

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第30回会合議事録

1. 日時 平成26年7月25日（金） 9:00～12:06
2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）
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、那須専門委員、松永専門委員、
六鹿専門委員、横井専門委員、吉永専門委員
 - (食品安全委員会)
佐藤委員、三森委員
 - (事務局)
東條事務局次長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、
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・容器包装専門調査会専門委員名簿
 - 資料1 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ベンジルブチル（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 実験動物系における影響（遺伝毒性、その他の知見）
 - 資料7 ヒトに対する暴露量の推定
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30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。

中江専門委員及び井口専門参考人は、御都合のより、御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からは、佐藤委員、三森委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いたします。

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、どうぞよろしくお願いたします。

○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。

評価第一課長の磯部が異動いたしまして、7月11日付で、関野が着任しております。

○関野評価第一課長 おはようございます。関野と申します。よろしくお願いたします。

○今井課長補佐 また、評価調整官の前田が異動いたしまして、7月15日付で、高崎が着任しております。

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 (BBP)に係る食品健康影響評価について」と「(2)その他」となっております。

議事に入ります前に、事務局から配付資料の確認をお願いします。

○今井課長補佐 配付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7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「実験動物系における影響(遺伝毒性、その他の知見)」。

資料7「ヒトに対する暴露量の推定」。

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。よろしいですか。

(「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(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」に入ります。

前回の会合では、評価対象物質の概要、実験動物等における影響のうち、亜急性毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験、神経系への影響、免疫系への影響、内分泌系及び生殖・発生への影響を中心に御議論いただきました。

最初に資料1から資料4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 まず資料1から説明させていただきます。資料1に関しては、大きな修正はありません。前回修正した部分を反映したことで、24ページの略号、26ページの参照文献に追加をしております。

以上になります。

次に資料2になりますが、これについては、前回修正した部分を反映しております。

そのほかといたしまして、8ページ18行目になりますが「b フタル酸エステル類のPPAR α を介した肝臓中酵素発現量の比較試験」を追加しております。これについては、那須先生から御提供いただいております。

内容に関しては19行目からですが、Nakagawaら(2008)は、マウスの雄を用いまして、5mmol/kgのフタル酸エステル類、DEP、DBP、BBP、DCP、DEHPまたはアジピン酸ジ(2-エチルヘキシル)を14日間強制経口投与して、23行目でございますが、PPAR α が誘導する肝臓の酵素(ペルオキシゾームチオラーゼ(PT))、PH、VLCAD、TP α 、TP β の発現量を測定しております。その結果に関しては、表5に示しているところです。

9ページの4行目です。肝臓のPPAR α 関連酵素発現量を比較しますと、記載のとおりになっております。

6行目ですが、BBP投与群の肝臓では、表の左から5番目になりますが、PT、右2つの

TP α 及びTP β が誘導されたという結果になっております。

続きまして、もう一点の変更点ですが、11 ページから亜急性毒性のまとめがございますが、12 ページの5 行目、げっ歯類において、BBP の代謝物の1 つである、ベンジルアルコールに麻酔作用や体重増加抑制があることが報告されていることから、BBP の毒性評価においては、その影響にも留意する必要があるという記述を追加しております。

資料2 については、以上になります。

資料3 の慢性毒性及び発がん性試験と、資料5 の内分泌系及び生殖・発生への影響について共通する点として、本専門調査会において、毒性と判断した所見について表に記載し、本文中から削除しております。

次に、原著において有意差があるが、本専門調査会において、毒性としないと判断した所見については、その理由を本文中に記載しております。

3 点目として、原著において有意差はないが、本専門調査会において、毒性と判断した所見について、その理由を記載しております。

資料3 の5 ページをごらんください。7 行目、8 行目ですが、参考として記載させていただいておりますが、④食餌制限試験は山添先生から情報提供いただいたものですが、この試験を追記しております。

内容に関しては、6 ページ1 行目から、NTP (1997b) は、ラット、マウスにおいて食餌制限及びこれに伴う体重減少は寿命を延長し、腫瘍発生頻度を減少させることが知られているということで、4 行目ですが、給餌を制限した条件で、2 年間または生涯にわたって混餌投与した試験を報告しております。

この試験では、F344/N ラットを用いまして、BBP を雄に関しては12,000ppm、雌に関しては24,000ppmを混餌投与しまして、①として、2 年間自由に摂餌させた条件下での投与群と対照群との比較、②として、2 年間自由に摂餌させた投与群と給餌制限によって体重を一致させた対照群との比較、③として、2 年間の給餌制限を行った条件下の投与群と対照群との比較、④として、生涯、雄に関しては30 カ月、雌に関しては32 カ月にわたって給餌制限を行った条件下での投与群と対照群との比較が行われております。③と④に関しては、自由摂餌対照群と比べて給餌制限対照群の体重が15%減少する量の餌が与えられております。

この結果については、最後のページになりますが、表9 に示してあります。表9 をごらんいただきながら説明させていただきますと、自由摂餌させたBBP 投与群の雄についてですが、①②の投与群は同一であります。これについては、膵臓腺房細胞腺腫の発生頻度が①の自由摂餌対照群及び②の体重一致対照群と比べて増加しております。

NTP では、膵臓腺房細胞腺腫の増加は、膵臓腺房細胞過形成の増加を伴っていることから、これらの病変がBBP 投与に関連したものであることが示唆されるとしております。

③の試験に関しては、2 年間の給餌制限試験で、膵臓の腫瘍性病変の発生頻度は増加していません。

④の30カ月給餌制限試験では、BBPの投与群の3例の雄に腺房細胞腺腫が観察されております。

NTPは、給餌制限により④のBBPによる影響が完全に発現することを妨げた可能性があると考えしております。

次に雌に関してですが、④の雌で、膀胱の移行上皮乳頭腫または癌腫の発生頻度が、対照群と比べて増加しております。

NTPは、膀胱移行上皮腫瘍の発生頻度の増加は、膀胱移行上皮過形成の発生頻度の増加を伴っておりますので、膀胱移行上皮における腫瘍及び過形成の発生頻度の増加の一貫性は、これらの病変がBBP投与に関連したものであるとしております。

これに関して、本専門調査会としては、著者らの考察を是認いたしまして、BBPは2年間自由摂餌試験における投与群の雄ラットに腭臓腺房細胞腺腫を誘発し、生涯給餌制限試験における投与群の雌ラットに膀胱移行上皮乳頭腫またはがん腫を誘発したと判断した。そういう記載をさせていただいております。ページは申し上げませんでした。7ページの8行目からなります。また、この試験に関しては、1用量のためにNOEL、LOELは設定できないとしております。

もう一つ変更点がございまして。10ページ、慢性毒性及び発がん性試験のまとめがございまして、こちらに肝臓に対する発がん性について追記しております。

14行目、DEHPは肝臓に対する発がん性があることが知られておりますが、BBPに関しては、肝臓に対する発がん性は見られていないという記載を追加しております。

資料3に関しては、以上になります。

資料4に関しては、用語の整理を行った程度です。

例えば9行目のSDラットなど、用語の整理をしております。内容に変更はございません。

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。

資料1から資料4まで、前回の調査会で御議論いただいて、修正すべき点について、事務局で修正を行いましたという紹介があったわけですが、このことについて、御意見等がございますでしょうか。

資料2ですと、那須先生から提供いただきましたNakagawaら文献が8ページに挿入されておりますが、先生、何かございますでしょうか。

○那須専門委員 別にありませんけれども、たまたま構造と活性、アゴニストの強さの影響を見た実験が論文に載せてありましたので、これを見れば、非投与のところを1としておりますので、そこから検定結果もありますし、それから、7行目から8行目にかけて書いてありますように、分子量が大きくなって、疎水性が高くなればなるほど、アゴニストの

作用は、一応この中では強くなるという結果が得られておりますので、PPAR α へのアゴニスト作用の比較にするとときに、参考になるのではないかと思ひまして、挙げさせていただきました。DEHP がこの中では一番強いと思ひます。

もう一つは、アジピン酸の DEHA も結構強いということがわかっております。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

これは後のほうで、肝腫瘍が BBP はできませんという文言があるわけですが、PPAR α に対するアゴニスト作用というのはあるということですね。

○那須専門委員 そうです。ただ、DEHP よりは弱いと思ひます。

○能美座長 ほかに何か御意見はございますか。よろしいですか。

資料 3 ですと、5 ページ、山添先生から提供いただいた、食餌制限の話が出ておるわけです。

資料 3 の 8 ページ、表 9 があって、雄と雌に餌を自由に食べさせた条件と食餌制限をかけた条件で、BBP を投与してどうなるかということ、雄のほうでは、食餌制限をかけると、膵臓の腺房細胞腺腫が減少するわけですが、普通に食べている場合ですと、それが上昇してくる。雌の場合ですと、膀胱の腫瘍というのは、食餌制限をかけたほうで、むしろ出てくるという理解でよろしいわけですね。

小野先生、そういう理解でよろしいわけですか。

○小野専門委員 この結果はそうですね。どうしてそうなのかということについては、説明できないですけれどもね。

○能美座長 ただし、これは 1 用量でやっているの、NOAEL 等をとるにはふさわしくないということもあって、参考資料とされていると思ひます。

何か御意見等ございますか。よろしいですか。

資料 4 は、用語の説明ということで、英語と日本語との対照ということだと思います。

それでは、追加の修正はないということで、次へ進みたいと思ひます。

次は、資料 5、内分泌系及び生殖・発生への影響について、①～④まで、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 資料 5 について、御説明させていただきます。

資料 5 に関しましては、下線が 2 種類、一重下線と二重下線が出てまいりますが、一重下線に関しては、御審議いただいた後に削除することとしている部分でございます。なお、

二重下線については、事務局で加筆修正した部分でございます。

変更点ですが、1 ページ目の 17 行目に「①10 週間改良型交配試験（ラット、混餌）」が
ございます。

この試験の中で、3 ページになりますが、14 行目、本専門調査会としては、200mg/kg
体重/日投与群で見られた精子数の減少について、16 行目、毒性所見とするか判断不能と
する記載をいたしまして、18 行目に本専門調査会の判断を記載しております。LOAEL を
2,200、20 行目、NOAEL を設定することは適切ではないとの判断を記載しております。

5 ページ、10 行目から「②一世代生殖毒性試験（ラット、混餌）」が
ございます。

これにつきましては、6 ページの 15 行目に本専門調査会の判断を記載して
ございますが、この判断について、修正いたしまして、NOAEL 及び LOAEL は、
範囲の記載ではなく、加重平均で記載しております。加重平均の方法
に関しましては、脚注をつけまして、記載
しております。

7 ページからの③の試験になりますが、修正した点は 8 ページ、10 行目、
前回御審議いただいたところですが、本専門調査会としては、体重増加量の
増加及び摂餌量の増加について、毒性所見としないと判断した、これを
追加
しております。

9 ページの④、Bayer（1998）の試験に関してでございますが、これ
については、11 ページに
あります Sharpe ら（1995）の試験の再現性を見るために実施された
試験であると
考えられるため、Sharpe らの試験の後に移動
いたしました。

11 ページ目、⑤だったものを④と修正
しております。

1 つ目、6 行目、Sharpe ら（1995）の試験
に関してですが、毒性所見については、表 4
に示した
とおりであります。

この試験においては、15 行目、BBP 投与群の雄の
児動物で精巣の絶対及び相対重量の減少
が見られたことと、18 行目、1 日平均精子
産生量が有意に減少
しています。

これに関連
いたしまして、20 行目から文献を追加
しております。Sharpe ら（1998）で
ございますが、Sharpe ら（1995）の
試験の終了後に対照群の動物において、
精巣の絶対重量が一時的に減少した
ことや、オクチルフェノール及び陽性
対照として用いられた DES の投与
試験で、精巣の絶対及び相対重量に
対する影響を再現できなかった
ことを報告
しております。

24 行目
ですが、Sharpe ら（1995）の試験
結果について、動物数などの科学的
基準を満
たしており、有効と考
えているが、生物学的要因が精巣
重量に、少なくとも DES と同
程度の発生影響を与える
可能性があると、この論文で考
察
しております。それについて追加
しております。

27 行目
になりますが、本専門調査会の判断
としては、28 行目、精巣の絶対
及び相対重量の減少及び平均 1 日
精子産生量の減少について、試験
終了後に対照群の精巣重量が
変動したと報告されている
ことから、毒性所見とするか
判断不能であり、本試験の
LOAEL 及び NOAEL を設定
することは適切ではないと判断
したと記載
しております。

12 ページ、25 行目ですが、表 4 の記載に関して、中江専門委員から事前にコメントをいただいております。読み上げますと、表 4 について、毒性所見とするかどうか判断不能であるなら、表として記載せず、本文での記載に止めるのがルールではないかという御意見です。現在の表に関しては、精巣の重量低下等の所見を記載した上で、脚注をつけ、毒性所見とするか判断不能としているところであります。

次の試験ですが、30 行目からの「b. Ashby ら (1997) の試験」については、文言の整理をしております。内容について変更はありません。

13 ページ、12 行目から、前回までは「c. NTP-CERHE (2003) の評価」としてありましたが、表題を変えまして「c. TNO NaFRI (1998) の試験」としてしております。

14 ページ、12 行目になりますが、この試験に対する NTP の考察を追加しております。結論といたしましては、14 行目、信頼性は非常に低いとなっております。

15 ページの 15 行目ですが、事務局から案を記載させていただいております。本専門調査会としては、0.385 投与群で見られた児動物の死亡率の増加について、毒性所見とするか判断不能。したがって、本試験の LOAEL、NOAEL を設定することは適切ではないと記載しております。

次の試験は、同じ 15 ページの 20 行目ですが、これについては、9 ページから移動した Bayer AG (1998) の試験となっております。

これにつきましては、34 行目ですが、NTP の NOAEL 及び LOAEL を追加しております。

この試験に関しましては、16 ページの 20 行目に事務局案として、本専門調査会としては、毒性所見が認められる用量で行われていないことから、本試験の NOAEL を設定することはできないと判断したと記載させていただいております。

この案についてですが、本日、御欠席である中江先生に事前にお伺いしましたところ、最高用量で毒性所見が認められていないが、ほかの試験に比べて、最高用量が低過ぎるため、本試験の NOAEL は設定すべきではないというコメントをいただいております。これについては、評価書案には記載しておりません。

17 ページでございますが、3 行目、新しく e という項目をつくりました。a～d の 4 つの試験の評価を追加しております。

4 行目からですが、これについては、EU による評価になります。EU RAR (2007) は、Sharpe ら (1995)、Ashby ら (1997)、TNO NaFRI (1998) 及び Bayer AG (1998) の試験、ここは「(上記④及び⑤の発生毒性試験)」となっておりますが「(上記④a～d の発生毒性試験)」の間違いです。全体として、妊娠及び授乳期間に非常に低濃度の BBP に暴露されたラットにおいて、児動物の生殖器系に障害は観察されないことを示している、そういう記載がございましたので、追加しております。

11 行目から事務局の案を記載させていただいております。本専門調査会といたしましては、報告されました雌ラットに BBP を低用量投与した一連の試験の結果から、Sharpe ら (1995) の試験において認められた精巣重量の減少、精子産生量の減少並びに TNO の試験

において認められた生後1～4日の死亡率の増加を、BBPの児動物への影響と判断するのは困難としております。したがって、4つの試験結果をTDIの設定根拠として用いることは適切ではないと判断したと記載しております。

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。

資料5につきましては、前回の議論を通じて、幾つか修正点があるわけですが、全体を通じて、専門委員の先生方から議論すべき点等はございますでしょうか。いかがですか。

1つ大きな点としては、Sharpeらの実験があります。11ページに1995年にSharpeらの実験が報告されて、雌のラットにBBPを投与して、その後、生まれてきた子供の精子産生量の減少が見られたという報告があったわけです。それについて、幾つかの追試が行われて、1つは同じSharpeらが1998年、3年後に論文を出しているわけですが、1995年の結果は有効であるとは言っているんですけども、必ずしも追試できるものではなかったということだと思います。

11ページの23行目、24行目です。事務局で二重下線を引かれているところですが「Sharpeら(1998)は、Sharpeら(1995)の試験結果について、動物数などの科学的基準を満たしており、有効と考えているが、生物学的要因が精巣重量に、少なくともDESと同程度の発生影響を与える可能性がある」と考察している。なかなか難しい、すっきりわからない文章です。

この場合、DESというのは、ジエチルスチルベストロールで、陽性対照物質だけでも、そちらのほうが、1998年の実験ではうまく動かなかったということだと思います。それと同様に、生物学的要因というのは、何を示しているのかよくわかりませんが、1995年の場合もそういうものが影響しているのではないかということです。

1995年の実験結果は、11ページから12ページにわたったところで、表4になって記載されていて、精巣の絶対及び相対重量が下がっているとか、平均1日精子産生量が下がっていますということが出ています。

12ページの下の方に、括弧して、中江専門委員コメントがありますけれども、この表というのは、毒性所見とするかどうか判断不能なら、表として記載しないで、本文での記載にとどめるのがルールではないでしょうかという意見が出されています。これはどういう形で記載するかということで、この点も議論していただければと思います。

それから、内容に関してですが、1995年のSharpeらの実験をAshbyら(1997)が追試しておるのですが、こちらについては、毒性所見が見られませんでしたということで、1995年のSharpeらの実験をうまく追試できなかったということだと思います。それが13ページの表5に記載されています。

その下、TNO NaFRI(1998)の試験は、基本的にSharpeらの1995年の実験の再現性を求

めているわけですが、結論としては、再現性を確認できなかったということだと思います。その結果は、表 6 に記載されていると思います。

15 ページには、Bayer AG (1998) の試験があつて、こちらも基本的には Sharpe らの実験を追試するような形ですが、その結果は、16 ページの表 7 にございます。こちらでは、結果を再現できませんでしたということだと思います。この場合に使っている用量というのは、かなり低い用量で行われているので、こうした値から、一番高い用量でも毒性所見というのは認められていない。場合によっては、それを NOAEL としてとる場合もあるわけですが、今回の試験では、非常に用量が低いので、NOAEL として設定することは適切ではないというのが、事務局としての意見です。

これを総括して、17 ページに「e. a～d の 4 つの試験の評価」という形で、事務局が案を提案しております。17 ページに括弧でくくっておりますけれども、事務局より（案）として書いてありまして、Sharpe ら (1995)、Ashby ら (1997)、TNO NaFRI (1998)、Bayer AG (1998) により報告された雌ラットに BBP を低用量投与した一連の試験の結果から、Sharpe ら (1995) の試験において認められた精巣重量の減少、精子産生量の減少及び TNO の試験において認められた生後 1～4 日の死亡率の増加を、BBP の児動物への影響と判断するのは困難と考えた。これは調査会の意見として考えたということです。したがって、上記の 4 つの試験結果を TDI の設定根拠として用いることは適切でないという判断になったわけですね。調査会の考えというのが一番最後に出ておりますので、こうした考えでいいかどうか、ここについて、少し議論させていただきたいということです。

生殖毒性ということで、田中先生、御意見ございますか。

○田中専門委員 最終的な結論は、私も事務局の案で結構だと思います。実際 4 つの試験に関しては、投与している量が多もともと低いということがあって、その中で、影響があるものとなないものがあるって、影響があるとしたものは再現性がとれないということや、あるいは実験そのものの信頼性が低いのではないかとということがあるので、ポジティブといたしますか、陽性と出た反応に関しては信頼できない。全体を通していえば、低用量の中では、特に生殖発生毒性として捉えられるような変化は出ていないという結論で、それで問題ないと思います。

○能美座長 那須先生、どうぞ。

○那須専門委員 ずっと気になっていたのですけれども、11 ページの 20 行目からのことです。「Sharpe ら (1998) は、上記試験終了後、対照群の動物において精巣の絶対重量が一時的に減少したこと及び、オクチルフェノール及び陽性対照として用いられたジエチルスチルベストロール (DES) の投与試験で精巣の絶対及び相対重量に対する影響を再現できなかったことを報告している」とあります。ここの文章と次の帰結がわからなかったの

すけれども、陽性対照物質として用いたものは、きちんと重量が減ったけれども、BBP に対しては再現性がなかったということなのではないでしょうか。そういうふうには解釈すれば、その後の「生物学的要因が精巣重量に、少なくとも DES と同程度の発生影響を与える可能性がある」というのはわかるのですけれども、上の文章を読むと、陽性対照物質も影響が見られなかったと読めてしまうのです。コメントとして、この意味はよくわかりませんという質問を出したと思いました。

○能美座長 事務局、いかがですか。ここの文章は、正直、私も難しい文章だと思ったんですが、もう少しすみ砕いて解説していただけるといいと思います。

○今井課長補佐 Sharpe ら（1998）の報告の内容は、12 ページの 3 行目から 23 行目までにまとめてございます。

1 点目ですけれども、対照群の精巣の絶対重量が、1995 年の試験終了後に減少し始めた。具体的な数値が示されております。

その後、対照群の精巣重量が回復した。

3 点目ですけれども、精巣重量が低かった期間にオクチルフェノールの試験をしたところ、14 行目ですが、精巣重量が 7% 増加した。15 行目ですけれども、1995 年の試験では、オクチルフェノール投与群は減少したということで、対照群の精巣重量が低かった期間にオクチルフェノールについて、再現性が得られていないということです。

18 行目ですけれども、陽性対照として使った DES では、対照群の精巣重量が回復した後に行われた試験で、19 行目ですが、精巣の絶対重量は有意に減少したけれども、相対重量は有意差がなかったという報告です。DES 投与群については、1995 年の報告ですと、22 行目から 23 行目ですけれども、絶対重量と相対重量がともに減少していたということで、陽性対照についても再現性が得られなかったという報告内容になっております。

著者らの考察については、1995 年の表 4 の試験結果について、著者の考察を書くべきだという御意見をいただいておりますので、11 ページの 24 行目から、1995 年の試験結果についての著者らの考察を記載しております。

それによると、1995 年の試験の結果は有効だと考えているけれども、生物学的要因というのは、原著の記載では、biological factors と書かれています。それについては、著者らもわかっていないし、コントロールもしていないということが書かれていますが、それが影響したのではないかとといった考察になっています。

○能美座長 なかなか複雑な文章だと思うのですけれども、私が理解したところでは、1995 年に実験が終わった後から、対照群の精巣重量が落ちてきた。何も処理をしていないコントロール群の値が下がって来てしまったということなんです。そういう状態で 1998 年の報告にある実験を行ってみると、陽性対照なりに期待したような反応がうまく見られなかつ

たということだと思います。ですから、1995年の実験をやった段階では、対照群の精巣重量が落ちているということではなかったと思います。1998年の報告にある実験で陽性対照が期待したよりも動かなかったということと、1995年の実験結果をそこから解釈する、どういうふうに関連するのかというのは、私も理解し難いところです。

ほかの先生方で、もう少しすっきりした解釈があれば、していただければと思います。
小野先生、いかがですか。

○小野専門委員 私も正確には覚えていないですけども、Sharpeらは自前のコロニーを使って実験をしていて、これは対照群と書いてあるのですが、要するに彼らの使っていたコロニーの何も処理をしていない動物の精巣重量が、ヒストリカルコントロールに比べて下がってきた時期があるらしいのです。そもそもSharpeらがこの結果を出した後に、オクチルフェノールについては、彼ら自身で再現実験をしているのです。それで再現がとれなかった。

この後のAshbyらは、BBPについて再現実験をしていて、何も毒性が出ていないんですけども、Ashbyらの試験に関しては、AshbyらがSharpeらと連絡をとって、試験のプロトコールから、全てSharpeらの合意をとった上で実験をしているのです。そのデザインで結局影響が出なかった。

そのことに対して、AshbyらはSharpeらの結果は再現できないという論文を書いたんですけども、それに対するSharpeらのコメントは、ここに書いてあるとおりです。オクチルフェノールに関しては、自分らで再現できなかった。BBPに関しては、別のラボだけでも、自分が意見を出した試験デザインで再現できなかった。

そのことを受けて、Sharpeらの考察としては、自分たちが使っている動物の精巣重量が下がってきて、それが再現できなかったことに影響があるかもしれない。それから、ここを有効と考えているかというのは、最初に出した試験結果は、試験結果としてはそういう減少が見られたので、別にうそを書いているわけではないし、試験結果としてうそを出したわけではない。確かにそういう結果だった。自分らがいじくり回してうそをついているわけではない。だから、論文自体は取り下げないという話です。

さらにその上の考察として、再現できなかったことに関しては、何らかの生物学的要因が影響した可能性もなくはない。だから、玉虫色ではないですけども、たしかアンコントロールと書いてありましたが、要するにコントロールし得ない影響が出た可能性はなくはないけれども、自分らが報告した結果自体はうそではないということが、1998年のコメンタリーでEHPか何かにコメントを書いているという感じです。

○能美座長 文章として読んだときに、もう少しわかりやすい文章にされてはどうかと思います。今、小野先生のお話を伺って、随分わかったように思うわけですけども、こちら辺は、もう一度、小野先生とも相談されて、読んだときにわかるような形の文章にして

はどうかと思いますけれども、事務局の考えとして、どうですか。

○今井課長補佐 今、原著を用意しましたので、お配りさせていただきます。

また、会議終了後でも御意見をいただければと思います。

○能美座長 「少なくとも DES と同程度の発生影響を与える可能性が」というのが、かえってわかりにくくしているのではないかと思います。今回の調査会での話を評価書としてまとめるのであれば、11 ページの 24～25 行目について、Sharpe らが自分たちの過去の実験を振り返って、基準を満たして、有効と考えているけれども、生物学的要因と彼らが言っている、ほかの何らかの要因によって、結果が大きく影響を受けた可能性があるかと考察しているとか、そういう言い方のほうがわかりやすいのではないかと思います。

いかがですか。

確かに小野先生が言われたように、試験そのものとしては、その中では成立しているけれども、全体の対照値が動きつつあったということもあって、彼ら自身もよく理解できない理由で、全体が影響を受けたのではないかと。

三森先生、どうぞ。

○三森委員 小野先生にお伺いします。Sharpe らの実験で、陽性対照に用いた DES で精巣重量が落ちなかったということですが、病理組織学的にはチェックしていないのでしょうか。

○小野専門委員 再現実験のデータは、詳しくはパブリッシュされていないのではないかと思います。今、配られたコメントリーに、こういうことがあったということが、書いてある程度だと思います。

○三森委員 DES ですから、強いエストロゲン作用を持っていますので、高用量暴露されれば、精巣障害性は一目瞭然だと思います。

○小野専門委員 そのはずです。再現できなかったのは、そんなに高用量ではない暴露だと思います。

○三森委員 精巣重量も動いていないということですが、本来であれば、陽性対照に用いているわけですので、それなりの用量で投与すべきであったということですね。

○小野専門委員 そういうことです。

○三森委員 しかし、Sharpe らは、これをしていなかったという、1つの欠陥があるということだと思います。

○小野専門委員 そのとおりです。

○三森委員 そうすると、11 ページの 25 行目の生物学的要因は、何なのかはほとんどわからない。読んでみても、何だろうということで、評価書が表に出た場合には、これを読んでどういうことを言っているのかと、疑問に思う方がいらっしゃるのではないかと思います。ここは、もう少し詳しく書けるのであれば、書いたほうがよいと思います。

○小野専門委員 事務局の文章は、今、配られた Sharpe らのものをそのまま訳しているので、わけがわからないですけれども、ただ、生物学的要因が何なのかは、こちらにも書いていないですし、我々も考察しようがないんです。文章としては考えたほうがよいと思いますけれども、具体的には書けないと思います。

どこに書いてあるかというのと、今、事務局が配った紙の裏側、A221 と書いてあるページの左の一番上辺りからです。「However, we now consider that biological factors, of which we are unaware and for which we have not controlled, have potential to exert developmental effects on testis weight」と書いてあります。その辺を事務局で訳したのが、この結果です。

Sharpe らが有効と考えていると事務局は書いているのですけれども、有効というのは、前の A220 のページの部分だと思います。右の下から 5 行目ぐらいに「We remain confident in the validity of our original published observations」とあります。要するにもともと我々が報告した結果に関しては、正確なものだ。結果としては出ていた、測定結果はその値だったんだという言い方です。それが化合物の影響だったかどうかは、彼らはこの文章では何も言っていないということです。

○能美座長 文章については、事務局ともあわせて検討していきたいと思います。

あと、表 4 を表として記載する必要はないというのが、中江先生からのコメントですけれども、この点については、いかがでしょうか。

どうぞ。

○三森委員 ほかの専門調査会でも、毒性とみなしたものは、このような形で作表して、変化が認められたということで、毒性とみなすとしているのですが、ここに書いてしまうと、当専門調査会では、これを毒性とみなしている。下に脚注をつけて、毒性所見とするか判断不能と書いてあっても、作表してしまうと、そうはとられないと思います。この文章と同じことが、11 ページの 15 行目から 18 行目に記載されていて、最終的に 30 行目、

31 行目では判断不能となっているわけですから、この文章を読めばわかると思います。

そうすると、評価書の 4 ページでも、表 1 のところで、200mg/kg 群の精巣上体の精子数が減少したということですが、これも脚注には 6) として、毒性所見とするか判断不能となっていて、ここにも響いてくるわけです。

ですから、専門調査会として、これは毒性とみなさない、あるいは判断不能であれば、表の中からは除外しておくほうが、クリアになると思います。

○能美座長 そういう考えでよろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○能美座長 それでは、そういう考え方で、事務局は修正をお願いいたします。

○今井課長補佐 先ほど三森先生がおっしゃった、4 ページの 200 mg の精巣上体の精子数の低下のところは、空欄にするということによろしいですか。

○三森委員 結局、毒性として評価できないわけです。これは前回の議論でも、そのような結論であったと思います。2, 200mg/kg 体重には明らかな毒性変化が生じていますから、そこは書いておいてもよいと思いますが、そこから下について、判断ができないということであれば、200 から下は一切書く必要はないと思います。

20 で異常がないということは、調査会として、コンセンサスが得られているのですか。

○今井課長補佐 はい。

○三森委員 そうすると、200 が浮いてしまいますね。

最終的には 3 ページの 18 行目から、本専門調査会としては 200mg/kg 体重で見られた精子数の減少は、判断不能と書いてあるわけです。ここを見ればわかるので、毒性プロファイルを見るということであれば、2, 200mg/kg 体重では明らかな精巣障害性が起こるとい、この表だけでもよいと思います。結局これから NOAEL は設定できないのではないのでしょうか。ですから、200 は何も書かなくて、20 に毒性所見なしと書かなくてもよいと思います。結局 NOAEL は求まらないわけですからね。

○今井課長補佐 承知しました。

○能美座長 それでは、先ほどの 12 ページの表 4 は、表としては削除するというので、まとめたいと思います。

あと、16 ページの一番下のところに、本専門調査会としてはということで、NOAEL を設定することはできないと判断したとあります。これは表 7 です。同じ 16 ページの上にある実験は非常に低用量です。Bayer の実験ですけれども、これも Sharpe らの実験を追試するということで、低用量で設定しているのですが、毒性所見が見られなかったので、NOAEL を設定することはできないと判断したということですのでけれども、これはいかがでしょうか。曾根専門委員、どうぞ。

○曾根専門委員 その前に、今の議論をもう一度確認したいんですけども、専門調査会では、毒性所見なしというところは、全て表にはしないということですか。毒性所見なしと判断したものは、全て表にはしないということですか。表はつくらないということですか。

○三森委員 毒性所見がないということではなくて、毒性と判断できなかった場合には、表からは除外して、本文中に記載するということです。

○曾根専門委員 そうすると、6 ページの表 2、8 ページの表 3 の毒性所見なしと書かれているのは、このままの表でいくのですか。

○三森委員 8 ページの表 3 については、LOAEL、NOAEL がとれていますので、この表はこのままでよろしいかと思います。

○曾根専門委員 わかりました。

○能美座長 13 ページの表 5 はいかがですか。

○小野専門委員 今回の議論からすると、表 6 も毒性所見とするか判断不能という形なので、なしということになると思います。

○三森委員 同じです。

○小野専門委員 表を削除することになると思うのですがけれども、例えば 13 ページの 22 行目を読むと「毒性と判断した所見を表 6 に示す」と書いてあって、それはちょっとまずいのではないかと思います。表で削除するなら、この文章自体もなくなると思うので、ちょっと検討してください。

ここの 4 試験は、いっそのこと、表は全部なしでよろしいのではないかと思います。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 小野先生の意見に賛成です。

○能美座長 結論は17ページの「e, a~dの4つの試験の評価」という形で書いてあって、調査会としての意見というのは、四角く囲ってあります。そういうふうを考えますと、必ずしも表で一つ一つ示す必要もないというのは、確かに思うところです。

あと、17ページの事務局より（案）ということで、調査会の判断、結論が書いてあるわけですが、これについては、いかがですか。調査会として、こういう合意、こういう考え方でいいんだということで、よろしいですか。あるいは文言をもう少し変えたほうがいいですか。

どうぞ。

○曾根専門委員 いいと思うのですが「低用量投与した一連の試験の結果から」の「低用量」という言葉が少し気になります。低用量というのは、具体的な数字を示したほうがいいのか、こういう場合には、普通、具体的な数字は書かないのか、私はわからないのですが、ぱっと見て、低用量というのは、何をもって低用量とするのかとなってしまうかもしれないので、一連の4つの試験が同じ用量であるならば、低用量というところは、記載をしておいたほうが良いと思います。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 今、曾根先生がおっしゃったことは大事なことだと思いますので、具体的に明記したほうがよいと思います。

もう一点ですが、先ほど田中先生が、この4つの試験から総合的な判断をするということで、お示しいただいたのですが、SharpeとTN0で認められた所見については、再現性がないと先生はお考えになっていましたね。結局、AshbyらとBayer AGでの実験データでいくと、こういうことは生じていないわけですから、再現性がないということで、こういう毒性は発現しないと私は認識したのですが、よろしいですか。

○田中専門委員 それでいいと思います。

○三森委員 そうすると、17ページの15行目で「BBPの児動物への影響と判断するのは困難と考えた」というと、否定はしていないわけです。ですから、再現性がないということから、本専門調査会は、毒性とは認めなかった、みなさなかったとか、そのように書いたほうが、適切ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。御検討いただけたらと思い

ます。

○田中専門委員 言葉の問題なのかもしれませんが、先ほど私が言ったのは、確かに再現性が認められないということで、要するに判断できないということです。これを困難と考えたということであれば、困難というよりも、適切でない判断したとか、そういうほうがよろしいかと思います。毒性がないと判断したというのは、ちょっと言い過ぎのような気がするのですが、どうしたらよろしいでしょうか。

○能美座長 どうぞ。

○曾根専門委員 4つの試験について、先ほど小野先生がおっしゃっていたように、Correspondenceにも書いてありますように、Sharpeらの1995年の試験が終わってから対照群の値が低くなったというよりも、バックグラウンドのコロニーごとで値が変わることなのです。それなので、再現性が認められないし、本当に再現性が認められなかったかどうかということもわからない。こういう生殖試験の場合の対照群というのは、時期によっても違いが出ると思います。

どこかに書いてありましたが、工事で水道水が変わった。それによって、対照群の値が変わったということも書かれているので、非常に感受性の高い時期の試験、対照群は、時期によって、季節あるいは行った施設の水の程度でも変わっていくので、毒性がなかったということよりは、困難であったというほうが、4つの試験の状況を反映しているのではないかと思っていました。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 Ashbyらの1997年のデータとBayer AGで実施した1998年のデータでは、ほとんど同じ実験条件で実施したけれども、何ら出てきていないわけです。これは専門調査会の先生方としては、再現性はないととられたと私は認識しているのですが、そうではないのでしょうか。そこが大きな分かれ目になると思います。

AshbyらとBayerの試験結果をどうとるかによるのではないかと思うのですが、同じ実験条件で実施したけれども、やはり出てこなかった、毒性はない、精巣障害性はなかったということですから、それを当専門調査会として支持するか、支持しないかによるのではないかと思います。

○能美座長 TN0では、Sharpeらの結果とは違うけれども、生後1～4日に死亡率が増加したことは見ているわけです。この文章は両方についてどう考えるか。もし否定する、影響とは認めないということであれば、TN0の実験についても、毒性ではないという

文言になるかと思うんですけれども、どうなのでしょう。
どうぞ。

○三森委員 14 ページの 10 行目から NTP-CERHR の考察が載っておりますが、TNO で実施した死亡率の増加については、Bayer の試験では影響がなかったということから、信頼性は非常に低いと NTP は考察しているわけですので、この辺も当専門調査会として考慮した上での結論としたほうがよろしいかと思えます。

○能美座長 ほかの先生はいかがですか。
小野先生、何か御意見ございますか。

○小野専門委員 Bayer の試験は、原著の報告書はなかったと思います。なので、中は見られないんですけれども、Ashby の論文などを見ていると、明らかに Sharpe の実験よりもきっちり行われていますし、信頼性という意味では、後ろの Ashby の試験のほうが上だと考えます。

実際 Sharpe のところで見られた精巣重量の低下とか、TNO で見られた死亡率の増加は、1 つの試験施設で見られたもので、結局、再現性がとれないということが、この 4 試験から言えるので、私の考えとしては、これらで見られた影響は、BBP の影響ではないと考えてよいのではないかと思います。

○能美座長 那須先生、何かございますか。

○那須専門委員 難しいです。私はこれでもいいと思います。

○能美座長 曾根先生はいかがですか。

○曾根専門委員 難しいです。再現性がなかったという言葉は、どこかに入れたほうがいいと思いますけれども、ないという結論は言えないと思います。影響と判断するのは困難という結論のほうがいいと思います。というのは、2004 年とか、後のほうの試験で、同じような減少が見られていることを考えると、この 4 試験に限っては、影響がないのかもしれないんですが、難しいです。済みません。

○能美座長 田中先生はいかがですか。

○田中専門委員 今の御議論を総合的に考えて、結論のところ NOAEL を設定できないということに関しては、NOAEL を設定できないということなので、いいと思うんですけれど

も、個々の事象、今でいうと、死亡率の話について、信頼できないというのはたしかだと思えます。

この件に関して私がコメントをさせてもらったのは、その時期の死亡率というのは、その施設の飼育技術とか、そういうところに非常に左右されて、いわゆるパネル、NTP からは実験精度に非常に疑問があるということで、それはそのとおりだと思います。いわゆる NOAEL は出せないということです。あとは、本当に言葉の表現の仕方です。困難、否定できないということであるならば、どうなのでしょう。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 もしこの文章でいった場合、17 ページの 16 行目の「従って、上記の 4 つの試験結果を TDI の設定根拠として用いることは適切でない判断した」とつながらないと思えます。上で判断することが困難であったならば、毒性かもしれないということです。そうなりますと、この値から TDI を出すということになると思えます。

この後、Nagao 先生らの試験や、Ty1 らの試験がありますが、こちらのほうが NOAEL はかなり高いところにあるわけです。Sharpe らの試験データで、低いところが NOAEL になるわけですので、ここから TDI を設定することになってくるのではないのでしょうか。ですから、そういう面で、ここでは使わないということであれば、16 行目の「判断するのは困難と考えた」という言葉が、そこだけで浮いてしまうような気がします。

田中先生の御意見をお聞きしたいと思えます。

○田中専門委員 「困難と考えた」ということは、確かに毒性かもしれない。でも、この表現だと、TDI を出さなければいけないということになるんですか。

○三森委員 ここで生じた変化については、3 ppm 投与で生じた変化ですから、0.27 ないし、0.3mg/kg ぐらいの投与量で精巢に障害性があったことになります。後ろの Ty1 らの試験や、Nagao らの試験を見ると、もっと NOAEL は上のところですが、後ほど御議論になると思いますが、Sharpe らの NOAEL を毒性ととるのであれば、これが一番下になると思えます。違いますでしょうか。

○能美座長 どうぞ。

○曾根専門委員 実験的な事実はあるけれども、今までの調査会の経緯ですと、それを NOAEL で用いるかどうかというのは、また別の段階です。ですので「困難と考えた」と「従って」の間にもう一行要るのでしょうか。NOAEL の設定根拠には用いないとかね。でも、それは同じことになるのですね。

○三森委員 通常の毒性試験で、生殖発生毒性試験の場合、試験計画として、最高用量は毒性が発現する用量で実施しなさいとなっているのですが、この4つの試験は、特に Sharpe らは、低い用量でこういうことが生じているので、残る3者たちが再実験をして、再現性があるかどうかを見たということです。NOAEL を出すための毒性試験ではないということです。そこを専門調査会でもよく理解しており、ここから NOAEL をもっていく必然性はないという文章を入れておくと、その辺はスルーできるのではないかと思います。曾根先生のおっしゃることはよくわかります。そういう文章を入れるのも1つのやり方ではないかと思います。

○能美座長 そうすると「困難と考えた」という文章の後に一文入れて、そして「従って」という形にしてはということです。

○三森委員 先ほど事務局から説明がありましたが、中江先生からコメントがありましたね。もう一回、読んでいただけませんか。

17 ページの1行目の「本試験の NOAEL を設定することはできないと判断した」というところで、設定すべきではないといったところがありましたね。その前に毒性試験、NOAEL を求めているわけではないという文章を中江先生は入れていませんでしたか。違いますか。もう一回、読んでいただけますか。

○松本評価専門官 読み上げます。最高用量で毒性所見が認められていないが、他の試験に比べて、最高用量が低過ぎるため、本試験の NOAEL は設定すべきではない。

○三森委員 専門調査会としては、統一見解であるということ、すなわち、この試験は3 ppm と 1 ppm の非常に低い用量で実施しているだけであって、その上のどこで毒性が出ているかはわからないわけですから、それを1つ入れておけば、4つの試験の NOAEL を、TDI の設定根拠にするのは不適切であるという論拠が成り立つと思います。

○能美座長 それでは、そういう文章を1行入れましょう。どういう文案にするかというのは、また事務局と相談させていただきます。「従って、上記の4つの試験結果を TDI の設定根拠として用いることは適切でないと判断した」という形でまとめさせていただきます。よろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○小野専門委員 単なる記載の問題なんですけれども、11 ページの④の表題は「④発生毒性（ラット、飲水）」となっているのですが、Bayer の試験は混餌も行われていますので、記載を工夫してください。

○能美座長 済みません。11 ページのどこでしょうか。

○小野専門委員 11 ページの 5 行目です。4 試験を一括した表題があります。一番最初の評価書案では、Bayer の試験だけ独立していたのですがけれども、今は一括にしてありますからね。

○能美座長 飲水だけではないということですね。

○小野専門委員 Bayer の試験だけ、飲水と混餌と両方行っているの、工夫をしていただけるといいと思います。

○能美座長 あと、先ほどの 17 ページの低用量というところは、もう少し詳しくということだったのですが、低用量を書くというのは、結構難しいという気がします。私の印象としては、具体的に用量は幾つのかを言っているのかというと、前のページに戻っていくと、一つ一つの用量ですとか、投与方法、飲水ですとか、混餌というのは記載してあるので、まとめであれば、低用量という非常に大ざっぱな文章なんですけれども、それでもいいと思ったのですが、いかがでしょうか。蒸し返すようで、申しわけありません。

○曾根専門委員 わかりました。了解しました。

○能美座長 ありがとうございます。

○那須専門委員 何々から何々までの用量という表現はできないですか。いちいち全部書かなくてもね。

○曾根専門委員 そう思います。4 つの試験の最低と最高を書かれたほうが、後に出てくる試験との差の違いがわかっていいと思います。それが困難だということの布石になると思います。

○能美座長 事務局でどういう文章が可能か、ずらずらと全部書く必要はないと思うんで

すけれども、何々から何々、あるいは最高用量としてこれこれとか、そういう文章で、わかりやすい形ができないかどうか、工夫してみてください。

前回の調査会で指摘されたことについて、今まで復習してきたわけですがけれども、ほかには何かございませんでしょうか。

どうぞ。

○田中専門委員 6ページの18行目です。「また、児動物について」というところですがけれども、そこはLOAELを雌雄別に書かれていたんですが、児動物についての最終結論、LOAEL、NOAELという評価は、雌雄別で出すべきではないと思います。もともと生後21日までの変化というのは、母動物を経由して暴露されたものなので、雌雄差などは出す必要はないと思います。ですので、NOAEL、LOAELの値、児動物に変化が見られた量としては、母動物が暴露した量でいいと思います。

○能美座長 田中先生からコメントいただいたような形で、雌の値だけを使って、NOAEL、LOAELを出していくということよろしいですね。

○田中専門委員 雌といますか、母動物、親動物、F0の雌ということです。

○能美座長 わかりました。

表2自体は問題ないですか。これ自身はこれでよろしいですか。

○田中専門委員 この間の話し合いの中で、それぞれの雌については、その時期の量があって、それを平均値で出すという結論になったと思いますので、平均値の値でいいと思います。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは、5分ほど休憩させていただいて、10時半から、新しいところについて議論を進めたいと思います。5分ほど休憩させていただいて、10時半から、また会を進めたいと思います。

(休憩)

○能美座長 それでは、時間となりましたので、審議を再開させていただきたいと思います。

その前に、先ほど事務局で人事異動があったというお話をいただきましたけれども、7月15日付で高崎さんが着任されたということで、御挨拶をよろしく申し上げます。

○高崎評価調整官 冒頭おくりてしまい、申しわけございせんでした。高崎と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。

○能美座長 ありがとうございました。よろしくお願ひします。

それでは、続きまして、資料5の⑤からということ、また事務局から説明をお願ひいたします。

○今井課長補佐 申しわけありません。前回⑤～⑦まで御説明させていただきます。

○能美座長 それでは、即審議ということ、⑤の試験から一つ一つ、NOAEL、LOAELを確認ということですね。

⑤の試験は17ページから始まりまして、21ページまでということ、この部分の御専門の先生は、曾根先生、田中先生です。前回の審議だったので、大分前になってしまうんですが、復習も兼ねて、簡単に御説明いただければと思います。あと、NOAELの値について、特にコメントをいただければと思うんですが、田中先生、簡単に説明いただければと思いますが、いかがでしょうか。急に振りまして、済みません。

これは事務局でつくられたもので、20ページに事務局よりというものがありますね。これも含めて、簡単に説明していただければ、審議が非常にスムーズに行くかと思ひます。済みません。

○松本評価専門官 承知しました。

資料の17ページ、20行目にあります「⑤二世帯生殖毒性試験（ラット、強制経口）」から御説明させていただきます。

これについては、21行目にありますとおり、CERIが行ったラットを用いた試験になります。

投与に関しましては、22行目から、BBPを100、200、400mg/kg体重/日の強制経口投与による二世帯生殖毒性の試験であります。

毒性所見に関しては、29行目にありますとおり、表8に記載しております。

30行目以下は削除する予定であります。

18ページ、23行目ですが、本試験の報告書によりますと、親動物に対する影響については、NOEL及びNOAELは100、児動物の発生及び発育に対するNOEL及びNOAELは100未満と結論づけております。

18ページから表になります。内容については、先生方に御確認をいただいております。

20ページにまいりまして、3行目から、事務局から質問をさせていただきます。

1つ目に関しましては、F1親動物の精細管のびまん性萎縮に関して、100以上を毒性所

見としてよろしいかという御質問をさせていただいております。曾根先生、田中先生に御回答をいただきましたので、記載させていただいております。

19 行目からは、事務局で作成いたしました、調査会としての案があります。実際は 21 ページの 3 行目からとなっております。これに関しても、曾根先生、田中先生にコメントをいただいております。

2 つ目、28 行目からの⑥の試験については、Nagao ら (2000) の試験になります。ラットを用いまして、BBP を 0、20、100、500 の強制経口投与による二世世代生殖毒性試験です。

36 行目にありますとおり、調査会において毒性と判断した所見は、表 9 にございます。23 ページになります。

22 ページ、29 行目、著者らの判断が記載してあります。

31 行目からは、EU の判断を記載しております。

23 ページは、表 9 になります。小野先生に御意見をいただきまして、修正をかけております。

24 ページにいきまして、事務局からの質問で、表 9 の 100mg/kg 体重/日以上投与群の所見について、毒性所見としてよろしいでしょうかと質問を投げかけたところ、小野先生、曾根先生に御回答をいただいておりますので、記載させていただきました。

15 行目でございますが、これに関しては、EFSA の評価書の中に書いてある内容を抜粋したものであります。読ませていただきますが、Nagao ら (2000) の試験については、F0 親動物の雄の血清中 FSH 濃度の上昇に基づき、NOAEL20 が報告されていることと、F1 世代において、NOAEL は 100 であることが記載されているのですが、19 行目ですが、EFSA としては、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してございまして、Ty1 ら (2004) に関しては、26 ページの⑦の試験において認められた F1 雄及び F2 雄の出生時 AGD 短縮に基づく NOAEL50 から TDI を設定しております。

25 行目からですが、事務局から質問を投げさせていただきまして、25 ページの 5 行目、9 行目に曾根先生、田中先生からのコメントを記載させていただいております。

13 行目は、事務局から、調査会としての判断の案について記載させていただいております。これについても、曾根先生、田中先生、那須先生から御意見をいただいているところです。

26 ページでございますが、3 行目から、⑦として、先ほども申し上げました Ty1 ら (2004) の試験になります。これについては、ラットを用いまして、BBP 0、50、250、750mg/kg 体重/日相当で、混餌投与を行っております。

12 行目にありますとおり、本専門調査会において毒性と判断した所見は、27 ページの表 10 に示してございます。

27 ページにいきまして、5 行目です。これについては、著者の評価が記載してあります。

11 行目、EFSA の評価が記載してあります。

14 行目からは、EU RAR (2007) の評価を記載しております。

29 ページに飛んでいただきまして、9 行目から、事務局からの質問になります。F0 親動物と F1 親動物の腎臓の重量増加に関する質問を記載させていただいております。曾根先生、那須先生から御回答いただきましたので、記載させていただいております。

27 行目ですが、腎臓に関する質問を投げさせていただきました。曾根先生から御回答いただいております。

33 行目は、F1 児動物の脳重量に関する質問をさせていただきますまして、30 ページ、曾根先生、田中先生からコメントをいただいております。

11 行目からは、F1 児動物の精巣の絶対重量、相対重量に関する質問をさせていただきますまして、曾根先生、田中先生からコメントをいただいております。

22 行目からは、F1 親動物の雄の肝臓の絶対重量に関しての質問を記載しております。曾根先生、那須先生からコメントをいただいております。

30 行目でございますが、F1 親動物の雄の肝臓の相対重量についての質問をさせていただきますまして、曾根先生、那須先生から御回答いただいております。

31 ページにまいります、5 行目、F2 雌の子宮の絶対重量の増加について質問させていただきますまして、田中先生からコメントをいただいております。

10 行目からですが、本専門調査会としての判断の案を作成しまして、記載させていただきますまして。

駆け足になりましたが、説明を終わらせていただきます。

○能美座長 ありがとうございます。記憶がよみがえって、よかったのではないかと思います。

それでは、「⑤二世代生殖毒性試験（ラット、強制経口）」でありますけれども、もう一度、今、事務局から説明をいただいて、その結果が、18 ページ、19 ページの表 8 にまとめられているわけですが、この試験結果について、田中先生、いかがですか。それから、NOAEL の値について、コメントいただければと思います。

○田中専門委員 二世代生殖毒性試験で、最終的な NOAEL の根拠となったところが、親動物の影響として 100 mg 群で、流涎、精巣の精細管のびまん性萎縮、精巣上体の管腔内精子減少及び管腔内精胞残屑が見られたということで、それが根拠になっているんですけども、その中で、事務局より、F1 親動物の精細管のびまん性萎縮について、その結果から影響として判断していいかどうかという質問があったんですが、それについては、精細管のびまん性萎縮というものだけを取り上げると、100mg/kg 群が NOAEL の根拠になるところなんですけれども、これですと、24 分の 1、24 分の 1 で差がないのですが、そのほかの精巣の病理について、精巣上体の管腔内精子減少とか、管腔内精胞残屑が変化として出ていて、それをあわせると、要するに精巣として影響を受けているということは認められます

ので、100 mg 群以上を毒性影響としてとるということは、いいとコメントしました。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 私も同様に、事務局の質問が F1 親動物の精細管のびまん性萎縮についてということでしたので、びまん性萎縮に関しましては、対照群、100 mg とともに 24 対 1 の頻度ですので、それは影響がないということです。

ですが、今、田中先生がおっしゃったように、ここに記載しましたように、ここ以外の精巣上体の管腔内精子数減少及び管腔内精細胞残屑につきましては、100 mg で影響が出ていますので、田中先生同様、100mg/kg ということにしています。

○能美座長 ありがとうございます。

あわせた場合には、100mg/kg 体重/日が LOAEL になるでしょうというのが、お二人のお考えかと思うんですけども、21 ページに調査会としての考え方が記載されているわけですが、これについても、曾根先生、田中先生からもコメントをいただいています。いかがですか。これは雌雄のことについてです。何か追加で御発言ございますか。

○田中専門委員 結論はこれで問題ないと思うんですけども、特に二世代繁殖試験の毒性影響として評価しなければいけないものは、ガイドラインなどでは、親動物、これは F0 と F1 です。それから、児動物ですけれども、これは F1 と F2 になるんですが、親動物、児動物、親動物に関することですが、生殖能に関する NOAEL を出すことが、この試験に求められていることだと思います。特に親動物に関する影響で、結果の中では、雄にはこういうものが見られた、雌にはこういうものが見られたということでいいと思うんですけども、最終的な NOAEL を判定するには、NOAEL の根拠になったものだけを出せばいいと思いますので、わざわざ雄の NOAEL、雌の NOAEL を出す必要はないと思っています。

あと、今回の事務局の結論の中で不足しているものがあるとしたら、親動物の生殖能に関する影響が、結論の中に入っていなかったと思うので、それは入れたほうがいいと思います。

○能美座長 生殖能については、どこかに追加で記載されていますか。これから記載するんですか。

○田中専門委員 私のコメントの理由の中には入れていなかったんですけども、これで見ると、生殖能というのは、受胎率だとか、交尾率とか、そういうところなんです。今回の試験では、そこら辺の影響はたしか一番上でも認められていないから、生殖能に関しては、最高用量の 400mg/kg 体重/day でも毒性影響は認められなかったということで、NOAEL

が 400 以上という記載でいいと思います。

○能美座長 それはどこかに書いてありましたか。これは下線を引いた、割愛したところ
に書いてあります。田中先生、それは本文中に記載したほうがよろしいということですか。

○田中専門委員 私はしたほうがいいと思います。

○能美座長 それどこかに追加記載いただくという形にします。

○田中専門委員 21 ページの事務局案で、本専門調査会としてはということで、最初に親
動物の評価が書いてあると思いますけれども、9 行目に「F1 児動物について」とあって、
そこから児動物の影響が書いてあると思うのですが、親動物と児動物の間に入れるとしたら、
生殖能についてはということを入れればいいのかと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

曾根先生、ここの部分はコメントをいただいていますけれども、雌雄の LOAEL というの
は不要ではないかということですが、これも含めて、御意見をお願いします。

○曾根専門委員 事務局からの質問の雌雄別々の NOAEL、LOAEL を記載すべきかどうかとい
う点に関しまして、その前の各文章では、LOAEL の説明の根拠を雄の体重低値とか、雌の
何々というふうに、根拠に性の違いがちゃんと明記されていますので、もう一度、重複し
て LOAEL、NOAEL のところに、雄の何々、雌の何々と書かなくてもいいと思います。私が指
摘しているのは、表現の仕方という点です。EU の評価書でも同様に、雄雌の根拠となった
影響を記載して、そして、単に NOAEL は何々、LOAEL は何々としてありますので、ここで
繰り返さなくてもいいという意味で、コメントいたしました。

○能美座長 ありがとうございます。

そうしますと、この試験としては、低い LOAEL というと、F2 の動物の雄の AGD 短縮とい
う、13 行目に書いてある LOAEL100mg/kg 体重/日という形でよろしいですか。この試験全
体として、NOAEL はとれないということですね。

○田中専門委員 NOAEL が 400 という表現です。21 ページの案の最後のほうに「F2 児動物
の雌の NOAEL を本試験の最高用量である 400mg/kg 体重/日と判断した」とあるので、この
表現と同じでよろしいかと思います。

○能美座長 わかりました。

どうぞ。

○三森委員 確認させてください。20 ページの表 8 の最後の 100mg/kg 群で、先ほどの御議論でいきますと、F1 の親動物で精巣の精細管びまん性萎縮が、表の中に含まれていますが、これは対照群にも 24 分の 1 発生しているのです、100 mg 投与群の精巣のびまん性萎縮は削除ということではないでしょうか。それ以外の精巣上体の変化や、管腔内の精細胞残屑は、対照群で出ていないということですから、100 mg で毒性が発現しているとみなさざるを得ないと思うのですが、びまん性萎縮が対照群に出ていますので、これは外したほうがよろしいのではないのでしょうか。違いますか。

○曾根専門委員 そうです。

○三森委員 そうすると、事務局、100 mg の F1 親動物の精巣の精細管びまん性萎縮は削除ということになります。よろしいですか。

さらに、21 ページの 6 行目のところに、二重のアンダーラインが載っていますが、そこも F1 親動物について、雄の流涎と書いてありますが、精巣の精細管のびまん性萎縮も削除になりませんか。違いますか。

○曾根専門委員 ここでは 200 mg とか、100 mg と書いていないので、これはこのままの記載でもいいと思います。200 mg 以上は精細管のびまん性萎縮が出ていますからね。そういうふうに理解しました。

○三森委員 200 ではびまん性が 24 例中 3 例出ているので、そのように読むということですね。

○曾根専門委員 そういうふうに理解しました。

○三森委員 そうすると、18 ページの 23 行目のところで「本試験の報告書では」と載っています。100 mg 投与群で流涎、精巣の精細管びまん性萎縮とありますが、これは CERI の報告書ではこう書いているということですね。

○曾根専門委員 そうです。

○三森委員 100 mg ととっているということですか。

○曾根専門委員 そうです。

○三森委員 しかし、専門調査会としては、それはとらないということですね。

○曾根専門委員 とらないということです。

○三森委員 わかりました。ありがとうございます。

○能美座長 よろしいですか。どうぞ。

○今井課長補佐 幾つか確認させていただきたいのですが、21 ページの6行目のびまん性萎縮のところにつきましては、これに基づいて、7行目ですけれども、雄の LOAEL を 100 と記載しておりまして、LOAEL の根拠所見として書かせていただいておりますので、100 の精細管のびまん性萎縮を毒性ととらないということであれば、6行目の文言も削除させていただくと、表記の統一はとれると思います。

○三森委員 そう思います。

○今井課長補佐 あと、田中先生に御指摘いただきました、生殖能の NOAEL の点でございますが、「F0 親動物と F1 親動物の生殖能の NOAEL は、本試験の最高用量である 400mg/kg 体重/日と判断した」という文言を、9行目の F1 児動物の前に追加させていただくということによろしいでしょうか。

○田中専門委員 それでいいんですが、ただ、この結論の全体として、先ほどコメントしましたように、F0、F1 も分ける必要がないと思っています。親動物というくくりであって、親動物の影響の根拠が、例えば F1 の親動物でこういうものが見られて、それが NOAEL の根拠となっているのであれば、それは書いていただければ、NOAEL はこうだという表記でいいのではないかと思います。

○今井課長補佐 F1 親動物と F0 親動物のうち、低いほうで見られた受胎率の変化を見て、生殖能の NOAEL を決めるということでしょうか。

○田中専門委員 そういうことです。

○今井課長補佐 承知しました。

○能美座長 よろしいですか。ほかにはございますか。

なければ、次の⑥へ移っていきたいと思います。

⑥はラットの二世代生殖毒性試験ということで、これについては、表9にまとめがあるわけですが、小野先生から修正コメントが出されているかと思しますので、小野先生、コメントいただければと思います。

○小野専門委員 この試験は、最高用量は結構体重が下がっているんで、臓器重量、相対重量で有意差が出てしまっているものが散見されるんですけども、基本的にこれまでの議論だと、相対重量のみ、もしくは絶対重量のみで、もう片方は有意差がないということであれば、病理所見で影響がないということであれば、毒性としないという方針だと思います。

私自身は、どちらかしか影響がないときで、病理もなく、もう片方に増加傾向とか、減少傾向がなければ、やはりとらなくていいと思っています。そういう観点で見直して、片方しかないものを消したということです。これは直接的な影響ではないだろうということで、削除させていただきました。

○能美座長 それは24ページの中で、小野先生のコメントと書いてあるところですね。

○小野専門委員 そうです。

○能美座長 曾根先生は、ここはいかがですか。

○曾根専門委員 腎臓相対重量に関しましては、絶対重量の増加傾向があるので、その点に関しては、毒性所見としていいと判断しました。表9です。

○能美座長 小野先生は、絶対重量、相対重量ともに変化していないので、毒性とはとらないという御意見ですね。

○小野専門委員 コメントのところにも書きましたが、F1親動物の100mg以上の雄の腎臓相対重量は削除してしまいましたが、ここに関しては、今、おっしゃられたように、絶対重量も増加傾向があるので、毒性所見としてもよいと思ったんですけども、片方だけのときはとらないということにするのであれば、とらない。それは方針を決めたほうがいいと思いました。今はそういう方針に従って、単純に削除したということです。

○能美座長 相対重量は変化しているけれども、絶対重量は変わっていないのですか。

○小野専門委員 雄の腎臓の絶対重量に関しては、増加傾向があります。それ以外に削除

したものは、増加傾向もないので、削除でいいと思います。

○能美座長 そうすると、23 ページの表 9 の 100 以上、一番右端、F1 の親動物の雄の腎臓相対重量というのは、消してあるけれども、もとへ戻してもいいかもしれないという御意見ですね。

○小野専門委員 そうです。

○能美座長 その点はいかがですか。曾根先生、どうぞ。

○曾根専門委員 原則は原則で、例外もあるかもしれませんが、これに関しましては、傾向が見られることから、残したほうがいいのではないかと思います。

○能美座長 田中先生はいかがですか。

○田中専門委員 きょうは持ってこなかったんですけども、原著で臓器重量の表がありまして、その数値で判断したときは、腎臓重量は影響していると思いました。ただ、小野先生も言われたように、特に一般毒性などで、いろいろな変化が出ているときは、縛りがあったほうが、確かに結論を出しやすいので、絶対重量、相対重量ともに変化があった場合にはというのは、よく使われるものだと思います。

私自身は、最終的には、実際の数値で判断したほうがいいと思います。

○能美座長 これはもとへ戻して、毒性ととってもいいのではないかということですか。

○田中専門委員 腎臓重量に関してはですが。

○能美座長 那須先生、何かございますか。

○那須専門委員 難しいですね。この議論は、病理がないので、重量の増減で判断するのは非常に難しいですけども、どこかでルールをつくってやるしかないと思っています。

同時に、後で何かのところにコメントを入れたのですけれども、例えば用量反応関係がそれについてくると、すごく考えやすいんです。私は肝臓しか経験がないのですけれども、肝臓などは、肝硬変ぐらいまで出てくると、むしろ今度は減少傾向になります。増加はしているのですけれども、また落ちてくるといことがありますので、何か根拠がないと非常に難しいと思います。だから、ルールをつくってやるというのが、1つの方法だと思います。

腎臓に関しては、いろいろな実験をやったのですけれども、相対重量が減って行って、ナノ粒子の実験で、腎臓の病理をやって見てもらったのですが、何ら変化がありませんでした。だから、そういうことをあわせて考えると、非常に苦しいんですけれども、一定のルールみたいなものをつくってやるしかないと思います。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 ほかの専門調査会、特に農薬や、動物薬、添加物に関しては、そのこのところのルールがあります。原則、絶対重量、相対重量の両方が増加する場合には、毒性学的な意義があるという形で、先ほど小野先生がおっしゃったような形でまとめているのが、現在の方向です。

○那須専門委員 ここで皆さんの同意が得られれば、それでやっていけば、話が早く進むと思います。

○能美座長 この場合ですと、傾向はあるということです。そこが非常に悩ましいところです。

○三森委員 傾向があるということで、有意差はつかなくても、この場合でしたら、腎臓重量については、とっておいてもよいと思います。本来は動いてくれるとよいのですが。

○能美座長 雄の腎臓相対重量については、削除になっていますけれども、もとへ戻してもらおうということにさせてもらいたいと思います。

あと、25 ページの上のところで、事務局からの質問があつて、曾根先生、田中先生からコメントをいただいています。いずれも毒性所見とは認められないという御意見かと思いますが、簡単に解説といえますか、説明していただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○田中専門委員 24 ページですね。

○能美座長 そうです。

○田中専門委員 ホルモンレベルの増加などの話だと思いますけれども、全体として、用量相関性がない変化ばかりですので、問題ないと思います。

それから、甲状腺ですとか、あるいは下垂体とか、卵巣だとか、いわゆる関連臓器に関して、そういう変化がないということで、いずれも毒性所見としてはとらないと判断しま

した。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 同じ意見です。

○能美座長 わかりました。

ここについては、両委員の先生方の合意が得られたということで、毒性所見とは判断しないということだと思います。

25 ページの下、事務局よりということで、調査会の意見として、こういう形でまとめるはどうでしょうかということですが、これについても、曾根先生、田中先生、那須先生から、それぞれコメントをいただいています。簡単にコメントしていただければと思うんですけども、いかがですか。

田中先生、お願いします。

○田中専門委員 結論の書き方に関しては、先ほども言いましたように、私は二世代に関しては、親動物と児動物、生殖能という、この3つの区分で NOAEL は出せばいいと思っていますので、そちらをコメントいたしました。

○能美座長 曾根先生はいかがですか。

○曾根専門委員 区分もそうですけれども、内分泌にかかわる生殖能の影響なので、先ほども言いましたように、雄の影響の何々、雌の何々に基づきというふうに、既に雌雄のそれぞれの NOAEL、LOAEL の根拠が先に書かれていますので、重複して雄の NOAEL、雌の LOAEL と書かなくてもいいという意見です。

○能美座長 25 ページの事務局案ですと、雌雄のというところは、既に幾つかのところが削除されているわけです。こういう形でよろしいということですね。

那須先生、この点について、いかがですか。

○那須専門委員 済みません。私だけちょっと違った意見を言っています。先ほどもそうですけれども、自分が論文を投稿したときにコメントをもらったことを思い出してしまっていて、子供に対する父親の影響がないということを、あなたは絶対に言えますかという、すごいコメントをいただいた記憶があります。どちらの影響かわかりませんが、もし父親のほうが低い影響で出てきているような場合があるのであれば、評価書は必要だと思って、こういう意見です。でも、この場合は同じですから、なくてもいいかもしれま

せん。

ただ、個人的には、父親のほうが、低いところで影響が見られているような場合には、一緒に書いておいたほうが良いと考えます。

○能美座長 通常ですと、特別雌雄は書かないけれども、父親、雄への投与が影響しているような場合には、しっかりそういうことを書くべきだということです。

どうぞ。

○曾根専門委員 事務局案は、2行目も雄の血清中の FSH 濃度、あるいはその前も雌雄の流涎と、根拠となる影響の記載に関しては、必ず性を書かれていると理解しています。

○能美座長 この文章については、よろしいですか。

この場合ですと、F1 親動物についてということで、細かいようではありますが、19 行目の終わりのところから、雄の LOAEL を 100mg/kg 体重/日、NOAEL を 20mg/kg 体重/日と判断したというのは、やはり雄はつけておいたほうが良いのですか。これは消したほうが良いわけですね。19 行目の一番終わりの「雄の」は消して、ただの LOAEL を 100mg/kg 体重/日、NOAEL を 20mg/kg 体重/日としたとします。

それから、21 行目の F1 親動物の「雌の」を消すということですね。

○小野専門委員 消してしまうと、わからなくなります。

○能美座長 わからなくなりますか。

どうぞ。

○三森委員 22 行目ですが「雄の血清中 TSH 濃度の低下」は、毒性学的な意味はないのではないかと思います。TSH は増加することに意味があるのではないですか。これはとらざるを得ないのでしょうか。血清中の T_3 濃度が低下したことはわかりますので、これはよいと思うのですが、TSH の低下は毒性学的な意味はないか思いますけれども、いかがでしょうか。

23 ページの表 9、100mg/kg 以上の F1 児動物で、TSH 濃度の減少があると書いてあるのですが、 T_3 が低下すれば、ネガティブフィードバックがかかって、下垂体前葉から TSH が放出されますので、本来であれば、TSH の血清中の濃度は増加すると思っておりますが、これについては、何か御議論があったのでしょうか。

あるいは生物学的な意味合いがわからないので、統計学的に有意な減少なので、毒性とみなしたということでしょうか。

○能美座長 今、三森先生から御指摘の雄の血清中 TSH 濃度の低下というのは、私もよく理解できていませんが、上のところで議論した TSH の低下とはまた別ですか。上というのは、先ほど 25 ページの用量相関性がないので言われていたものです。それとはまた別な議論になるのですか。

○三森委員 これは F0 です。

○能美座長 こちらは F0 ですか。

○田中専門委員 F1 児動物に関しても、 T_3 の上昇があったと思います。

○曾根専門委員 全て認められています。

○田中専門委員 私はこの範疇の話だと思いました。要するに全部否定したつもりです。

○三森委員 これは否定ですか。

○田中専門委員 はい。

○三森委員 25 ページの 22 行目から、F1 児動物で、これを根拠にして LOAEL をとっています。否定されたのですか。

○曾根専門委員 済みません。これについて認識していませんでした。

○能美座長 ここは削除ですね。

○曾根専門委員 削除です。

○三森委員 T_3 も要らないでしょうか。そうしたら、 T_3 の減少も要らないんですね。

○曾根専門委員 はい。

○三森委員 そうすると、削除になりますね。

○曾根専門委員 はい。25 ページの 1 行目から、上の四角のところで、田中先生も私も BBP の影響ではないと判断しました。済みません。下の枠のところは、認識していませんでした。

た。

○三森委員 修文しないといけないということですね。

○曾根専門委員 はい。修正する必要があると思います。

○三森委員 わかりました。

○能美座長 そうすると、25 ページの下の四角の 22 行目「F1 児動物について」から、24 行目の「と判断した」までは、削除ということになるのですね。

○三森委員 そういうことです。

○能美座長 根拠としては、TSH 濃度の低下、雌の血清中 T_3 濃度の低下です。

○小野専門委員 出生時体重の低値はあります。

○能美座長 それは残っているわけですか。

○小野専門委員 そちらが根拠です。

○能美座長 そこだけは残すということですか。

そうすると、二重線を引いている雄の血清中 TSH 濃度の低下と、雌の血清中 T_3 濃度の低下、ここを削るということですね。わかりました。

LOAEL、NOAEL の値は、そのままいいということですか。

どうぞ。

○今井課長補佐 23 ページの表ですけれども、F1 の児動物、真ん中のカラムですが、100 以上のところで、雄の血清中 TSH 濃度の低下と、雌の血清中 T_3 濃度の低下を入れておりますが、それは毒性所見ととらないということでしょうか。

○曾根専門委員 削除するということですか。

○今井課長補佐 申しわけありませんが、毒性所見としてとらない理由を、もう一度、御教示いただけますでしょうか。

○三森委員 24 ページの一番下に F1 児動物の表があります。25 ページに雄の T_3 と書いてありますけれども、これは用量相関性がないです。20mg/kg で 1.6 に増加して、それより上では有意差がついていないですので、なぜ 100 mg の雄で T_3 が減少したとなったのでしょうか。

○小野専門委員 表 9 に書いてあるのは、雌です。

○三森委員 雄ではないのですか。雌ですね。

○能美座長 この部分については、データは載っていないですね。

○今井課長補佐 原著です。

○能美座長 24 ページに書いてある表と、23 ページの 100 mg での F1 児動物の TSH とか T_3 というのは、関係ないわけですね。

○今井課長補佐 別のデータです。

○能美座長 わかりました。

○三森委員 そうすると、F0 の親では T_3 、 T_4 の血清中の濃度が落ちていきますので、やはり何らかの影響があるということでしょうか。そうすると、表 9、23 ページの 100 以上の児動物の雌の血清中 T_3 濃度の減少は、毒性としてとらざるを得ないということですね。ただ、TSH については減少ですから、毒性学的な意味がないから削除ということでしょうか。

○能美座長 そうすると、翻って、先ほど削除ですと私が申し上げたところは、どうなるでしょうか。また生きてくるのですか。25 ページの 22 行目から 23 行目にかけての「雄の血清中 TSH 濃度の低下、雌の血清中 T_3 濃度の低下に基づき」というのは、生かしてもよろしいわけですか。

○三森委員 雌の血清中の T_3 濃度の低下は生かしてよいと思います。

○能美座長 雄はどうですか。

○三森委員 雄の血清中の TSH 濃度は低下ですので、毒性学的な意味がないので、これは外してよいと思います。

○能美座長 そうしますと、表 9 も雄の血清中 TSH 濃度の低下は外していいということですね。

○三森委員 そう思います。

○能美座長 いかがですか。よろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○能美座長 23 ページの表 9、F1 児動物 100 以上に書いてある、雄の血清中 TSH 濃度の低下は削除ということにいたします。

25 ページの 22 行目に書いてある、雄の血清中 TSH 濃度の低下も削除です。ただし、後ろの雌の血清中 T_3 濃度の低下は、そのまま生きてくるというまとめになります。

なかなか複雑です。

事務局、いいですか。

○今井課長補佐 もう一点、確認させていただきたいのですが、田中先生にいただいたコメントの生殖能に関する NOAEL につきましては、25 ページの 22 行目、F1 児動物の前に「親動物の生殖能の NOAEL は、本試験の最高用量である 500mg/kg 体重/日と判断した」と追加すればよろしいでしょうか。

○田中専門委員 それで結構です。

○今井課長補佐 生殖能は親動物にしまして、そのほかの所見につきましては、F0 と F1 親動物を分けてとるということによろしいですか。

○田中専門委員 基本的には F0、F1 に分ける必要はないと思います。全部それで書き直してもらえるのであれば、それでいいですけどもね。それに関して、皆さんはよろしいですか。

○小野専門委員 田中先生も書いているように、繁殖の試験は、親の一般的な毒性影響と、親の生殖影響、次世代の影響、その 3 点を見るのです。F1 と F0 で毒性の出方が大きく違っていたら、F1 と F0 を分けていいと思うのですが、この場合、NOAEL、LOAEL は同じですね。違いますか。F1 の雌は何もなかったんですね。同じぐらいの投与量で影響が出ていた場合は、雌雄に関しても、わざわざ分けなくてもいいと思います。今、ちょっと

整理できていないので、何とも言えないですけれどもね。

今の議論と違ってしまいますけれども、田中先生が生殖関係の NOAEL は最高用量とおっしゃったことに関連するんですが、毒性と認められた所見を表にしたせいで、それ以外のところは全部削除になる予定で、下線が引いてあります。22 ページの 8～9 行目辺り、繁殖成績に影響が認められていない場合は、表の中に何もなくて、本文にも何もなくなってしまいう状態になりかねないので、できれば、交配をかけている試験で、繁殖成績に影響がない場合は、その部分は本文に残していただきたいと思います。1 つ前の試験もそうなんですけれども、影響が出た場合は、表の中に影響が載るのでわかるのですが、そうでないと、なくなってしまいます。その部分を見るのが重要ですので、そこは本文に残していただきたいと思います。

○能美座長 今回の御指摘は、22 ページの 7 行目辺りですか。

○小野専門委員 7～9 行目はそのまま残してもいいかもしれません。

○能美座長 あと、前の試験について触れられたので、さかのぼりますけれども、⑤の試験で残すべきところがあれば、指摘してください。

○田中専門委員 17 ページの 33 行目から 35 行目です。35 行目は「みられなかったが」となっていますけれども、「みられなかった」で、それだけ残してもらえばいいと思います。

○能美座長 33 行目の「繁殖能力に関する指標のうち」から始まって、35 行目の「みられなかった」までを残すということですね。

○田中専門委員 はい。

○能美座長 事務局、いいですか。何かございますか。

○今井課長補佐 ありがとうございます。

きょう、雌雄別々に NOAEL を設定すべきという御意見をいただいているのですが、そうしますと、親の F0、F1 はあわせるということですので、親の雄、親の雌という形で、一番低いものをとることが基本になりますでしょうか。

○小野専門委員 ケース・バイ・ケースだと思うのですが、雌雄で明らかに作用の出方が違う場合は、分けたほうがいいと思いますが、同じ用量域で毒性が出ているのであれば、それはその試験で親動物に認められた NOAEL ということで、1 つでよろしいのでは

ないかと思えます。

生殖関係の試験ですので、例えば雄の生殖能だけに特異的に影響が認められて、雌に何も無いということもあるわけです。そういう場合は、雄、雌別で書くべきだと思いますけれども、一般毒性みたいな、要するに肝毒性とか、腎毒性とか、その辺だったら、もちろん性差があって、大きく違う場合があると思いますが、そうでないのであれば、一括で構わないと思えます。

○田中専門委員　そういうふうに記載する根拠といいますか、考え方ですけれども、特に親動物に関しては、小野先生も言われていますように、一般毒性の指標で評価する場合があります。その場合、繁殖試験などですと、一般毒性という亜急性毒性試験と似たような形になると思えますので、一般毒性試験のほうがより詳しく、動物に関する毒性を評価しているはずですので、そちらのほうで、それこそ雌雄の NOAEL を明確にしてあげれば、それでいいと思えます。繁殖試験の評価は一般毒性も確かに重要ですが、それについては、その試験の本当の評価としては、余り重要なものではないと思えますので、親動物という1つのくくりで評価してもらって構わないと思えます。

○能美座長　今回の試験ですと、LOAEL、NOAEL が出ていますけれども、どちらかというところ、いわゆる一般毒性的なマーカー、所見で、LOAEL、NOAEL をとっているということですね。生殖に対する影響で、LOAEL、NOAEL をとっているわけではなくてということですね。

○田中専門委員　はい。

○能美座長　よろしいですか。

それでは、次の試験、⑦です。26 ページからでありますけれども、これも二世代生殖毒性試験、ラットということで、これは Ty1 らの試験です。

これについても、29 ページに事務局よりということで、曾根先生、那須先生、田中先生に質問がいつているかと思えます。

曾根先生、29 ページからの事務局の問い、コメントに対して回答されていますけれども、簡単に解説していただけますか。

○曾根専門委員　29 ページに書いてありますとおり、最高用量の 750mg/kg、11,250ppm における F0 の親動物の腎臓の重量増加につきましては、先ほどのルールで、相対重量の増加が認められますが、絶対重量の影響が認められないことと、病理組織学的変化を伴っていないので、断定はできない、毒性影響と判断しないと考えます。

○能美座長　下の 3,750ppm については、いかがですか。

○曾根専門委員 下の3,750も同様の根拠になって、疑われますけれども、断定できない、判断しないと考えます。

○能美座長 那須先生もこれは毒性影響とは考えませんか。

○那須専門委員 私も曾根先生とほとんど同じ意見です。ここは病理評価がついていて、肉眼的にも病理組織変化を伴わないと書いてあるので、これは毒性影響とは考えられないと思いました。

○能美座長 2番目の事務局からの問いですけれども、これは今と同じことですね。3,750ですから、毒性所見とは認められないということです。

あと、脳の重量はどういうことですか。F1 児動物の脳重量についてということですが、曾根先生、お願いします。

○曾根専門委員 これもこのコメントに書きましたように、絶対重量及び相対重量の変化に一貫性がない、用量依存性がないので、毒性所見とはしないと判断できると思います。

○能美座長 田中先生も同じですか。

○田中専門委員 同じです。

○能美座長 わかりました。

それから、F1 児動物の精巢の絶対及び相対重量についてですけれども、3,750ppm とあります。30 ページです。

曾根先生、田中先生から、それぞれ毒性所見と考えるというコメントをいただいているのですが、簡単に御説明いただければと思います。いかがですか。

○曾根専門委員 3,750 に関しましては、病理所見がないので、毒性所見とは考えていませんけれども、最高用量の11,250は、原著にも病理所見の変化が伴っていたという記載がありますし、毒性所見とみなしていいと考えます。

○能美座長 田中先生、お願いします。

○田中専門委員 同じです。毒性所見として考えているのは、原著は、F1、F2 で一致して起きているので、コメントのとおりです。

重量増加というのは、F1 だけなので、それについては、影響とは考えていません。

○能美座長 それから、雄の肝臓の絶対重量については、曾根先生、那須先生にコメントをいただいていますけれども、毒性影響とは考えないということでもよろしいでしょうか。F1 動物の雄の肝臓の絶対重量です。3,750ppm です。

○曾根専門委員 絶対重量に有意差があるんですけども、相対的なものがないということと、病理的所見がないので、肝臓に関しましては、ないと思います。

○能美座長 那須先生も用量反応がないのでということですね。

○那須専門委員 同じです。

○能美座長 あとは一番下の質問、F1 親動物の雄の肝臓の相対重量ですが、この点は、曾根先生、いかがですか。断定できないということですね。

○曾根専門委員 難しいです。2つの高用量で相対重量に変化があるけれども、病理学的変化がありません。相対重量は2用量とも影響がある。これはいずれも体重の変化との関連でしょうけれども、ここは判断が難しいです。ですけども、先ほどの原則的なルールに従うと、影響はないと思います。

○能美座長 那須先生、いかがですか。

○那須専門委員 体重増加が減少していたので、相対的に肝重量が上昇している可能性があるのではないかと見たことと、やはり病理組織変化がないので、病理組織変化までやっけていて、変化が見られないということがついているところで、毒性としてとることはなかなか難しいと思います。

○能美座長 田中先生、いかがですか。3,750ppm です。

○田中専門委員 肝臓の話ですか。

○能美座長 済みません。今度はその下です。子宮の絶対重量の増加です。

○田中専門委員 子宮に関しては、事務局からの質問にありますように、いわゆる用量相

関性がないですし、一番上で変化がないですし、相対重量にも有意差がないから、毒性所見にしないでいいというコメントをしました。

○能美座長 わかりました。

下に事務局案が提示されていますけれども、これについて、何か御意見ございますか。

31 ページの 14 行目、LOAEL を 250mg/kg 体重/日、NOAEL を 50mg/kg 体重/日と判断したというのが、調査会の考え方ですけれども、根拠としては、F0 親動物について、雄の腎臓の絶対重量の増加及び雌の腎臓の絶対及び相対重量の増加及び雌の肝臓の病理組織学的変化に基づいて、こうした判断をしましたということですが、これについては、問題ありませんか。よろしいですか。

どうぞ。

○小野専門委員 この試験は、繁殖成績に影響は認められています。最後に書いてある親動物の NOAEL、LOAEL は、いわゆる一般毒性に基づくものしかありませんので、生殖能に関する NOAEL、LOAEL を記載していただきたいと思います。

○能美座長 具体的にはどうなりますか。

○小野専門委員 今、見ていたんですけれども、最高用量だけですかね。

○田中専門委員 750 です。

○小野専門委員 750 が LOAEL です。250 が NOAEL です。

○能美座長 記載する場所は、どこかの間に入れるとか、そういうことはありますか。31 ページに本調査会としてはという案が出ていますけれども、ここに入れたほうがいいのか、何かありますか。

○小野専門委員 前の 2 つの試験と同じで、親動物の NOAEL、LOAEL の後ろ、児動物との間に入れていただければいいと思います。

○能美座長 事務局、いいですか。よろしいですか。

○今井課長補佐 はい。

○能美座長 ほかに何か質問はありますか。

○今井課長補佐 31 ページの 12 行目からですけれども、先ほど腎臓の重量変化は毒性ととらないという御判断だったと理解していますので、残るのは、肝臓の病理組織学的変化です。これは有意差の記載がなかったのですけれども、毒性ということで残しておいてよろしいでしょうか。

○小野専門委員 数値を見ていないですけれども、肝臓は、病理変化を伴って、相対、絶対重量の増加もありますので、影響が出ていると思います。そういうことで、残していいと思います。

○今井課長補佐 250 です。

○小野専門委員 250 ですか。

○今井課長補佐 はい。

○小野専門委員 最高用量ではないんですね。

今、例数はわからないけれども、有意差の記載がないというのは、検定がされていないという意味ですか。それとも、検定をしたけれども、有意差がないという意味ですか。

○今井課長補佐 原著は、生殖発生毒性、作用機序という、文献集④の 310 ページです。

○能美座長 済みません。ページ数をもう一度教えてください。

○今井課長補佐 310 ページのテーブル 2 の一番下に、Histopathology (liver) とございまして、F0 のコントロールが 1 で、750ppm が 0 で、3,750ppm が 2 で、11,250ppm が 9 と書かれております。

○能美座長 事務局としては、31 ページの事務局案、本調査会としては、F0 親動物についてということで、後ろにある雄の腎臓の絶対重量の増加、雌の腎臓の絶対重量、相対重量の増加というところを消したほうがいいのではないかということですか。そうではなくて、私がよく理解できていませんか。

○今井課長補佐 28 ページの表で見ていただくほうが、わかりやすいかと思います。28 ページの表の 250mg/kg 体重/日の投与群で、F0 親動物の全身毒性のところ、本日の御議論で、腎臓の重量変化については、毒性所見ととらないと御判断いただいたかと思うので

すけれども、一番下に二重下線で引いております、雌の肝臓の病理組織学的変化は、注釈 2) をつけておりまして、具体的には、29 ページの 2 行目に書いてある変化が見られていると、原著でございます。ただ、有意差の記載がございません。

原著では、310 ページのテーブル 2 の一番下の行にある、Histopathology (liver) というところで、所見が見られた動物数が記載されています。

○能美座長 コントロールが 1 だったときに、2 になっているということですね。だから、それを指して、毒性だと考えるかということですね。それを使って、LOAEL、NOAEL を決めてもいいんでしょうかという質問ですね。

○今井課長補佐 はい。

○能美座長 どうぞ。

○三森委員 310 ページを見ると、F0 の 0 ppm 群で 1 例というのは、この変化は、評価書の 29 ページの 2 行目に書いてある、peroxysome proliferator が誘発するような病変と同じものが発現しているということですか。

○今井課長補佐 はい。

○三森委員 それはあり得ないと思います。ペルオキシゾームがどんどん大きくなるのです。顕微鏡でのぞくと、肝細胞質が顆粒状になってくるという変化は、DEHP や、BBP のように、ほとんど同じ変化を示すと思います。特異的な変化だと思います。それがどうして F0 の 0 ppm に 1 例発現しているのか、これは説明がつかないです。ここが 0 であれば、3,750ppm で 2 例というのは、有意差がつかなくても、毒性ととるべきと思うのですが、1 例は解釈を非常に困難にさせていると思います。0 ppm の 1 例について、この文献の中で、何か説明がありましたか。

○今井課長補佐 本文は、下のページ数で 307 ページの右側の上から 2 番目のパラグラフの下の方に出てきます。3.2 の上のパラグラフの下から 9 行目辺りに実際の所見が書かれておりまして、1 例についての所見は見当たらないと思います。

○能美座長 310 ページのテーブル 2 の Histopathology の F0 の 0 ppm のところに 1 と書いてあって、脚注で g と書いてありますけれども、これは gross or histopathologic findings を見られた動物の数を書いていますと書いてあるので、横並びといいますか、2 とか、9 とか、増えているのと同じような病理学的所見が見られた動物の数をここに書い

ているということで、私の理解としては、三森先生が言われたように、あり得ないものが 0 ppm で 1 例見られたということ、この表は示しているのではないかと思います。そういう試験は、おかしいのではないかという意見はあるとは思いますが、言っていることとしては、そういうことではないでしょうか。

○三森委員 0 ppm 群が 0 という形で発生頻度がなければ、3,750ppm の 2 例というのは、有意差がついていなくても、毒性ととってよいと思います。

これだけの情報では評価しにくいのですが、これは EFSA かどこかで評価しているのでしょうか。Ty1 のデータから TDI を決めていますね。

○今井課長補佐 はい。

○三森委員 そのときに、これはどうされているのですか。

○今井課長補佐 そこまでは書かれておりません。

○三森委員 最終的に 3,750ppm 群では、ほかに変化はないのですか。F0 の親では、腎臓の重量増加、相対、絶対重量増加はあるわけですね。違いますか。

○小野専門委員 27 ページに EFSA と EU の評価が書いてありますけれども、EFSA では F1 親動物の全身毒性と書いてありますが、NOAEL は 250 としていますので、250mg/kg の肝臓の病理組織所見 2 例については、毒性としていない。

EU のほうも、一番最後の行ですけれども、母動物毒性の NOAEL を 750 の肝臓、腎臓云々と書いてあって、250 と評価していますので、250 で見られた 2 例は毒性とはしていない。

それから、もともとの著者らも、一番最後のページに、F0、F1 の親のシステミックの NOAEL を 250 としていますので、著者ら自身も 250 で見られた 2 例は、毒性とはしていないということです。

病理の詳しい内容までは、ディスカッションに何か書いてあるかもしれないんですけども、今は全部読み切れていません。そんな感じです。

○三森委員 そうすると、最高用量の 11,250ppm では、F0 で 9 例ですね。F1 でも 5 例出ているということで、これは間違いなく誘発されたという解釈ですね。

○小野専門委員 はい。

○三森委員 あとは、本専門調査会がそれ支持するかどうかということですね。

○小野専門委員　そうです。

○三森委員　皆さんが、それでよろしいということであれば、3,750 はとらないということで、よいのではないかと思います。

○能美座長　その点については、いかがですか。
那須先生、お願いします。

○那須専門委員　たまにコントロールで、変な病理的变化が出てくるものもあるので、1 というのは、やむを得ないのではないかと思います。そう見ると、コントロールが1で、次の次が2というのは、有意差の検定をしてもあれですね。だから、一番高いところは有意差ありと考えたいと思います。

○能美座長　そうすると、250 での肝臓の変化は、毒性ととらないということですね。

○那須専門委員　はい。

○能美座長　そういう形でよろしいですか。

28 ページの表 10、250 の二重線で引いてある、肝臓の病理組織学的変化というのは、削除するということです。

それと、31 ページの 12 行目から「本調査会として」はとありますけれども、13 行目の「雌の肝臓の病理組織学的変化」という二重線で書いてあるところは、削除ということですね。

1 つ上の行、12 行目の腎臓の変化は、先ほど削除になったんですか。

○曾根専門委員　250 は削除ですけれども、高用量は毒性影響です。

○能美座長　そうすると、ここ自体が LOAEL の 250 はないわけですね。12 行目から 14 行目の F0 親動物についてはというのは、値が変わってくるわけですね。そうすると、LOAEL が 750 になるということですね。NOAEL は 250 と言っているわけですか。

それでは、31 ページの 14 行目は「LOAEL を 750mg/kg 体重/日、NOAEL を 250mg/kg 体重/日判断した」と修正します。

○今井課長補佐　この親動物については、そのように修正いたします。

児動物につきましては、AGD の短縮を毒性ととるということで、承知しました。

○能美座長 それは、下の 19 行目から 20 行目についてですね。これは表 10 と対応しているわけですね。

ありがとうございます。

31 ページ、F0 親動物についての LOAEL と NOAEL の値が変更になったという点ですけれども、下の 18～19 行目、AGD 短縮ということについては、19 行目、20 行目にあるように、LOAEL が 250 で、NOAEL50、それはそのままということです。よろしいでしょうか。

きょうは、前回の復習のところまでしかいかなかったのですが、時間は既に 12 時を過ぎておりますので、本日の審議はここで止めさせていただきまして、次回は⑧からという形で進めたいと思います。

「(2) その他」について、事務局から何かありましたら、お願いします。

○今井課長補佐 次回の会合の開催案内は、後日、お送りさせていただきます。

○能美座長 時間を超過しまして、失礼しました。以上で第 30 回の器具・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。