は変だと思ったので、消しただけです。

○能美座長 中江先生、いかがですか。

○中江専門委員 見落としていたのですが、6～7 ページの雌の腎臓の移行上皮過形成について、全用量で出ているととるべきですよというのが私のコメントなので、表と違いません。表 7 では、最高用量だけになっています。雌は 1,200 mg が最高用量ですね。ごめんなさい、600 だから中用量になっていますね。私のコメントは全部一緒でしょうという話だから、低用量からにしてくださいねというコメントでした。

○今井課長補佐 そうしますと、6 ページの一番上のカラムですけども、腎臓の絶対重量の増加と腎臓の移行上皮過形成、これを全投与群で毒性所見と判断するということがよろしいでしょうか。

○中江専門委員 私が言っているのは、移行上皮過形成です。重量に関しては表 7 に脚注を入れてもらっていますけれども、これはあくまでも参考データにしてくださいと。だか

ら、むしろ表7には入れないでほしかったんです。移行上皮過形成について、確かに統計学的な有意差は中用量しか出ていないのですが、それを頻度で見れば、結局、全用量が同等でしょうというのが私の意見です。

もし私の意見でよければ、腎重量に関しては表から外して、別途参考的に15カ月時にはこういうデータがありましたよということを書き、移行上皮過形成についてはむしろ脚注で統計学的な有意差が中用量しかついていませんという脚注を入れながら全用量に載せてほしいというのが私の意見です。それを見落としていたので申しわけなかったです。

○能美座長 那須先生、今の点を含めて何か、ほかの点についても。

○那須専門委員 今の先生のおっしゃったのは、ここに書いてあるものは違うのですか。

○中江専門委員 それでいいのですが、ここには入れてほしくないということです。

○那須専門委員 ちょっと難しいですね。

○中江専門委員 本文において、私が書いていますように、これは腎毒性が全体にある中のマニフェステーションの1つであろうと思いますけれども、あくまでも重量が違うのは、その15カ月のときだけで、エンドポイントではないので、そういうこともありましたよと。それはほかで慢性腎症が出ていますから、そのマニフェステーションの1つとして、15カ月のときはそういうこともありましたよという参考データを出してほしいと。明確に毒性所見ですよと言われてしまうと、これはエンドポイントの話をしているので、consistencyがないですから、えっと思ってしまうので。だけど、それはこうだからということ、本文に、参考データとして書いてくださいというのが私の希望です。

○那須専門委員 しかし、これはエンドポイントでなくても、解剖して観察しているわけですね。15カ月で評価しているわけですね。そうすると、それは1つのエンドではないですけれども、中間評価という形で入れてもいいのではないのでしょうか。

○中江専門委員 皆さんの議論の結果がそうであれば、それで構いませんけれども、最終時点では腎重量が変わらないので。

○小野専門委員 多分15カ月しか、はかっていないのではないかと思います。

この資料の201ページのところのスタディーデザインを見ると、15カ月目に10匹ずつの血液生化学とか病理組織検査をやって、要するに慢性試験群ということですね。残りは発がん試験群なので、多分最後にはそういった検査はしないデザインなのだと思います。

臓器重量の表も 335 ページに 15 カ月目のものがありますけれども、その先はありませんので、いわゆる詳しい試験検査をしているのは 15 カ月目だけです。それ以外の動物は発がん試験群として発がんが起きるかどうかを見ているという形のデザインではないかと私は判断しました。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 そうすると、この表中に腎臓の絶対重量だけが、それも中間用量で増加していて、最高の 24,000 では絶対重量は増加していないのですね。どうして投与との関連と言えるのでしょうか。

○小野専門委員 有意差はないですけども、上がっているのは上がっています。

○三森委員 相対重量も動いていないでしょう。

○小野専門委員 相対重量は上がっています。相対重量は有意なはずです。

○三森委員 それは最高の 24,000 ですね。12,000 ppm の雌では、腎の相対重量は動いていないです。

○小野専門委員 12,000 ppm の雌では、腎臓は相対重量が動いていないです。

○三森委員 そうすると一貫性のある動きではないですね。

○小野専門委員 ないです。

○三森委員 その下の 6,000 ppm は慢性腎症が発生頻度でふえているので、腎臓への影響はあると思うが、重量だけからは物申せないような感じがします。表を見た時、どうしてこのような形になるのかと思われませんか。

○能美座長 三森先生の御提案としては、どういう形でしょうか。

○三森委員 中江先生がおっしゃったように、最低用量のところでは慢性腎症が有意に上がっていますので、ここから上では影響があるととれているわけですので、重量増加に一貫性がないのであれば、それは外してもよいのではないかと思います。

○小野専門委員 外しても構わないと言えは構わないですけれども、私は最高用量が雌の場合は体重が非常に下がっているので、絶対重量は有意差がつかないのは、体重に引きずられて起きているのかなと。相対重量のほうは有意差がつかますので、真ん中の用量から腎重量は有意に上がっているという判断でいいのかなと判断した次第です。

ただ、そういう意味で一貫性がないように見えているだけか、一貫性はないと判断するのは先生方の御意見で、どちらでも構わないと思います。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 この335ページのtableを見ると、私はコメントをしていますけれども、統計学的な有意差はそのようについておりますが、絶対重量ではついていなくて、相対重量が3,000 ppm以上でついていてということでもいいですね。その表の話でよろしいですか。違う表のことを言っていないですか。

○小野専門委員 3,000以上の雌のほうです。

○中江専門委員 雌のほうは絶対重量が真ん中でついていて、相対重量が一番上でついていてというものです。それでよろしいですか。

○那須専門委員 そうですね。いいと思います。

○中江専門委員 相対重量に関しては、基本的に、一貫性があるというより、もう全部上がっているのでしょうか。ただ、いずれにしても、これは先ほど申し上げたように、表は入れないほうがよいと、私は思います。

○三森委員 小野先生は、今のでよろしいですね。ですから、この表は、6ページの12,000 ppmの右側のところは、腎絶対重量は削除するということですね。腎臓の移行上皮過形成は1つ下がって、慢性腎症のところの6,000 ppmのところに入れるということですね。

○小野専門委員 はい。

○三森委員 わかりました。

○能美座長 事務局、いいですか。

○今井課長補佐 そういたしますと、5ページの20行目ですが、雌について、慢性腎症の

増加に基づき、LOAEL、NOAEL を御判断いただいていますけれども、ここに慢性腎症及び腎臓移行上皮過形成と追加するという事によろしいでしょうか。

○能美座長 中江先生、それによろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○能美座長 那須先生もよろしいですか。

○那須専門委員 はい。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 もう一点、先ほどの件ですが、机上配布資料を見ていただくと、BBP が一番左で、左から3番目が DEHP です。どちらもフタル酸エステル類ですが、次のページをめくっていただくと、肝臓がん発生とすい臓がん発生のデータが載っていますが、DEHP のほうは肝臓もすい臓も両方とも腫瘍が誘発されていますが、BBP のほうを見ると、肝臓腫瘍は誘発されていないで、すい臓がんが誘発されているというデータがあるわけです。

先程の御議論で行くと、BBP のほうがペルオキシゾーム・プロリファレーターの方が弱いという感じで考察されていたのですが、ペルオキシゾームの増殖作用はどちらも PPAR α を介してくるわけですので、BBP のほうですい臓の腫瘍が誘発されているということは、やはり PPAR α を介してきているということだと思います。なぜ、肝臓腫瘍が BBP に誘発されていないのかというところが大きな疑問になってしまうのです。

先ほどのベンジルアルコールの議論もありますが、本専門調査会としては、その辺のことをもう少し御議論いただいて、資料3の7ページの慢性毒性/発がん性のまとめのところにその辺のことを記載しておいたほうがよいと思いますが、御議論いただけませんかでしょうか。

○能美座長 確かに DEHP がフタル酸の1つのプロトタイプで、それについては肝臓の腫瘍が出ているわけですが、こちらの BBP の場合には、それが無い。その理由は何なのか。

先ほど、山添先生から代謝の速さとか、そういうことも1つのファクターとしてということで御発言があったかと思うのですが、この点について、DEHP に比較して、この BBP で肝臓の腫瘍が出てこないという理由について何か、確かにこれはスペキュレーションといいますか、証拠があってという形ではないとは思いますが、何かお考えがあれば、御専門の先生方、ほかの先生も含めて、御議論をいただければと思いますが、いかがでしょうか。那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 DEHPのPPAR α を介した肝腫瘍というのは、確かに2000年にDEHPがPPAR α を介して肝腫瘍が起こるからということでDEHPの発がんランクが3に下げられたのですが、2012年に、それだけの経路ではないということで2Bにまた戻りましたので、必ずしもペルオキシゾームの増殖ということだけを介した発がん機構ということだけではないと思います。

ですから、もうちょっとこのBBPの発がん作用が研究されてくれば、これはどういう機序かというのがもっとクリアになってくるのではないかと思います。

○三森委員 代謝の御専門の先生方から御意見を聞きたいのですが、BBPは代謝が早くて、分解されてしまうのか。何かがあると思うのです。精巣にも障害性が発生していますし、PPAR α アゴニストは医薬品ではクロロフィブレートから始まり、いろいろありますが、共通事項は肝発がんといすい臓発がんがげっ歯類では誘発されてくるわけです。BBPもフタル酸エステルでPPARアゴニストですので、発生して当たり前と思うのですが、発がん性試験を実施したら発生してこなかったということです。何かがあるのではないかと考えて、代謝ではDEHPとは少し違うということが言えると、なるほどと思うのです。御専門の代謝の先生から何かありませんでしょうか。

○能美座長 小林先生、いかがですか。

これは発がん試験そのものをもう一度やるというのは、なかなか大変なことだとは思いますが、試験の実施の仕方や影響。今、那須先生からお話がありましたように、また違った形で発がんの機構をもう少し調べていった場合には、このBBPについても肝発がんが検出されるとか、そういう可能性はないもののでしょうか。それとも、これはかなり結論として肝発がん性はないけれども、という形でまとめていいものなのか。その発がん試験そのものの質というのでしょうか。そのクオリティーとしてはどんなものなのでしょうか。いかがですか。

○小野専門委員 発がん試験の質と言われてしまうと、多少古い試験なので、最近は発がん試験は以前ほど実施されないですけれども、だからと言って、信頼できないほど質が悪いということではないと思います。PPARの作用を比較した試験がありましたが、山添先生が最初に言ったように、BBPはほとんど肝臓が腫れてこないです。だから、PPARの作用が酵素活性で見るとあの程度だけれども、それ以上に何か肝臓への作用がないのだと思います。

そこはどのようなメカニズムなのか、代謝が絡んでいるのかとかはわかりませんが、そういう意味では、PPARの作用はありそうではあるけれども、メカニズム的なところはスペキュレーションできないですが、多分肝臓の発がんは出ないのではないかと私は思

います。

○能美座長 もちろん答えは出てこないわけですが、資料3の7ページの慢性毒性及び発がん性試験のまとめのところに、こうした議論といますか、例えば、今、三森先生が御提案になったようなDEHPに関しては既に肝発がんがよく知られているけれども、類似物質であるBBPについて、肝発がん性は検出されていない。そういうことの原因について幾つかの視点から議論をしたとか、1～2行かもしれませんが、何か付記しておくというのも1つかと思います。

○山添委員 なぞはなぞなので、これ以上は無理だと思うのですが、要素としては確かに肝臓が腫れてこないと見ると、1つは、この薬剤が肝に対しての作用が非常に低いと、投与がちゃんとされていれば、そう考えて、結局、代謝物のもの、エステルの方がすい臓のほうには作用した。リテンションの問題ですね。臓器分布の違いで理解をせざるを得ないかなと思います。

もう一つ、なぜ最初の人に申し上げたかということ、これは寝てしまっていて、摂取量と書いてあるのは混餌の表示から計算した摂取量であって、実質摂取量ではないんです。だから、実際の摂取量は実はもっと少ないかもしれないよということを危惧していたのが理由で、そうすると、このものが実際に摂取をすれば、作用は本当はもっと強いかもしれないということの懸念があるということ踏まえた上で、その最終評価書のところに何か少しこの実験そのものの評価のことを入れられればいいのか。多分、小野先生もそういう感覚なのだと思います。

○能美座長 ほかに何か御意見はよろしいですか。

では、資料3の7ページのまとめのところに1～2行かもしれませんが、付記させていただいて、DEHPとの違いということについて議論したということをつけ加えたいと思います。

○中江専門委員 議論したというのが議事録に残るのは結構ですが、何の確証もないことを書いて、議論したというようなことを今まで評価書に書きましたか。議論をした結果、こうであったとか、こう思われたということは書いたけれども、議論をしたということの評価書に書くのはおかしいです。

だから、何度も言うように、こういう議論をしたというのは議事録に残るわけなので、それはいいですが、評価書に書くのであれば、その議論をした結果、こうであったとか、こう考えたとか、あるいはこう考えなかったとかいうことを書くべきであり、今までの議論をお聞きしても、それが書けるだけのものは何もないので、全部スペキュレーションですから、それは書くべきでないと思います。

○三森委員 結局、推察の域を超えることができないわけですが、フタル酸エステル類の代表格である DEHP と発がん標的が違うということは、ここに書いておいてよいと思います。BBP は違うということは明記しておいたほうがよろしいと思います。

○中江専門委員 だけど、山添先生がおっしゃるとおり、もしも万が一、これは食べていないのだということになれば、標的が違うのかどうかもわかりません。一方で、資料 2 で、DEHP に比べて少ないけれども、酵素誘導はあるというデータを出していますが、何度も言うように、これはあくまでもスペキュレーションだから、わからないけれども、もし万が一そういうことがあるのであれば、標的が違う可能性があるということもわからない。そのわからないことをわからないと書くのは構いませんが、そういうのは普通評価書に書かないです。

○能美座長 資料 3 の 7 ページの④がまとめになっておりますが、例えば、その冒頭に、この物質については、フタル酸の DEHP に関しては肝に対する発がん性があったけれども、この物質についてはこれまでのところは、肝に対する発がん性は見られていないとか、そういうことを書いた上で、各論的にこの下に書いてあるようなマウスを用いた何とかというような形で書いておく。

評価書を読んだ人にとってプロトタイプである DEHP については、もう既に肝発がんというのは知られているけれども、この物質についてはそういうものは見られていないのだということをはっきり書いておくというのは、それは有用なのではないかと。ただ、メカニズムについては中江先生がおっしゃるように、今の段階では書けるような内容にはなっていないのかなと思います。

○中江専門委員 でも、現在の文章で、肝臓にないとは書いていないけれども、肝臓にあると書いていないのだから、ないに決まっているわけですよ。それ以上のことを書くのであれば、繰り返しになりますが、山添先生がおっしゃったようなおそれが全くないのであれば、そう書いていいけれども、そのおそれが皆さんに割と共通しておありなのであれば、標的が変わるか変わらないかもわからないわけだから、それについて触れるべきでないのではないですか。

触れることによって間違ってしまう可能性があります。そんなことよりも、今のこの文章は肝臓に標的があるなんて一切書いていなくて、肝臓にがんが発生していないとむしろ読める書き方なので、それ以上のことをわざわざ書く必要がどこにあるのでしょうか。

○三森先生 やはりフタル酸エステル類ですので、発がんの標的は決まっています。この BBP だけが違うということです。それを本専門調査会が認識していますということで

す。それを書いていただくような方向性でよろしいと思います。スペキュレーションにスペキュレーションを重ねて、考察をしたところでどうにもなりません、やはり違うということを経験していますということを明記すべきです。評価書は公開されるわけですので、議事録を見ればわかると思いますが、評価書に載っていないとなると、食品安全委員会はそのことはどうしたのかと思われるよりも、書いておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○能美座長 私は発がんの専門家でもありませんけれども、DEHP やこれまで議論をしてきた物質で、フタル酸の類似物質の中で、肝発がんという点に関しては例外的な物質だなというところが非常に特記すべき点ではないかと思っています。この場所あるいはもっと全体的に大きなBBPの毒性なり、発がん性を議論するところでは、プロトタイプであるDEHPに比べて、こういう特徴があるのだということは書いておいたほうが、読む人間にとっては非常に読みやすいと思います。専門家にとってみれば、細かいところを読めば、そんなことはわかるではないかと思いますが、一般的な評価書を読む人は必ずしも病理学者だけではないので、そういう点では記載したほうがいいのではないかと思っています。

では、よろしいでしょうか。

今3時22分なので休憩させていただいて、議論も白熱したところで、ちょっと血圧を下げさせていただいて、3時半からもう一度開始したいと思います。ひとつよろしくお願ひします。

(休 憩)

○能美座長 時間になりましたので、続けて、今度は資料4でしょうか。神経系への影響、免疫系への影響について、事務局のほうから資料4の説明をお願いします。

○松本評価専門官 資料4について御説明させていただきます。これについては、神経系への影響と免疫系への影響になります。

8行目「(4) 神経系への影響」を記載しております。

9行目、試験についてですが、SDラットを用いたBPP、3つの混餌投与試験。その3つというのは、下にあります表8をごらんください。試験No.1～3まで投与期間と投与量が記載してございます。この投与量において雌雄の一部動物に歩行中の後肢の強直が観察されたということです。ただし、この変化については可逆性でBBPの投与休止後、1～2日以内に消失したということが記載してあります。

18行目ですが、これについて、本専門調査会としては、神経毒性のLOAEL 2,000、NOAEL 1,500と判断したと記載しております。

20行目、その他の所見について記載があります。体重増加量の減少が見られたというこ

とですが、22 行目、本専門調査会としては体重の実測値の記載がない統計学的に解析されていないことから、毒性所見と判断しないと記載しております。

また、1,500 において雄の精巣委縮等が見られたことから、25 行目、本専門調査会として一般毒性の LOAEL 1,500、NOAEL 1,000 と記載しております。

2 ページの 1 行目から、別の試験になります。EU RAR (2007) からの引用になりますが、Robinson (1991) が SD ラットを用いた BBP 投与量 500~3,000 の 6 週間の混餌投与試験を行ったところ、4 行目ですが、中枢神経系における病理組織学的変化は発生しなかった。しかし、3,000 において歩行中に一過性の硬直が観察されたということです。

7 行目、これにより本専門調査会としては、神経毒性は LOAEL を 3,000、NOAEL を 1,500 と判断しております。

10 行目から、また別の試験です。これも EU RAR (2007) からの引用ですが、Monsanto (1992) が鶏を用いた 42 日間試験については、13 行目、神経毒性の症状は認められなかったということです。ほかについても毒性症状はなかったということも記載がありました。

15 行目「(5) 免疫系への影響」となります。

16 行目、EU RAR の引用で Monsanto (1994) が行った F344 ラットを用いた免疫系への影響を確認したところ、18 行目、有意な免疫抑制または増進は見られなかったということです。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

この神経系への影響、免疫系への影響について、何か御意見はございますでしょうか。那須先生、何かございますか。

○那須専門委員 ないです。

○能美座長 中江先生は。

○中江専門委員 ありません。

○能美座長 小野先生、どうぞ。

○小野専門委員 結果自体ではないのですが、Sprague-Dawley は資料 4 だけそうなっていて、ほかは多分 SD ラットと書いてあると思うので、これは SD ラットでいいのではないかという気がします。

○能美座長 ありがとうございます。では、修正をお願いします。田中先生、どうぞ。

○田中専門委員 この試験そのものの直接のコメントではないのですが、一応これは神経系への影響ということで見ている試験で、反復投与試験は古い試験なので、本当に細かく何を見ているかはわかりませんが、先ほど議論にあった、もし傾眠傾向というか、寝てしまうみたいなものがあるのだとしたら、神経毒性を見ているのであれば、何かしらそういう所見が引っかかってきたのではないかと思うのですが、こんなに高用量でも、確かに後肢の硬直は神経毒性としてはすごく強いものだと思いますが、それでも、そういうのが見られていないのかなという感想といたしますか、コメントです。

○能美座長 よろしいですか。ほかにございますか。どうぞ。

○中江専門委員 先ほど私がこれの Hammond とさっきの Hammond が一緒なのかと聞いたのはまさにそこなのですが、これは一緒の論文だけれども実はレビューなので、この神経系を見ているのは資料4の表8にあるように、4～6週の試験です。さっきの問題になっていたのはもっと長い試験なので、それが違うんです。

少なくとも Hammond の4～6週の、というか神経症状が載っているのはこれだけなので、そこに少なくともこれしか載っていないということは、おっしゃったように、きっちり見ているかどうかをとにかくとして、傾眠というような症状がなかったということになります。

○能美座長 よろしいですか。

それでは、次の項へ移らせていただければと思います。

次は、資料5です。内分泌系及び生殖・発生への影響について議論を進めたいと思います。資料5ですけれども、試験数が多いために分けて議論をしたいと思います。まず、①～⑧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5について御説明させていただきます。

8行目「(6) 内分泌及び生殖・発生への影響」とありまして、その下にボックスがございます。事前に事務局から評価書の記載の仕方で、毒性と判断した所見を表にまとめて、本文については削除してよろしいでしょうかという質問を投げたところ、曾根先生、田中先生から削除してもよいというコメントをいただいております。この内容を反映しておりますので、資料5におきましては、一重下線については削除する部分でございまして、中に二重下線がございますが、これについては初期のものから加筆修正した部分でございませぬ。二重下線については削除部分ではございませぬ。

17行目「① 10週間改良型交配試験（ラット、混餌）」になります。

18～26行目まで、試験の内容について書いてありますが、NTP（1997）がF344/Nラット

を用いた試験になります。投与量に関しては 19～20 行目に書いてございます。

27 行目、本専門調査会として毒性と判断した所見を表 1 に示すと書いてありまして、3 ページになります。

28 行目以降については一重下線ですので、これについては最終的には削除させていただきます。

2 ページ、削除は 13 行目までになります。

14 行目からは、NTP による考察が 30 行目まで記載してあります。EU RAR の評価に関しては 31 行目から記載がございまして。

3 ページ、こちらに表 1 がありまして、毒性と判断した所見について記載がございまして。

4 ページ、ここに事務局からの質問について記載させていただいております。

2 行目ですが、精巣上体の精子数について減少が見られるということで、毒性所見としてよろしいでしょうかということをお聞きしたところ、曾根先生、田中先生から記載のとおりのコメントをいただいております。内容について御議論をいただきたいと考えているところです。

21 行目、案として記載させていただきます。本専門調査会としては、精細管委縮等に基づき、LOAEL を 2,200、NOAEL を 200 と仮で書いてあります。

26 行目から先ほどの精巣上体の精子数濃度に関して、原著から抜粋したものです。実際には 5 ページの上から記載してありますので、御議論の材料にさせていただければと思います。

5 ページの 6 行目「② 一世代生殖毒性試験（ラット、混餌）」が記載しております。試験の内容については 7～16 行目まで記載がございまして。Wistar ラットを用いた BBP 投与が 0、108、206、418、雌については別途の用量で、投与の期間が交配前、妊娠期間、哺育期間など 3 種類ございまして。

17 行目、本専門調査会における毒性について、表に示すことが記載してあります。18 行目以降、一重下線は削除になります。

6 ページの 2 行目から著者及び NTP による評価判断について記載がございまして。

7 行目、本専門調査会として、親動物に関する NOAEL、LOAEL。こちらは雌については幅を持った投与期間が 3 つありますので、各投与期間によって投与量が異なりますので、幅を持たせた記載として、暫定として書かせていただいております。

11 行目、以下は表 2 になります。

13 行目以下ですが、事務局からの質問です。児動物について、5 ページの 26 行目にあったのですが、著者らは生後 21 日の体重低値は児動物による生後 14 日以降の飼料中 BBP の直接摂取に起因すると考察しているところですが、毒性所見としてよいか。

これについて、曾根先生と田中先生からコメントをいただいております。

7 ページの 11 行目、これも事務局からの質問で、雌の LOAEL、NOAEL の記載について、BBP 摂取量が交配前 2 週間、妊娠期間、哺育期間で異なるため、幅の記載をしてよろしいでしょうかということ。

これについて、15 行目に曾根先生からコメントをいただいております。

また、田中先生からも 17 行目のコメントをいただいております。

21 行目、これも事務局から案ですが、3 つの摂取量を平均した場合の記載として案を出させていただきました。児動物について LOAEL を雄 148、雌 690、NOAEL を雄 206、雌 362 と記載しております。なお、この平均については 27 行目以下に、妊娠期間、哺育期間、全投与期間の BBP 摂取量の加重平均として、30 行目以下の式に基づいて算出しております。この内容についても御確認をしていただきたいと考えております。

35 行目「③ 生殖毒性のスクリーニング試験（ラット、強制経口）」になります。

36 行目から 8 ページの 8 行目まで、試験の内容について記載があります。

1 行目、投与量については 250～1,000 の強制経口となっております。

9 行目については、9 ページの表 3 に結果を示すということです。

10 行目以下については、一重下線は 31 行目まで削除となります。

NTP の評価については 32 行目から記載があります。

EU RAR の評価に関しては、9 ページの 4 行目から記載があります。

本専門調査会としての判断としては、9 ページの 7 行目から書いてありまして、LOAEL 及び NOAEL を記載しております。表 3 については所見が書かれているところです。

10 ページ、こちらは事務局より事前に質問した内容になります。

まず 1 つ目、3 行目ですが、摂餌量の増加、減少について反対の所見ですが、有意差がどちらもある場合、いずれも毒性所見としてよろしいでしょうか。

5 行目、曾根先生からコメントをいただいております。

7 行目についても、田中先生からコメントをいただいております。

11 行目、ここも事務局からの質問になります。内容としては、F0 の雌における有意な体重増加量の増加は毒性所見としてよろしいでしょうかという内容。

曾根先生及び田中先生からコメントをいただいているところですので、書かせていただきました。

21 行目「④ 発生毒性試験（ラット、飲水又は混餌）」です。

試験の方法については、22～30 行目まで記載があります。投与量についても 25 行目以降に記載があります。

31 行目、本試験における飼料及び水を介した BBP 量と試験結果を表 4 に示してあります。

結果としては、34 行目にあるのですが、影響は認められなかったということです。表 4 についても、毒性所見はなしという内容を現時点で記載してあります。

事務局からの質問は、11 ページの 2 行目からあります。本試験については、毒性の所見がないということで、NOAEL の設定は必要でしょうかということ。5 行目に曾根先生からのコメント、7 行目に田中先生からのコメントをいただいております。

先生方のコメントを受けて、11 行目に事務局から改めて質問させていただきました。設定されている BBP 濃度は非常に低濃度であるため、この試験自体を参考資料としてよろし

いでしょうか。これについて再度聞かせていただきます。

11 ページの 16 行目「⑤ 発生毒性試験（ラット、飲水）」です。

「a. Sharpe ら（1995）の試験」が 18 行目から記載してあります。これについては 1 用量の試験になりまして、実際の投与量は 12 ページの表 5 を見ていただけるとわかりやすいと思います。

12 ページの 5 行目、所見については表 5 に示すとなっております。

6 行目以降は削除です。

11 行目、仮置きですが、本専門調査会では、本試験について 1 用量の試験のため NOAEL 及び LOAEL は設定できないと判断したと記載させていただいております。

15 行目から「b. Ashby ら（1997）の試験」についても同じく 1 用量です。

16～20 行目まで試験方法について記載があります。

試験結果については、27 行目以降、表 6 に示してありますが、23 行目にありますとおり、BBP 投与の影響は認められませんでした。

24 行目、本専門調査会としての判断ですが、1 用量のため NOAEL、LOAEL は設定できないと記載しております。

13 ページの 2 行目「c. NTP-CERHR（2003）の評価」となっております。NTP が TNO NaFRI（1998）から、Sharpe らによる試験の再現性を検討した飲水投与試験について、NTP から報告された内容となっております。

3～11 行目については、試験の方法となっております。投与量については 6～7 行目に記載があります。

12 行目にあるとおり、試験結果については表 7 に示してあるところです。

なお、21 行目から追試をやっております、21～23 行目までに書かれております。

NTP による評価については、28 行目以降に記載があります。

14 ページに関しては、表 7 を記載しております。

14 ページの 2 行目からですが、事務局からの質問になります。児動物について、NTP のパネルは 13 ページの 28 行目以降にありますように、2 つの試験における対照群の生後 0～4 日の児動物の死亡数はこの研究室における背景値を超えていると指摘しているということで、この試験で児動物の NOAEL が設定可能でしょうかという質問を投げかけたところ、6 行目に曾根先生からのコメント、8 行目に田中先生からのコメントをいただいているところです。

さらに 13 行目ですが、今回、事務局から追加で質問させていただきます。設定されている BBP の投与量は非常に小さいため、この試験自体を参考資料としてよろしいでしょうかと質問させていただきます。

15 ページ「⑥ 二世世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）」の記載があります。

3～10 行目に関しては、試験の内容に関してです。

これはラットを用いた試験で投与量については 4 行目に記載があります。

強制経口投与になります。この試験における所見については、16 ページの表 8 に記載してあります。

12 行目以降は、一重下線なので削除させていただきます。

16 ページの 4 行目、この試験に関する経済産業省の結論が記載されております。下の表 8 については毒性所見を記載しているところです。

17 ページの 3 行目、事務局からの質問を記載させていただいております。

4 行目、F1 親動物の精細管のびまん性萎縮については、100 mg 以上を毒性所見としてよろしいでしょうか。これに対しては 18 ページの 1 行目、曾根先生からコメントをいただきまして、3 行目に田中先生からコメントをいただいているところです。

8 行目、LOAEL、NOAEL の設定については、23 行目と 25 行目にあります曾根先生と田中先生とコメントを踏まえて、案を記載させていただいております。案については 11～22 行目まで記載しております。

次の試験ですが、29 行目「⑦ 二世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）」で行われております。

30 行目から、Nagao ら（2000）の試験の内容について記載してあります。ラットを用いたもので、投与量は 31 行目、32 行目の記載があります。

この結果については 20 ページの表 9 に示させていただいております。

19 ページの 2～29 行目までは表にありますので、削除させていただきます。

19 ページの 30 行目、筆者らの NOAEL について記載があります。EU RAR の NOAEL については 32 行目以降に記載があります。

20 ページについては、表 9 を記載しております。

21 ページ、こちらに事務局からの質問を記載しております。これについても御回答をいただいているところです。

質問の内容といたしましては、6 行目、20 mg 投与群における F0 雄の LH 低下、F0 雌の TSH 上昇、100 mg 投与群における雄の TSH 低下及び 20 投与における F1 雄の T3 上昇について、毒性所見かどうか御質問をさせていただきました。

回答については、9 行目に曾根先生から、13 行目に田中先生からコメントをいただいているところです。

17 行目、これに関しては 22 ページの 2 行目からの曾根先生、田中先生からのコメントを踏まえて、LOAEL、NOAEL の案について、19 行目以降を記載させていただきました。内容について確認していただきたいと思っております。

22 ページ「⑧ 二世代生殖毒性試験（ラット、混餌）」です。

9～16 行目まで、Ty1 ら（2004）について方法等が記載してあります。ラットを用いまして、10 行目に投与量の記載があります。

結果については 23 ページの表 10 に記載させていただきました。

22 ページの 19 行目以降については、削除させていただきます。

23 ページの 10 行目、著者らによる評価が記載されております。

16 行目については、EFSA (2005) の評価が記載しあります。

EU RAR の評価については、19 行目からになります。表 10 に毒性所見が記載してございます。

25 ページに飛びますが、9 行目から、事務局から投げました質問について書かせていただいています。

10 行目、11, 250 ppm 及び 3, 750 ppm 投与群における腎臓の重量増加、投与に関連した肉眼的または病理組織学的変化の証拠を伴わなかったとされているところですので、これを毒性所見としてよろしいでしょうか。これについて聞いております。

15 行目、F1 の親動物の腎臓の絶対及び相対重量 (雄)、腎臓の絶対重量 (雌) について、3, 750 ppm で有意差がありますが、それより高い濃度では有意差がないということで、3, 750 の所見を毒性としてよろしいでしょうかという質問を投げかけましたが、19 行目、曾根先生からコメントをいただいております。

次の質問として 22 行目、F1 児動物の脳重量に関して、御質問させていただきました。毒性所見としてよろしいでしょうかという内容です。

回答については、27 行目に田中先生からコメントをいただいております。

次の質問は 30 行目から始まりますが、F1 児動物の精巣の絶対及び相対重量に関する内容が書いてあります。

回答については、26 ページの 2 行目から、田中先生からコメントをいただいております。

次に 5 行目ですが、これも質問させていただきました。F1 親動物の雄の肝臓の絶対重量に関してです。毒性所見としてよろしいでしょうかという内容。

また、8 行目からですが、F1 親動物の雄の肝臓の相対重量に関して、これについても毒性所見としてよろしいでしょうかという内容です。これについては議論をいただきたいと考えているところです。

12 行目、これも質問ですが、3, 750 ppm 投与群における F2 雌の子宮の絶対重量の増加について、毒性所見としてよろしいでしょうかという内容で、14 行目以降に田中先生からコメントをいただいております。

先生方の意見を踏まえて、17 行目から NOAEL、LOAEL の案について記載をさせていただきますので、御確認していただきたいと思えます。

⑧までの説明は以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、冒頭の 1 ページに戻りまして、①から順次、毒性所見の確認と NOAEL、LOAEL の確認を行っていきたいと思えます。

「① 10 週間改良型交配試験 (ラット、混餌)」ということですが、この結果が 3 ページからの表 1 にまとめられています。4 ページには、事務局からの質問に対して、曾根

先生、田中先生からの回答があって、事務局案が記載されているところです。

復習になりますが、曾根先生、この点について簡単に解説といたしますか、説明していただければと思いますが、いかがでしょうか。

○曾根専門委員 私のコメントは、5 ページの一番上の Table F1 を見まして、用量依存的に低くなっているのですが、高用量に関しては確実に毒性があると判断できるのですが、事務局のほうで抜粋していただいたように、EU RAR のところでは、このコントロール群が高いので、その 2,800 ppm の減少というのがどうかはつきりしない。そこまでは具体的には書いていないのですが、この試験はコントロールが高いという指摘がされていまして、その NOAEL を 300 にしたらいいのか、2,800 にしたらいいのかというところを悩みましたので、こういう書き方にしました。

○能美座長 ありがとうございます。

田中先生、これについてはいかがでしょうか。

○田中専門委員 今回の曾根先生と同じで、一番上は本当に問題なく毒性だと思うのですが、結構もともとの原著の試験の精度に関して、パネルといいますか、要するに評価書をまとめた側の人たちだと思いますが、そちらのほうでこの試験は大丈夫なのかというようなコメントが載っているのですが、そういう試験での結果を NOAEL とか評価、そちらのほうに決めるのに足る試験結果なのかというのが非常に疑問で、特に今回のこの部分での結論で言う、その 200 mg/kg で精子数の減少を毒性としてとるかということ、私としてはこれはとれないのではないかと考えています。

○能美座長 そうしますと、お二人ともこの 200 mg/kg 体重/日での精子数の減少は毒性ではないという考えでよろしいですか。

○曾根専門委員 毒性とは言い切れないということです。

○能美座長 事務局案としては、ここを NOAEL としてとっているわけですが、それについては問題ないでしょうか。

○曾根専門委員 あえてとるとするなら、それで問題ないと思います。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 私としては、NOAEL を評価できないという書き方はできないですか。

○能美座長 NOAEL といえますか、その毒性が一番高いところでは 2,200 で出ていることは間違いはないけれども、その書き方として、200 mg/kg を事務局案としては NOAEL としているわけですが、NOAEL はとれませんという考えというのは、事務局はいかがですか。

○前田上席評価調整官 NOAEL はとれない理由というのは明記した上で、この試験デザインに疑問があるとか、例えば NTP と同じような理屈で試験デザインが不明だったので、参考として検討したという形にするパターンは、ほかの調査会でもございます。

○能美座長 確かにそのコントロール値が高いということですね。ですから、それが本来であれば、もう少し低い値が出るはずなのに、ということですね。

○磯部評価第一課長 確認ですけれども、今の御意見は評価書の 2 ページの NTP の判断が 26 行目くらいからでしょうか。NOAEL で 200 mg/kg 体重/日を選択した。ただし、この値について専門家パネルは、雌における影響を評価するための指標の欠除や F1 世代における生殖系の評価の欠如を理由に、正確に NOAEL を示していない可能性があることを指摘している。それは本専門調査会でも、こういう理解でいいのではないかという趣旨でございませうか。

○曾根専門委員 そうです。

○磯部評価第一課長 それであれば、それに即した記載なりを、例えば、これを支持したとか、何かそういうような書き方を工夫してみたいと思います。趣旨がわかればと思います。

○能美座長 ありがとうございます。中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 曾根先生の 4 ページのコメントにあるコントロールバリューがおかしいというのは、精巣上体の精子数だけですか。そのほかのものもコントロールがおかしいですか。

○曾根専門委員 その文脈からすると、この精子数の数だけというふうに私は理解しました。

○中江専門委員 そうであるとしたら、この精巣上体の精子数に関してはとるべきでないというか、このことに関してはそもそも論として評価できないですね。

○曾根専門委員 評価できないかもしれませんが、先ほど事務局のほうから言いましたように、今回の NTP-CERHR の評価書のパネルの方々も NOAEL を 200 mg と判断したが、ただし書きとして記載されているので、このような表現でいいのではないかということに、今、私は同意しました。

○中江専門委員 だけど、ほかの、例えば重量だとか精巢の組織所見とか、そういうのは別として、あくまでもこの精巢上体の精子数に関して、いわゆる対照群の値が正しくないというのが正しいのであれば、そういった所見はそもそも成立していないのでだめです。このパラメータに関しては、そういう意味で、評価できないです。

○曾根専門委員 ただ、時間不足でほかの試験のコントロール値、バックグラウンド値がどの程度かということに関しては精査しておりませんし、この NTP のほうの評価書でも具体的な数値を出して、そのバックグラウンドの数値というのを議論して、そこまで厳しい指摘ではないので、今、事務局案が示されたように、200 mg を NOAEL として、ただし書きで、そういう判断もあるという形で書かれるのがいいと思います。

○中江専門委員 もう一つは、食品安全委員会の各調査会でよく言われることですが、公比が高過ぎる。2,200 はあるけれども、200 が NOAEL だから、そんなに離れていていいのでしょうかということはどうですか。

○曾根専門委員 それはありますけれども、この試験に関しましては、最高用量で影響があるということは、この試験の中では一番重要な事実で、それを指摘するというのが一番重要なことなので、私たちの判断でいいと考えます。

○中江専門委員 私が言っているのは、この試験での NOAEL がこうだけれども、例えば添加物のほうなら、ここまで公比が離れている場合、そのことを言いますねということです。スーパーハイドーズでこういう変化が出ますよということは生物学的にいいのだけれども、NOAEL の判断をするということに関して、この公比はいかがなものかということ、時々言いますね。そういうことは、ここの調査会で考えなくていいのでしょうか。

○曾根専門委員 確かに個々の試験でそういうことを議論すべきかもしれませんが、既に行われてしまった試験に対して、個々について、その試験の中での NOAEL はここで、LOAEL はここでということを決めているので、個々についての公比については議論する必要はないのではないかと。これから私たちが試験をもし計画して実施するということならば、公比については議論をする必要があって、その NOAEL ということに関して、し

なければいけないと思いますけれども、今これだけ生殖内分泌試験がたくさんあって、個々のものよりも恐らく全体を眺めて、どういう影響があるかと類推することが最も重要なことですので、この試験に関しましては、先ほどの事務局の判断に私は同意いたします。

○中江専門委員 では、ルールが違うと考えていいのですね。

○磯部評価第一課長 ケース・バイ・ケースがあると思います。添加物のどの事例かということもありますけれども、例えば、ほかの試験に比べて NOAEL が非常に小さいときに、それをどう見るかというのがあるので、そういうことを付言しておくことはあると思います。

もう一つは、逆にたしか添加物の生殖試験でもありましたが、最高用量で全く毒性が出ていない場合は最高用量であるということを明記するとか、ほかの試験とドーズ設定が非常に違って、NOAEL、LOAEL が異常に低いとか高いとか、いろいろな場合に少し付言することはあるかと思いますが、大体ほかの調査会でやっているのは、淡々と NOAEL とか LOAEL を書いていって、最後に食品健康影響評価の中でどれをとっていくかということをもとめるほうが、全体的には普通の記載ぶりだと思ってございます。

ですから、NTP のほうは NOAEL を 200 mg と言っていますので、200 mg は書いた上で、今の NTP が書いているこの付言事項を何らかの形で記載なり、NTP のこれを支持すると書くなりを入れておくことでも、この試験の評価そのものとしては、ほかの並びから言っても、そんなにおかしくないのではないかと思います。

○中江専門委員 この点は、三森先生がよく問題になさいますけれども、御意見を伺っていただけますか。

○磯部評価第一課長 話は、今の評価書のちょうど 4 ページ、試験としては 1 ページからの①の試験の評価で、2 ページをご覧くださいと、NTP の判断で NOAEL が 200 と言っているのですが、ちょうど 26～30 行くらいのところに記載がありますが、これについては正確な NOAEL ではないのではないかとこの付言事項もあって、この辺の記載ぶりをしようかという話をしているのですが、その LOAEL が 2,200 で公比が 10 倍以上あるので、中江先生の御指摘は、NOAEL は 200 と単純に書くのではなくて、公比がこれだけ 10 倍以上の差があるということも記載をするのが普通ではないのかというような御指摘をいただいている、記載ぶりについて、先生の御意見を伺いたいと思います。

○三森委員 各試験の場合には淡々と事実を述べて、本試験条件下では NOAEL はこれですという形くらいにとどめているものがほとんどだと思います。最終的に食品健康影響評価のほうで、横並びにした上で今の公比が大きいなど、そういうことも考慮した上で、最終

的な NOAEL を出すというディスカッションはしております。

ですから、この場合であれば、25,000ppm ですから 2,200 mg/kg では明らかに精巣毒性が発現していますが、200 mg ではバックグラウンドが動き過ぎているということですね。したがって本専門調査会としては、本試験条件下では 200 mg/kg を NOAEL と判定したということにとりあえずはよろしいのではないかと思います。

○能美座長 よろしいですか。どうぞ。

○那須専門委員 私は、田中先生の判断できないというのを支持したいと思います。本当に淡々とやるのでしたら、NOAEL は 20 mg/kg になると思います。それができないというようなバックグラウンドがあったから、NTP はここに云々と書いて、これで NOAEL を 200 とできるのでしょうか。私は本当に淡々とやるのだったら、毒性は最高投与で見られたけれども、NOAEL、LOAEL は判断できなかったというほうがまだいいし、本当に淡々とやるのだったら、NOAEL は 20 mg/kg で、その後こういうわけで、こういうバックグラウンドもあるので、果たしてこれが正しいかどうかというような、ただし書きをするのではないのでしょうか。結局、有意差検定がここに入っていますので、粛々とやるのであれば、NOAEL は 20 になると思います。

○三森委員 そういう場合は、ヒストリカルデータがあれば、今回のコンカレントコントロールがたまたま高い値を示した。そのために有意差がついたという議論をした上での評価をしております。もとの原著に戻ることができないようであれば、そこから先はスペキュレーションになってしまいますので、先生のおっしゃるような形で、20 が NOAEL という形になるかと思います。先ほどの議論を聞いていなかったのですが、田中先生は、これは変動の範囲ですか。

○田中専門委員 この結果に基づいて、NOAEL と評価するのは難しいのではないかとということです。

○三森委員 そうでしたら、それ以上のデータは手に入らないわけですから、そのわからないということがどうしても表に出てきますね。無理やりそれを 200 に持っていく必要性もないと思います。

○中江専門委員 三森先生、多分先ほどお聞きになっていなかったのだと思いますけれども、その議論はさっきしていて、4 ページのところに田中先生が御指摘になっていて、NTP の話として、コントロール値がバックグラウンドデータの範囲を超えているというのがるので、私がもしそれが正しいのであれば、そもそも精子数の減少というのが評価でき

ないのではないですかという質問を申し上げたというところですが、そうではないという御意見でした。ごめんなさい、曾根先生が書かれておられるんですね。田中先生はそれも含めて、できないとおっしゃっているのですね。そういう議論です。

○三森委員 そうすると、とにかく原著の数値まで戻るということもできないわけですか。そういうことですね。NTP がこの試験でヒストリカルデータは持っているわけではない。そこはわからないから、田中先生はそうおっしゃっているのですか。

○中江専門委員 対照群がヒストリカルバックグラウンドの範囲にないと書いてあるということですから、NTP はそのときに持っていたわけです。

○三森委員 これは評価書評価になりますね。それを信じて支持するかどうかということになると思います。

○中江専門委員 だから、そもそも私の質問は、そうであったら、これを評価書評価して、これを正しいとするなら、これを評価できないですねというものです。

○能美座長 その評価できないと言っても、この 2,200 mg/kg のところで毒性が出ているということは言えるのではないのでしょうか。

○中江専門委員 最高用量で精巢毒性が出ていますということに対しては、誰も文句を言わないです。NOAEL がどうかというのを評価できないというのが、田中先生と私と那須先生の意見です。

○能美座長 そういう形でまとめさせていただいても、それは問題ないのではないのでしょうか。

○磯部評価第一課長 そこは事務局として確認をしたくて、NTP の見解の部分为先ほど確認をしたつもりだったのですけれども、NTP は NOAEL に 200 mg を選択したと書いてあって、その上で、ただ、これは正確な NOAEL ではないということを付言しているわけです。

ですから、先ほどの田中先生のあれだと、NOAEL そのものが判断できないというのと違うのだと思っていたので、そこはどういうことか書けばいいのかと。NTP は一応 NOAEL が 200 と言っているのだと私は思っていたので、それさえも言わないのだというのは違うので、そちらはどちらなのだろうかということが先ほどお聞きしたかった部分です。

○田中専門委員 私は、要するに NOAEL というのは書けないと。ここの書き方がもしある

のだとすると、LOAEL はこうだけれども、NOAEL については判断できないという。

○能美座長 よろしいですか。

○磯部評価第一課長 そのように修正するようにします。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、②のほうへ移らせていただきたいと思います。

「② 一代生殖毒性試験（ラット、混餌）」ということで、これの結果は6ページの表2にまとめられているところですが、これもやはり事務局からの問い合わせに対して、田中先生、曾根先生からコメントがついていますが、曾根先生、簡単に解説といえますか、説明をしていただければと思います。

○曾根専門委員 前回のDBPのときに田中先生も指摘されているように、平均値を算出して出されているのですが、今回、事務局のほうで記載の仕方を変えたのかなと私は判断をして、もしそれならば、資料もたくさん多いですし、一つ一つ計算をするよりも最小値か最大値という範囲で書くのも一つの方法でよいかという、余り科学的な根拠はないのですが、そういうふうには今回は非常にデータの資料が多いので、最小値か最大値という範囲で示したほうが、むしろ影響のある時期とか量を具体的に読み手のほうがわかりやすいかなというイメージで判断しました。

○能美座長 田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員 今の話は、要するにその範囲で表現をするかどうかということですね。それについては前もどういふふうに記載するべきかという話をDBPのときにしたら、そのときの結論は平均値にしましょうと。そのときのもともとの話もTDIを出す際に幅だと出せないからということだったと思うので、それについて言えば、同じように評価すべきではないかと思ったので、そうするというのと、実際のこの試験の雌のNOAEL等が幅で見えていますと倍に違います。最終的にNOAELはここからこの範囲ですと言ったときに評価できるのかということです。

○能美座長 今の考えについて、事務局のほうではいかがですか。

○磯部評価第一課長 ほかの試験も全部見なければいけませんけれども、食品健康影響評価でどれをTDIにするかという、一番下をとらざるを得なくなっていると思います。この試験のLOAEL、NOAELはどのようなレベルなのかということ個別に判断しないといけない

とは思っているので、単純に幅で記載をしてしまうと、普通の考えでいけば、一番下をとるということは普通だと思うので、そうすると結局は最小の投与量で判断をするということになるかと思います。そうすると前回の DBP のときと判断が違ってくるので、その差異はどういうふうに説明できるのかというのが私らも悩みがありまして、先ほど田中先生がおっしゃったような、今回は確かにこの投与量で何日から何日がないのですけれども、一般的に妊娠期間の経緯から言うと、何日、何日というのは基本的にあると思いますので、こういった計算を仮にしてみたということでございます。ですから、幅記載をした場合は、そういう議論が後々に残ってしまうのではないかという気はしてございます。

○能美座長 6 ページの 9 行目のところは、今の段階では幅で記載されているわけですね。

○今井課長補佐 修正します。

○能美座長 事務局の考えとしては、7 ページの 30～33 行目くらいにあるような計算式で数値を出したいということですね。

○小野専門委員 どちらかに決めてしまえばいいと思うのですけれども、今回の場合、この試験は TDI の算出根拠にはならないとは思いますが、算出根拠になる試験の場合もありますから、いつも計算をするということでもいいのではないですか。

○能美座長 私もそれがすっきりしていいのではないかと思いますけれども、御専門の先生方、それでよろしいですか。

それでは、7 ページの 30 行目から計算しているような形で数値を出して、それを LOAEL、NOAEL の値にしていくという形で修正してください。

○前田上席評価調整官 こちらの 30 行目からの計算式は、交配が 1 回の形ですと妊娠 22 日、哺育 22 日なのですが、今回の試験が 2 回交配ということなので、この計算式でいいかどうかというのをこの会議の直前に気づいたところです。

○田中専門委員 もともと ppm から mg/kg 体重/日に換算するとき、恐らく 1 週間ごとに体重増加量と摂餌量をもとに出していると思います。それは全て 1 週間単位で出して mg/kg 体重/日に換算していると思うので、ここの数値は実際に交配前 2 週間投与で計算されているはずなので、14 日でいいと思います。

○前田上席評価調整官 妊娠期間 22 日、哺育期間 22 日というのは、1 人の子供を産むのには 22 日、22 日ですけれども、交配が 2 回というのは、これを 44、44 にするとか、そう

いうことはしなくてもよろしいでしょうか。

○田中専門委員　そもそも換算した計算がその期間で出しているはずなので、2週間でいいのだと思います。

○前田上席評価調整官　ありがとうございます。

○能美座長　ありがとうございました。どうぞ。

○中江専門委員　F0の雌の肝臓の相対重量の増加が表2に載っているということは、毒性所見としてとられていると思うのですけれども、読んでみると、肝臓の絶対重量が書いていない一方で、肝臓の組織学的な所見が正常であったと5ページの最後から6ページの第1行に書いてあります。これは、絶対重量は変わっておりますか。それが変わっていなければ、毒性ととらないのが通例です。

○小野専門委員　これは多分、絶対重量は有意差がなかったと思いますので、相対重量は削除をしたほうがいいのではないかと思います。

○能美座長　では、削除ということでもよろしいですか。事務局、そういう形で修正をお願いします。田中先生、どうぞ。

○田中専門委員　一番最初の【事務局より】の生後21日の体重低値の件に関しては、私と曾根先生で違う結論だと思うのですけれども、どうしますか。

○能美座長　その点について、もう少し解説をしていただけるとありがたいです。

○曾根専門委員　6ページの表2のTNO NaFRI 1993というのは、このNTP-CERHR (2003)のTable7-14のところで、私のこの21%ではなくて12%です。Tableの数値で見ますと12%になって、下がっているという記載になっているのですけれども、具体的な児動物の個体数とかの記載がありませんでしたので、その表だけで見て判断できないというふうにそのときはコメントをいたしました。

○能美座長　田中先生の御意見としては。

○田中専門委員　私は事務局からの質問が、著者らは生後21日の体重低値は児動物による生後14日以降の飼料中BBPの直接摂取に起因すると考察していると。だから、直接摂取だ

から毒性所見ではないということなのかなと思ったものですから、そうだとすると直接摂取云々を毒性の評価とする、しないというものにするのはおかしい。通常こういう繁殖試験などでは、多分14日以降は子供たちが直接摂取するというのもう含まれていることなので、それを理由に毒性所見ではありませんとするのはおかしいということです。

○能美座長 そうすると、毒性所見としてとっていいでしょうということですね。

○田中専門委員 はい。下がっているのです。

○能美座長 曾根先生としては、参考データにということですか。

○曾根専門委員 そうですね。これは元データに当たれないデータです。私たちはTNO 1993というのは評価書の記載をするしかない状況なので、この評価書のTable7-14を見る限りにおいては下がっているという記載で難しいという印象でしたので、このような書き方になりました。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 さっきと同じ理屈で、我々は評価書評価をするという原則になっていますから、この場合はNTP-CERHRの評価書の記載が特に疑義があるとか、わからないとかいうものでない限り、それを信じるというのが前提になります。なので、もし今回その記載に疑義があったり、あるいは明確におかしい、わからないのでなければ、それを踏襲するのがルールであって、そうでなければ原著を探るという形になります。

○能美座長 そうしますと、事務局のほうの質問としては、子供が直接食べているので、そういうものを毒性として考えていいでしょうかとという質問だったわけですが、田中先生はそれに対して、毒性として考えていいですということですが、曾根先生としては、そういう問題よりもむしろ元データといたしますか。

○曾根専門委員 摂餌量がわからないので、判断できないと思いました。ただ、中江先生の言うのが原則でしたら、田中先生の結論を支持します。

○能美座長 どうぞ。

○小野専門委員 今の議論に関しては、12%に低下したことになっていますので、これは毒性と判断していいと思います。

事務局に質問ですけれども、5ページの26行目に「著者らは」と書いてあるのですが、さっき私は肝重量の絶対重量は上がっていないと言ったのですが、よく見たら、これはTNOの元データを私らは持ってなくて、NTPの評価書の中にTableがあって、そこに比重量が上がったとか書いていないです。だから、著者らが述べているとかいうのは、どこかに書いてあったのですか。それとも、これはNTPがこう判断したのですか。

○今井課長補佐 今、確認します。

○小野専門委員 NTPの判断であれば、「NTPでは」と直したほうがいいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、これは毒性所見としてとるということと、後は今、小野先生のほうから御意見があったような形で、NTPのほうの意見であるのか、著者の意見であるのか、そこを事務局のほうで確認していただいて、修正していただくというふうにしたいと思います。

ほかには、よろしいですか。

では、③のほうに移りたいと思います。③は7ページからで、9ページに表3があります。これにつきましても、田中先生、曾根先生に事務局から質問が投げられて、お答えが出ているところですが、10ページに事務局からの質問として出ていますが、曾根先生、簡単に解説をお願いします。

○曾根専門委員 この原著がPiersmaら(1995)のTable1でして、これは原著を当たってみますと、1,000 mg/kg 体重/日のところが体重増加量の減少、どのドージングの時期でも有意差がついていまして、雌のほうでも複数の有意差がありましたので、田中先生のおっしゃる摂餌量の増加は毒性所見としないのが通常かもしれないですけれども、DBPのときも内分泌的な中枢作用による影響が見られていましたので、もしかしたら、このBBPにもそういう影響があるのかなと推察しまして、スペキュレーションなので何とも言えないのですけれども、Table1は1,000に関しては毒性、複数の有意差の項目があるので、摂餌量の増加といえども、毒性なのかなと私は思いました。

○能美座長 田中先生、その点についてはいかがですか。

○田中専門委員 これは前回か前々回か忘れましたが、いわゆる亜急性毒性の反復投与毒性試験の中で体重の増加というものが出ていたときに、基本的には体重増加あるいは摂餌量増加に関しては毒性として判断しないという議論があったと思ったので、それで一般毒性のほうでそういうルールがあったとしたならば、やはり同じようにしておいたほうがいいと思って、このように書きました。

○能美座長 事務局はどうですか。増加ということについて、体重が増加してきたということについては、毒性としてはとらないと、そういう立場で考えているということですか。

○前田上席評価調整官 検体の摂取によって体重がふえるということは、それが本当に毒性と見られる組織的な動きとか、そういうものがあるかどうかというところにあると思いますけれども、一般的に摂餌量とか体重というものは組織所見を伴うものではないと思いますので、毒性ととらないのではないかと思います。

○能美座長 そういうとり決めと申しますか、形で考えるということで、そうしますと、あとは LOAEL、NOAEL、これは 9 ページの 11 行目に本専門調査会としてということで LOAEL を 500 mg、NOAEL を 250 mg としていますが、これに問題はないでしょうか。

○曾根専門委員 はい。

○能美座長 それでは、そういう形で、事務局案のとおりで進めさせていただきたいと思えます。

続きまして、④ですが、11 ページに表 4 としてまとめられていまして、その下に事務局からの問いに対して、曾根先生、田中先生からお答えが来ています。これはいかがですか。

○曾根専門委員 事務局の質問が「NOAEL の設定が必要でしょうか」ということでしたので、私は十分に理解していなくて、必ず試験ごとに NOAEL を提示しなければならないのかというふうに理解してしましまして、あえてするならば、参照 NOAEL という形で設定してもいいのではないかという意味合いです。ですので、田中先生のおっしゃるとおり、設定は不要というのでもいいと思います。

○能美座長 これは毒性所見が出ていないわけですね。これはこれでよろしいのではないのでしょうか。

○磯部評価第一課長 1 つだけ補足しておきます。先ほども申し上げたのですけれども、ほかの調査会、添加物などでもやっていますが、最高用量でも毒性が出ていないときに、最高用量であるこれでも、という形で NOAEL を決めたことはございます。今回の場合、参照にしたのは、ほかの試験と比べて非常に低い用量でしか、実際の中身を見て、これで NOAEL というのもさすがにどうかなというレベルだと思いましたので、事務局的には、こういう理由で参考資料というのもありではないかと思っております、おつけしてございます。

ですから、一律に最高用量で毒性が出ていないから NOAEL を決めないという形は、ほか

の調査会では必ずしもそうではないということだけ申し上げておきます。

○能美座長 ありがとうございます。どうぞ。

○小野専門委員 この試験は参考にするのですか。

○磯部評価第一課長 したらどうかと。

○小野専門委員 この試験と⑤の a、b、c の試験は、実はある意味でセットです。もともとは「a. Sharpe ら (1995) の試験」で非常に低い用量で F1 児に影響が出たことを再現できるかというのを c の NTP でやったのです。そうしたら再現どころか、同じくらいの用量で死亡が起きてしまった。2 回やったのだけれども、2 回とも起きてしまったというのがあって、その一方で今の試験があります。同じくらいの用量で何もないよと。

ばらばらのところでやっていますけれども、同じくらいの用量の低い試験は、実はセットになっています。なので、これを参考にしてしまうと、次の死んでしまったものが NOAEL になってしまうという変な言い方ですが、全部参考にするのか、全部をセットで評価するのかというやり方がいいのではないかと思います。

○前田上席評価調整官 この次のところで御議論をいただこうと思っていましたが、14 ページの 13 行目でございますが、先ほどの表 7 で死んでしまった試験ですが、これも参考資料とするということで、この 4 つを参考ということで案としては考えているということでございます。

○小野専門委員 私もそれでいいのではないかと思いますけれども、もしそうであれば、1 つずつ書かないで全部を 1 つの表にまとめて、参考としてこういう試験があると言って、ドーズがこれくらいで、これは何もないと。一番右側に Ashby とか書いてあって、そういう表を 1 枚つくって、そこに何か議論を書くかどうかは別ですけれども、参考だから書かなくていいと思いますが、そういう試験があるという形でいいのではないかと思います。

○能美座長 今、⑤のほうも含めてということだったので、ほかの先生方からも、④と⑤を含めて、今、小野先生のほうから全体をまとめて 1 つの大きな表のような形にして、参考データとしたらどうですかという御提案があったわけですが、何か御意見はいかがですか。どうぞ。

○中江専門委員 その扱いにするのは賛成ですけれども、13～14 ページを読んでいて、NTP-CERHR (2003) の試験がよろしくないのは用量が低いからでなくて、対照群の値がまずい

というのが問題なのです。それが唯一問題になるのは、むしろ 11～12 ページまでの Sharpe の試験で、こちらでは動物が死んでいないですし、むしろ影響があるかのように見える。だから、こちらのほうが問題です。

これを参考にするというなら、参考になぜできるのですかということと言わないといけないので、これも用量が低いけれども、出てしまったから参考にしますというのは全然科学的ではないから、これについてはどうして参考にするのかということと言わないと、理屈が成り立たないです。

○能美座長 それは Sharpe の試験ですね。

○中江専門委員 これについては例えばこの試験のコントロールデータがおかしいとか、あるいはどこかに瑕疵があるというのがない限り、データはデータなので、とらざるを得なくなってしまう。

唯一できるのは、④と⑤の b、c を含めて、c をさっき言ったような理由で外してしまえば、④と⑤の b で同じようなものを作って、同じように出ないからというのが一応ありますけれども、3 つやっって 1 つが出て、1 つが出ないから 2 対 1 でも勝ちですというわけにはいかないの、どちらにしても、それを理由にはできないから、これを参考にするというのなら、しつこいようですけれども、この Sharpe の試験がなぜ参考なのかという理屈立てが必要になります。

私がこれを読んでいる限りでは、それが見つからないので、どなたかそれがあるとおっしゃるのであればいいけれども、なければ、これをとらざるを得ないです。

○能美座長 これは 1 用量のためと出ていますけれども、その Sharpe の試験ですか。

○中江専門委員 NOAEL が 1 用量だから設定できないというのはいいのだけれども、その用量で毒性が出ているという事実は消せないです。NOAEL をとれないのは 1 用量だから、でいいんです。LOAEL も 1 用量だからとれないです。それはいいんですが、この用量で毒性が出ますよという事実は変わらないので、横並びにしたときに、これは 1 用量だから LOAEL も NOAEL もとれないけれども、ほかのものよりも圧倒的に低いので、そうすると恐らく、これを使わざるを得なくなります。それでいいですかという話になるわけです。

TDI を用いるときにすごくややこしいことに当然なるので。こういうのは「TDI にしたいから」というレトロスペクティブな考え方はよくないのですけれども、普通に考えて、もしこれが TDI の算定根拠になってしまうと、いろいろ諸方面がややこしくなるような気がします。

○磯部評価第一課長 そういう意味では、まさしく中江先生がおっしゃったように、こう

いう試験計画から考えて、このデータの堅牢性といましようか、信頼性も含めて、この毒性を毒性として、食品安全委員会としてはとらえるかどうかということはやらないといけません。その上で、それを毒性と見るのだったら、それは当然、健康影響評価の中でこれをどう使うかというのを総合的にまた考えるということになると思いますので、この毒性をどう見るかというのを特に御議論をいただければ、ありがたいと思います。

○能美座長 Sharpe、これについてはいかがですか。

○曾根専門委員 これも病理組織学的変化はなかったけれども、精子数は減少したと。普通は精子産生量が有意に低下していれば、病理的所見から出てくるはずですので、そういう矛盾もありますし、このデータだけでは、私としては毒性として判断できない。判断するには不十分であるという言い方になると思います。

○中江専門委員 これは原著があるのですか。今のはちょっと難しいですね。なぜかというと、ここの字面だけで見ると、精巣の絶対重量、相対重量はどちらも下がっていますから、たとえ組織学的な変化がなくても精巣に毒性があるという可能性がある。BBP の一般毒性のことから考えても、用量は違うけれども、精巣毒性はあってもおかしくない。むしろ用量が低いから組織学的な変化が出るほどではなかったというような考え方もできるので、組織学的な変化がないから、この精子産生量が落ちたのはおかしいという議論は成り立たないです。

○今井課長補佐 生殖・発生毒性のファイルの 267 ページです。

○小野専門委員 これは 270 ページに臓器重量の表がありますけれども、彼らは 2 回やっていて、2 回とも相対・絶対重量ともに低下、有意、これはとらざるを得ないと思います。今の話とはずれてしまいますけれども、先ほどの議論で、表の体重増加はとらない。

○三森委員 済みません、精子の産生量はどこに出ていますか。

○小野専門委員 272 ページの真ん中辺に黒い棒グラフがあります。これは一応、有意差。この試験はいろいろな物質を並べて比較するタイプの試験で、1 用量しかないのも、その理由です。

○中江専門委員 これはしょうがない。

○山添委員 有意差が出ているけれども、というものです。

○小野専門委員 あとはこれを毒性と言うかどうかということだと思います。有意差だったら必ず毒性ではないので、NOAEL を評価しているわけですから、adverse なのかどうかということですか。

あと1点気になるのが、私は今回は全部見切れていないのですけれども、ほかの何もなかった試験がありますね。Bayer と Ashby ですね。彼らの試験で同じパラメータをはかっているかどうか。要するにはかかっていなかったら、否定する根拠がなくなってしまうからという気がします。

○中江専門委員 ただ、それでも2対1ではだめなので、確かに変化は小さいけれども、さっきの話の繰り返しになります。精巣重量が明確に落ちていて、daily だから1日当たりの精子の産生数も明確に落ちていて、変換具合は確かにそれほどでもないけれども、逆に小さ過ぎもしないし、横並びの octylphenol とか見ても、あるいは DES を見ても、そんなに変わらないと。

先ほど言ったように、これは、用量が低いからこそ、その程度の変化だったのであって、組織変化も出なかったのだという考え方もできるので、そうすると、これを否定する根拠は今のところ一切ないです。

○能美座長 この12ページの Ashby らの試験というのは、Sharpe らの試験の再現性を検討したということですが、2対1ではだめというのは確かにそういう多数決ではないですが、再現性が認められていないではないかという議論は出るのではないですか。

○中江専門委員 それはそうですけれども、Sharpe 自身が、あるいはこの論文の共著者が入ったグループがやったのならともかく、別のグループがやったのかどうかは全部の著者を見ていないですけれども、そうでない人がやって出なかったよと言ったところで、明確な問題点、あるいは明確な問題点らしきものがない以上、それはあの人たちはできたけれども、「私たち」はできませんというだけです。

「私たち」が正しいというのを、その人たちは当然主張するでしょうが、第三者として見た場合には等価の評価しかできないので。2対1で判断できないと言うものの、3つの別のグループが、本当に同じようなのかどうかちゃんと見ていないけれども、同じような条件でやって、1回できて、2回できないというのは、ほかのこと、例えば用量が低いということも考えれば、確からしくないと言えるけれども、確かでないと言いようがない。その根拠は一切ないので、これはしょうがないですね。あとは TDI を調べるときに、どうしましょうという議論になるのではないですか。

○今井課長補佐 御参考までに、概要・体内動態のファイルの1,262ページです。上から

2 番目の Another replication と始まるパラグラフの下に、1)、2)、3)、4) とありますが、その 3 行上に Following an evaluation of the Sharpe et al, Ashby et al., and TNO studies, the Expert Panel recommended that the reproductive effects in F₁ males reported by Sharpe et al. not be used in assessing the reproductive toxicity of BBP. とありまして、The bases for the recommendation ということで、この 1) ~ 4) までの理由を挙げております。

○能美座長 いずれにせよ、この NTP の評価としては、この Sharpe たちの実験には幾つかの瑕疵があるのではないかと。欠陥とは言わないですけれども、再現性がとれないとか、ドーズが 1 つしかとっていないのではないかとか、オリジナルラボラトリーがもともとのデータ、Sharpe たちが自分たちでやったのだけれども、同じラボがもう一度再現しようと思っただけだけれども、できなかったということですね。3) で書いてあるのは。

○中江専門委員 これは弱いですね。なぜかという、lack of dose-response data とそこにも書いてあるけれども、single-dose だから dose-response があるわけないので先ほどの議論のように NOAEL、LOAEL はとらないけれども、この用量でこの人たちの結果がこうだったというのはもう事実ですから、それは言いようがない。

2) はそうかもしれないけれども、だから何、という話ですね。

3) は、そのデータがわかりません。どこにあるのかは知らない。Sharpe たちが replicate study をやったという証拠はあるのですか。

○今井課長補佐 多分この意味は Ashby と TNO が Sharpe の試験の再現をできなかったという意味だと思います。

○中江専門委員 それは 4) です。3) はどこにあるんですか。

○曾根専門委員 1 つは、文献集④の 19 ページ、これが Ashby です。

○中江専門委員 それはわかっています。概要の 1,262 ページのところ、NTP のパネルがこの Sharpe のものをとらないと言っている理由の 4 つのうち 1) は、はっきり言えば難しくせなのでどうしようもないです。

2) は、それはそうだけれども、だからなぜだめだということになるのかというのはよくわからない。

3) と 4) の 4) は、Ashby と TNO がやって、さっきの議論ですよ。2 対 1 だという話です。唯一あり得るのは、3 番がオリジナルグループで Sharpe のグループが replicate study をやったけれども、できなかったと書いてあるけれども、そのデータはあるのか

というのが私の質問です。

○三森委員 それと、その2番目の飲水投与の濃度分析をしていないということですね。これは大きな欠点だと思います。どのくらいのを投与しているかということを見ていないわけですから、微量な量を投与しているとは言っているけれども、それを確定していないわけです。BBP がどのくらいのものなのか、不純物が入っているなど、その辺の情報もしっかりしているのであれば、信じなければいけないと思いますが、そここのところが不備であれば、何を投与しているかわからないということです。その辺のことについては専門調査会としても、よく検討されておいたほうがよろしいと思います。

○能美座長 時間も大分押してきていますので、議論としては持ち越しになるかと思いません。今、中江先生のほうから御指摘があったように、Sharpe らの実験は非常に低用量で毒性が出ているのではないかと。それをどう扱っていくかというのは、もう一回、次のこの調査会で議論をしていきたいと思えます。特に今、中江先生が御指摘をされたように、Sharpe らのラボでもう一度、再現実験をやったけれども、それが再現できなかった。そういうことが記載されているわけですが、それがどの文献なり報告に基づいているのか。

それが実際にそうだとすれば、自分たちでもう一度やってみたいけれども、うまくいきませんでしたということになると、自分で自分を否定したような形になりますから、論文としての価値というのは、かなり信頼度というのは落ちてくるのではないかと思います。いずれにせよ、それをどういうふうに評価をしていくかというのは、この調査会としてはかなり重要な問題だと思えますので、機会を改めて、この次の調査会の冒頭で議論をさせていただければと思います。

○磯部評価第一課長 中江先生に、例えば、確かに幾つかの試験でどう見るかというときに、評価書の12ページで、先ほどのSharpeの試験は各群5匹でやったと。Ashbyの試験は、より大きな群サイズで再現性を検討して、19匹でやったと。19匹で毒性所見はなしということになっていますが、群サイズを上げて再現を見た場合に、それで出なかったといったら、それは否定し得るのではないかという気もするのですが、そういうロジックはあるような気もするのですが、先生としてはどうお考えかをお聞きしたいです。

○中江専門委員 これは本来統計の専門家でないといけないと思うけれども、逆は言えます。スモールサイズでネガティブであったのが、ラージサイズでポジティブであれば、それはポジティブだと。だけど、スモールサイズでポジティブであって、別の人からラージサイズでネガティブであったというのは、この結果はネガティブで、こちらの結果がポジティブだというだけの話で、こちらは統計学的にポジティブですから、それを打ち消すことはそれだけで多分できないと思います。私は統計の専門家ではないので、統計の専門家

的にどうなのかというのはまた別でしょうけれども。

○能美座長 評価といたしますか、重みといたしますか、最終的には食品健康影響評価という形で考えていくわけですが、そういう中でその値に基づいて、その基準値を設定していくのか。それとも、また別なものをもっていくのか。それは全体的な議論の中であるところです。この試験データを調査会の資料に載せるべきか。載せたとしても、それをどう評価していくかというのは、それは段階を置いて考えていくべきことではないかと思えます。先生、どうぞ。

○三森委員 それと、Sharpe らの実験で平均 1 日精子産生量を出しているのですが、この算定の仕方が acceptable な内容なのかどうかは、やはり見ておかなければいけないと思います。それと同じことを Ashby らがやっているのかどうか。精子数は一応はかっているということですが、どういう形で精子数を測定しているのか。それは現在の毒性試験から見、精子数の産生量を検査する方法として十分確定されているものかどうかというところをよく見ておいたほうがよいと思います。

○能美座長 幾つか見るべきポイントが指摘されたかと思えます。

○山添委員 この Sharpe のスタディーはいろいろな化合物をやっていますね。その化合物の出ているデータは、最近ほかの化合物ではそれなりに妥当性があるかどうかというのが比較のデータにあると思うので、専門の先生方から見ていただいて、ほかのデータがそれなりのところが出ていて、このものも出ていけば、それなりの重みづけになると思うので、そこら辺も少し見ていただければと思います。

○能美座長 御専門の先生に宿題がたくさん出てしまったようなところがあるのですが、事務局のほうでも、この問題は非常に重要だと思いますので、改めて文献に当たって、どのような形でまとめていくかを提案していただいて、専門の先生のほうに投げかけていただければと思います。

○山添委員 きょうたまたま見つけてしまったので、ごめんなさい。NTP にもう一つのスタディーが実はあって、カロリーリストラクションで 80%カロリーでやっていて、発がん性は下がっているのですけれども、長期の試験のデータがあるので、済みませんが、担当の先生はもう一度、少しそれも見ていただければと思います。

○三森委員 カロリー制限をかけると、すい臓の腫瘍も誘発されてこないそうです。ですから、なぜ発生してこないのか、肝臓のことも、その辺でもう少し考察できるのではない

かと思えます。今回の資料には載っていないようですので、事務局で用意していただきたいと思えます。1997年のbだそうです。

○曾根専門委員 さっき皆さんが一度は議論したのですけれども、簡単にスルーしてしまわれたので、少し引っかかかっていまして、③の試験です。一般毒性では摂餌量がふえれば、体重増加する。そういうのは毒性ととらないということだったのですけれども、今のお話からしましても、摂餌量の影響とBBPが摂餌量に対して影響があるならば、③のPiersmaらの1995年のTable1のデータをもう一度議論すべきではないかと思えます。

○能美座長 資料5ですと、9ページの表3ということですか。

○小野専門委員 さっき言ったように一般論として、摂餌量の増加、体重増加は別に悪い作用ではないととります。もしもこの物質で、この試験で、これはとるべきだというのであれば、こうこうこういう理由だからという何かscientificな理由があれば、それはとっていいと思えます。それが悪い作用なら、adverseな作用に基づくのだという話であれば、それを書いた上でとるという形はありだと思えますが、それなしでとるのは普通はやらないと思えます。

○能美座長 よろしいですか。曾根先生、もしあれでしたら、この次の調査会の折に改めて、あるいは事務局のほうに先生の御質問を投げさせていただいて、ディスカッションをしていただければと思えます。

それでは、議題「(2) その他」について、事務局のほうから何かあれば。

○今井課長補佐 フタル酸ジブチルの評価結果について御報告いたします。フタル酸ジブチルにつきましては、本専門調査会でとりまとめていただいた報告書(案)を6月10日に開催されました第517回食品安全委員会に御報告し、審議結果が了承されましたので、同日付で厚生労働省に通知をいたしました。

今回は日程調整させていただいた上で、開催案内をお送りさせていただきます。

○能美座長 ありがとうございます。

以上で、第29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。御苦勞さまでございました。