

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第34回会合議事録

1. 日時 平成26年12月18日（木） 9:00～11:37
2. 場所 食品安全委員会中会議室（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、中江専門委員、松永専門委員、  
六鹿専門委員、横井専門委員、吉永専門委員
  - (専門参考人)  
井口専門参考人
  - (食品安全委員会)  
山添委員、佐藤委員、石井委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、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1-1 器具・容器包装評価書（案） フタル酸ベンジルブチル（BBP）
  - 資料1-2 実験動物等における影響（内分泌系及び生殖・発生への影響）、  
ヒトに対する暴露量の推定
  - 資料2 ヒトにおける影響
  - 資料3 食品健康影響評価（案）
  - 資料4 ラット二世世代生殖毒性試験の毒性所見の比較
  - 参考資料 BBPの実験動物における影響（一覧表）

## 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34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、また、雪など天候の悪いところ、御出席をいただき、ありがとうございます。

本日は、専門委員が全員御出席の予定だったのですが、天候の関係で那須先生は御欠席というお知らせをいただいています。それから、何人かの先生は遅れていらっしゃるというお話です。

専門参考人として、井口先生に御出席いただいています。

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

本日の議事は「(1)フタル酸ベンジルブチル (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、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○今井課長補佐 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1-1「器具・容器包装評価書(案) フタル酸ベンジルブチル (BBP)」

資料1-2「実験動物等における影響(内分泌系及び生殖・発生への影響)」

資料2「ヒトにおける影響」

資料3「食品健康影響評価(案)」

資料4「ラット二世代生殖毒性試験の毒性所見の比較」

参考資料「BBPの実験動物における影響(一覧表)」

本日、机上配布資料といたしまして、Nagaoらの文献、生殖・発生毒性の文献を机上に配布させていただいております。

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 よろしいでしょうか。

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、実験動物等における影響のうち、内分泌系及び生殖・発生への影響、ヒトに対する暴露量の推定を中心に御議論をいただきました。

本日は最後の食品健康影響評価について、重点的に議論をしてみたいと思いますので、その点をどうぞよろしく願いいたします。

それでは、最初に資料1-1及び資料1-2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。よろしく願います。

○松本評価専門官 お手元の資料1-1を御覧ください。主な修正点に関して御説明させていただきます。

5ページ、こちらには現行の評価書案に基づいて、新しく要約を作成しております。これにつきましては、本日、食品健康影響評価に関する審議を踏まえまして、事務局で修正を行う予定であります。

23ページの15行目からでございますが、参考としている試験に関して、脚注の記載を追加しております。参考とした理由を記載しております。

24ページの8行目、⑦の試験及び26ページの⑧の試験に関しましても、同様に参考とした理由を追記しております。

26ページの28～29行目でございますとおり、脚注に関して、中江先生からコメントをいただいておりますので、記載させていただいております。

32ページ、慢性毒性試験の中で参考としているもので、13行目の④の試験ですが、これに関して、脚注の参考とした理由を修正しております。

34ページ、④の結論の部分でございますが、9～10行目、NOAEL、LOAELの設定はできないとの記述をしておりましたが、参考であるため削除をしております。

38ページの26行目、「(7)遺伝毒性」につきましては、前回審議が終わりましたので、資料1-1のほうに移しております。

同じように43ページ、「(8)その他の知見」に関しても、資料1-1に場所を移しております。

資料1-1に関しては以上でございます。

続いて、資料1-2を御覧ください。これに関しましては、内分泌系及び生殖・発生への影響の資料でございますが、全体的に各種試験の記載の順番を見直しまして、生殖毒性

試験、発生毒性の順番に記載を整理しております。資料中に取り消し線で試験が消されているものがございますが、それは場所を移したということでございます。

3ページ、表1の注釈4)、5)について、御担当の先生に確認をしていただきまして、用語の修正をしております。4)は「雄の受精率」としていたものを「交尾率」、5)に関しましては「雌の受胎率」としていたものを「雄の授胎率」と修正をさせていただいております。

11ページからは表4でございます。二世世代生殖毒性試験④～⑥まででございますが、前回御指示いただきましたとおり、農薬の評価書を参考といたしまして、表の形式を修正しております。表4で包皮分離遅延を親動物の所見の欄に記載してございましたが、児動物の欄に移動をしております。表5についても同様に、包皮分離遅延に関しては児動物の所見の欄に移動をしております。それぞれ12ページ、16ページに記載がございます。

20ページ、表6でございます。これはTy1の二世世代生殖毒性試験の毒性所見の表でございますが、親動物の750 mg/kg体重/日のところにありますF1親動物で見られた交尾率の低下、受胎率の低下について、原著には雄と雌のどちらが原因であったか記載がないことから、雌雄のいずれにも記載をしております。そこで注釈5)をつけまして、「雌雄不明」という記載をしております。該当する記載は20ページの表6の右側の2列、上から6センチほどのところにございます。

22ページ、この注釈5)の記載に関してですが、曾根先生から雌雄不明について、単に雌雄不明では説明が不十分なのではないかというコメントをいただいておりますので、記載させていただきました。

25ページ、表7でございます。25ページの一番右の列、上から6センチほどのところに「変異」という記載がございます。一腹当たりの変異を伴う胎児の増加について、変異に注釈3)をつけまして、変異の具体例を過剰腰助等と記載をしております。

27ページの表8につきましても、同様の追記をしております。

28ページの3行目、⑨の試験でございます。Emaら(1990)の試験を記載しておりますが、Emaらの試験は複数ございまして、Emaらの行った試験というものは試験デザインが類似したものでありますので、参考としている試験を含め、Emaらの試験を⑨～⑫まで連続してまとめて記載してございます。

29ページの13行目から、参考とした試験の記載がございます。参考とする試験に関しましては、毒性所見に関して表で記載していたものは表を削除いたしまして、文章で記載するよう修正をしております。脚注7をつけまして、参考とした理由につきまして、修正をして記載させていただいております。

これに関しまして、30ページでございますが、13～14行目でございますとおり、中江先生からコメントをいただいております。

34ページの⑫のa、b、cに関しては、参考とした試験でございます。先ほどの⑨の試験と同様に表を削除いたしまして、文章で記載をしております。それぞれ参考とした理由に

関しましては、34ページ、35ページにあります脚注9、10、11に修正した上で記載しております。

17～18行目にございますとおり、これに関しましても中江先生からコメントをいただいております。

43ページの16行目から⑩の試験でございますが、前回、参考の位置づけとすることに決まりましたので、参考として表を削除し、文章のみを記載しております。脚注に参考とした理由も記載しております。

44ページの14行目からでございますが、この試験で見られました所見に関しまして、BBP投与による影響として毒性学的に説明することは困難とした理由を4つほど挙げてございますが、前回の御審議の結果、4つの理由の順番を入れ替えて記載するよう決まりましたので、入れ替えて記載しております。

この理由に関して32行目からでございますが、中江先生から④の理由に関して、これを説明困難とする理由に挙げることに抵抗がある旨のコメントをいただいております。

47ページ、⑮の試験に関しては参考でございますので、これも表を削除いたしまして、文章で記載し、脚注に参考の理由を修正して記載させていただいております。

この理由に関しましては48ページの1行目からでございますが、先ほどの⑨、⑫のa～cと同じように、一用量投与した旨を参考とした理由に記載しておりますが、この記載は不要とのコメントを中江先生からいただいております。

59ページ、「⑳生殖・発生毒性の作用機序、その他の知見」でございます。a～dに関しましては取り消し線をしておりますが、先ほど御説明をしたとおり、Emaらの試験でありますので、記載の位置を移動しております。

64ページからのe～kとしていた試験に関しましては、a～gとして番号を変更して記載しております。

69ページの18行目から、内分泌系及び生殖・発生への影響に関するまとめを記載してございます。このまとめに関しましては20行目にございますとおり、毒性と判断した所見及びこれらの試験のうち、低いNOAEL、LOAELをまとめるという記載にしており、参考とした試験の所見も混ざってございましたので、それについては全体的に省いております。

70ページの1行目から「(b) 親動物の生殖毒性」に関するまとめでございます。

10行目に二世代生殖毒性試験のF1の親動物のみで見られた所見であることがわかるように記載を修正させていただいております。

71ページの4行目から「b. 児動物の発生毒性」、5行目から「(a) 胚及び胎児の生存、発育及び生殖器系に対する影響」についてまとめがございますが、7行目から「胎児の変異・奇形の増加」との記載がありますが、これに関して具体例がわかるように「変異・過剰腰助等」という言葉を追加してございます。

14行目にございますとおり、中江先生から、変異と奇形の分類に関してコメントをいただいております。

このコメントに関しまして、田中先生に事前に御相談をさせていただいたところ、20行目にありますとおり、田中先生からもととの分類の定義と現在の分類の方法に関してコメントをいただいております。

このコメントに関しまして、30行目、中江先生からコメントをいただいておりますので、記載させていただいております。

田中先生はまだ到着していないようですが、この変異と奇形に関しまして、田中先生から文献を提供いただきましたので、机上配布資料として机の上に置かせていただいております。

81ページ、ここはヒトに対する暴露量の推定の項に入っておりますが、11行目「②化粧品からの暴露」を記載しております。

26～31行目の記載に関しては、22～25行目のとおりに修正をさせていただいたのですが、前回御欠席された六鹿先生から、33行目に記載がありますとおり、この記載に関して修正案をいただいております。

89ページの7行目から「3. ヒトに対する暴露状況のまとめ」を記載しております。このまとめに関しましては、16～18行目に記載しておりました、高暴露者に関する記載に関しまして、14行目の二重下線が引いてありますとおり、事実関係のみを記載するよう修正しております。

修正に関しては以上でございます。

○能美座長 どうもありがとうございました。

ただいま資料1-1と1-2について、修正点の説明があったわけですが、これについて、各先生のほうから御意見等があれば、出していただければと思います。

最初に資料1-1について、何か御意見、コメントがあれば、いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

中江先生のほうから、幾つかコメントをいただいているかと思えます。

○中江専門委員 最初は、資料1-1の26ページです。28～29行目の私のコメントですが、これ以降にも、資料1-2にも同じことが何度も出てきますが、これは一用量であることが別に参考資料とする要因にならないので、止めてくださいという話です。同じことは、24ページの脚注20であったり、あるいは32ページの脚注23などで既に反映されておりますので、それと同じで結構でないかということです。

一つ一つ言ったほうがいいですか。ざっくりでいいですか。どうしたらいいでしょう。

○能美座長 資料1-1の26ページの下脚注「一用量をラットに投与し」というところで、ほかのところも「一用量」を削ったほうがということだったと思いますけれども、私も見せていただいて、参考資料にしている理由が前回も議論があったかなと思うのですが、

最終的なTDIの設定等に直接関わってこないようなものについて、参考資料という扱いにしましようというお話だったと思いますが、その場合、中江先生のお話ですと、一用量しかない試験であっても、TDIやADIの設定に用いられる場合もあるのだし、というのがこの間のお話ではあったかなと思うのですが、今回ですと、この後、食品健康影響評価にも出てくるNagaoの論文やTy1の論文やその他、幾つか用量をとっているような試験もあるので、この物質についての収集できた文献の中から見ると、複数の用量をとっている試験が幾つもあるので、そういう意味でこれらについては一用量であるので、TDIの設定には用いないので参考資料にしましたと、そういう流れかなと思います。

ですから、もっと別な状況で、例えば、同じ調査会であったとしても、文献として集められたものが一用量のものが大部分であるとかいうような場合には、そういうものがむしろ食品健康影響評価において重要な役割を果たす場合もあるだろうと私は理解をしたところですけども、いかがでしょうか。

○中江専門委員　そういうことではなくて、例えば、今の26ページの脚注21について、参考資料にした理由は、特定の毒性指標について云々と比較したものであって、先生がおっしゃったように、TDIの設定とかに用いない点にあります。だから、参考にしたのであって、一用量であることは参考にした理由でないから要りませんと言っているだけのことです。

先ほども申し上げたように、例えば24ページの脚注20では、既に一用量であることが消してありますね。これは、私が言わんとしたことと同じ理由で消したはずです。あるいは32ページの脚注23も同じように、既に一用量であることは消してあります。それも同じことです。

結局、一用量であるかどうかというのは、参考資料にすることと関係のないことなので、その理由にならない。しかも既にそれを反映しているものがあるのだから、ほかのものもそうすべきでしょうというのが私の答えです。一貫性の問題もあります。

○能美座長　そうですね。私も26～27ページに出てくる表6を見てみますと、特定の毒性指標がこの場合ですと、27ページにずらずらと書いてあるような体重の増加とか血糖値というのが、特定の毒性指標を意味するわけですね。ただ、必ずしもこれを見ていて、特定の毒性指標というよりは、むしろ普通の血液生化学の指標なのではないかと思います。特定の毒性指標と言うと何か非常に特殊な指標だけを見たという印象を受けるのですが、これだけを見ると、普通の投与をして、血液生化学やその他もろもろを調べたというような印象を受けます。

一用量でもあり、かつ通常の毒性指標について調べたのだというように、そういうところかなと思いますけれども、事務局のほうとしてはいかがですか。

○関野評価第一課長　前回からこの辺は御議論をいただいているところだとは思っており

ますが、恐らく前回も含めて確認できたことは、事務局としての考え方でもありますが、杓子定規に一用量だからと言って、ほかの理由なしに全て参考にはしないということで、個々の試験の内容を見て、さらには先ほど座長も少しおっしゃられておりましたが、例えば、同じような反復毒性の試験があり、より条件が整っていて評価に十分資するような、ほかの情報文献があれば、それは優先をするということもケースとしてはあるのかもしれない。

いずれにしても、一用量だからということについて、26ページの記載に関しては続きとして、特定の毒性指標についてというような形での理由づけも一応なされていると考えられると思いますので、複数の箇所について、まだ一用量であることについて残っておりますが、それがなくても参考にする理由として、読んだ方が納得していただけるのであれば、記述に関しては不要かと考えておりますので、今回御意見をいただいたような整理もあり得るのではないかと考えております。

○能美座長 この部分についてはよろしいですか。一用量については外してもいいではないかということですか。

では、そういうことで先に進めたいと思います。あとはAhmadらの⑰の試験ということですか。

○松本評価専門官 資料1-2の43ページです。

○能美座長 資料1-2の43ページあるいは44ページですけれども、このAhmadの論文は非常に低い用量で妊娠期間の延長ですとか、そういうものが見られたという試験ですが、幾つかの理由で44ページに記載されているような、ラットの使っている系統、あるいは動物の数が不明であるという理由で参考資料としているわけですが、中江先生からこのところで③、④、どうぞ。

○中江専門委員 蒸し返すようで申しわけないのですがけれども、このものを参考にするものであったり、このもののデータが毒性学的に説明をすることが困難であるということには、別に私も今さら異論を唱えません。しかし、ここで①、②、③、④とある内の①、②、③はいいとして、④は単純にこの試験で4mgで毒性所見が出ているけれども、ほかの試験で出ていませんよということが書いてあるだけです。しかし、これはやっていないからだという話だけなので、それをもって、このもので4mgで出ている変化が毒性学的にどうこういうことを評価することはできないですから、理由にはならない。

①、②、③の理由だけで、十分この調査会が言わんとすることは理由づけられるので、そんな無理な理由をつける必要はない。これをつけることによって、逆にパブコメなどの時に、どうしてこれを毒性学的所見と認めないのだという批判が起きる根拠になり得るの

で、そういうことはやめておいたほうがいいでしょうというのが私の意見です。

○能美座長 何かこれについて御意見はございますか。この④は、事務局としてはいかがですか。

○今井課長補佐 ③と④については似たような趣旨が述べられておりますので、④が記載されていなくても成立するかと思います。

○能美座長 中江先生、これは一つの文章に、③の中に④も含めるような文章ではまずいですか。

○中江専門委員 私は③と④が同じことを言っているとは思わないのです。④は④、③は③ですから。何度も言っているように、③までは別に結構ですよ。それは前回までに議論をした内容だから、それで結構ですよ。それに対して反論はしていない。④について、私は好ましくないと思っているという意味です。だから、③と④を一緒にするという、そもそもそういうことは考えないです。

○能美座長 では、この④については削除でもよろしいですか。  
どうぞ。

○関野評価第一課長 最終的には、調査会の総意ということで決めていただければいいと思っておりますけれども、④の記述がある背景としましては、若干複数の研究者あるいはAhmadさんが別の試験ということで行った場合のいわゆる再現性ということについて、若干議論があったことが少しこの記述と関連して残っているのではないかと思っております。ただ、事実上、①～③のところではレポートの取り扱いについて整理が完結できているということであれば、あえて④が要るか要らないかということであれば、不要というような判断もでき得るかと思っております。

○能美座長 では、そういう形で、④は削除という形で進めさせていただきたいと思いません。よろしいでしょうか。  
どうぞ。

○中江専門委員 48ページの1～2行目にあるコメントとか、さっきの一用量云々があと3個ほど出てくるのかな。もう一個ありましたね。それはそれでよろしいですか。

○能美座長 どうでしょうか。きょうは食品健康影響評価まで進めたいというところが

ありまして、むしろ飛ばさせていただいて、最後に議論という形ではまずいですか。

○関野評価第一課長 恐らく今、探されているのは34ページと47ページのところかと思います。いずれも先ほどの書きぶりと同じようなところに対して、冒頭「一用量をラットに投与し」という書き方なので、その続きの文章で参考とする理由が成立しているのであれば、不要かと思っております。

ただ、一つ申し上げておきたいのは、一用量だからということに関しては、それぞれ用量反応性を見るようなケースにおいては、それが致命的になるということでの参考とする理由にはなる場合もあろうかと思っておりますが、今回見いただいているような文献については、そのほかにも参考とする理由がございますので、特段ここでは一用量に関する記載がなくても十分参考とする理由にはなっていると考えております。

○能美座長 では、これは削除しても問題ないということですか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 あと、22ページに曾根先生のコメントがあります。

○能美座長 曾根先生、ここはいかがですか。

○曾根専門委員 この件に関しましては、mating indexがそのまま雄の受精率と考える研究者もいるかもしれませんので、ただ「雌雄不明」だけだと不親切かなと思ひまして、脚注1)のように「原著にデータは示されていない」など、私の例文も長いかもしれませんが、「原著においては、mating indexと記載されているが」とか、何か説明が必要ではないかと思ひます。

○能美座長 この点をもう少し事務局のほうから、こういうような形で記載をした説明をしていただけますか。

○今井課長補佐 趣旨は曾根先生がおっしゃったとおりで、それを「雌雄不明」と記載いたしまして、先生方に見ていただいた次第です。

○能美座長 曾根先生、脚注のところをもう少し言葉を足したほうがいいですか。

○曾根専門委員 そうです。脚注のところを「原著においては、mating indexと記載されているが、雌雄は不明」とか、少し言葉を補助するといいと思ひます。

○能美座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 一応念のため申し上げておきたいと思っているのですが、今回の場合であれば、ある程度、理由がたどれて、こういった丁寧な説明も可能な場合もあるのかとは思っておりますけれども、場合によってはその辺の経緯、背景がわからない中で雌雄不明という場合もございますので、評価書の中の記述としては雌雄不明ということにするのも、他や今後の並びとかもあって、そういう書き方もあるのではないかと考えております。

ただ、一方で、この場でこういった形で御指摘いただいたり、御意見としていただいておりますので、記録にはきちんと、そういった背景としての理由が残りますので、その辺は全て評価書に今後も詳細な理由も含めて書いていくのか、評価書の中では雌雄不明とだけさせていただいて、きちんと形跡として記録には残しておくという中で、それがたどれるというような整理もある意味、今後のいろいろな調べる上での負担ということも考えますと、そういう選択肢も事務局としてはあるのではないかと考えている次第でございます。

○能美座長 では、よろしいでしょうか。

あとは田中先生がいらしたのでよかったと思いますが、variationとmalformation、奇形と変異の問題で、これは何ページでしたか。

○今井課長補佐 71ページです。

○能美座長 資料1-2の71ページで、もともとの文献にvariationという言葉があるわけですね。あとmalformationというのものもあるわけですか。それがそれぞれ何を意味しているかということで、中江先生からのコメントをいただいて、それに対して、田中先生からさらに説明があるということですが、この点について、中江先生、田中先生からコメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○中江専門委員 私のコメントは、71ページの15～19行目に書いたように、前回の調査会での議論のときにお聞きした、いわゆる小奇形、大奇形、産まれてくるかこないかという定義に基づけば、合わないのこともありますけれども、どうですかという議論があって、前回は時間がないということでスルーされたので、未解決のまま残っていましたから、どうなっているのですかとお聞きしたところ、田中先生からのコメントが21行目から、そのようにお返しいただいたので、それを拝見して、そうすると前回の調査会での議論のときに提示された定義と違う定義がなされていると。

それはそれで専門家の御意見ですから構わないのですけれども、そうすると71ページの33行目から72ページの5行目までにある3つの質問が新たに発生したので、専門家の意見を

お聞きしたいというのが私のコメントです。

○能美座長 田中先生、いかがですか。

○田中専門委員 一番最初のきっかけの中江先生からの質問が、変異という言葉がその専門分野の方言なのかというお尋ねだったと思ったので、最初はそうですと。つまり、催奇形性試験とかにはmalformationとvariationという言葉を使って普通に使っているということがまずありまして、その後には、では、malformationとvariationがどう違うのだというお話がありました。

それに関しましては21行目から、これはいわゆる教科書からの引用ですけれども、形態異常を普通は奇形と変異に分けて、これが大もとの定義は一番最初に中江先生が言われたように、小奇形と大奇形の分け方で言う、いわゆる非常に重篤なものに関しては奇形としている。ある一定頻度で出て、生存とかに影響がないものについては変異としているということがあります。

それに対して、また中江先生からの御質問に関しての回答としましては、机上配布資料でお配りしましたけれども、『DEVELOPMENTAL and REPRODUCTIVE TOXICOLOGY』という生殖の分野での教科書ですが、ここで著者が挙げているのは、Charles riverのCD (SD) ラットの例です。生殖試験でよく使われているものですが、その試験でラボでの背景データはこういうもので、報告者のラボではこれを変異としていますということで、この教科書にはそういうふうに挙げられています。

ただ、あくまでも、そのラボではこういう所見を変異として扱っていますけれども、実際に何%くらいの頻度で出ているものについては変異としているのだとか、そういう説明は一切ありません。それについては各ラボでそれぞれの背景データを考慮して、なおかつ、もともとの挙げられている定義である、いわゆる重篤度ですとか、あるいは発生過程において、例えば、胎児の時期ではそういうふうな変異、奇形という形で出ているけれども、発達していく段階で消えてしまうようなものについては変異と考えるのだとか、そういう複数の考え方というか、その定義を挙げられていて、それについては各ラボで考えなさいといえますか、各ラボで奇形と変異を区別しなさいということになっていますので、中江先生が言われる、一般的にこの動物種でこの頻度で出ているものについては奇形とすとか、あるいは変異とすというものは、一般的なものとしては存在しません。

○能美座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○中江専門委員 ということは、各ラボなり研究者なりが恣意的に決めていいということですか。個々ラボが、うちこうしますよと、それでいいわけですね。

○田中専門委員　そうです。

○中江専門委員　そういうことなのであれば、本調査会ではどういう基準で決めるのですか。例えば、71ページであれば、過剰肋骨等は変異に入れている。肋骨の癒合あるいは欠損は奇形に入れている。肋骨が増えたものは変異だけれども、減ったものは奇形にしているわけです。どちらも実は肋骨の形成異常ですね。本質的には同じものだけれども、増えているか減っているかだけの話で、増えようが減ろうが死にはしない、産まれてきます。

そういう意味で、どこに本質的な差があるのか、私にはわかりませんが、それが頻度だとおっしゃるのであれば、頻度が違うのならそれでいいのですが。調査会ではこれこれという定義にしますということにするのか。あるいは今のお話であれば、もとの論文に書いてあるのをそのまま何の吟味もなしにするのか。その点について、皆さんはどうお考えなのでしょうか。

○田中専門委員　私としましては、その論文でmalformationとして肋骨の癒合だとか、そういうのは書かれていましたし、variationとして腰肋骨の過剰とか、その言葉がデータとして出ていましたので、それはそれをそのまま採用するしかないのではないかと思います。その施設がこれはmalformationとしたのだと。この所見はvariationとしたのだということで、それを文献にそういうふうに書いてありますので、それはそのまま採用といいますか、それをさらに食品安全委員会のほうで定義を変えるということはする必要がないと思います。

○能美座長　ほかの方、何か御意見はございますか。どうぞ。

○中江専門委員　であれば、ここではないのだと思いますけれども、変異だ、奇形だということが初めてこの評価書に出てくるところに、今おっしゃったような脚注を載せたほうがよろしいのではないですか。論文によって違う可能性があるということは、評価書の中でも違う可能性もあるわけですね。実際にあるのかどうかは見えていませんけれども。最初に変異だの奇形だのが出てくるところに脚注で、変異と奇形の分類については参照元の文献のそれに従ったとか、そういう表現を入れていただければ、今の田中先生のお話と合うので、ある変化がある場所では奇形になっていて、別の場所では変異になっていても、その脚注さえあれば、問題はないので、そうしておいていただければ、私としてはありがたいです。

○能美座長　どうぞ。

○小野専門委員　そういう脚注を入れるという案もあるかもしれないですけども、あえて分けなくてもいいのではないかと思っていて、これは「変異・奇形の増加」の後ろに括弧内で所見を書くのでしたら、今は「変異：過剰腰肋等、奇形：肋骨癒合」云々と書いていますが、別にここの括弧内は変異と奇形を分けなくて、過剰腰肋、肋骨の癒合または云々と、変異・奇形として、こういった所見という一括の記載でいいのではないかと思います。

○能美座長　私もここで定義云々というほどの問題ではないと思います。

○小野専門委員　もともと、たしか中江先生の指摘は、変異と書かれると遺伝子の変異とごっちゃになりかねないと。ただ、催奇形性のところで変異という言葉を使うのは、確かに使います。もしその変異と単に書くのが気になるというのであれば、ここは骨格変異と書くべきだと思います。もしかしたら内臓変異も出ていたら、通常は骨格変異と内臓変異と分けて記載するのですが、今は変異だけ書いてありますけれども、もしどうしてもその変異という言葉が気になるのであれば、骨格変異・奇形という形にすればいいのではないかと思います。

○能美座長　その中身として、ここに。

○小野専門委員　中身としては今、書いてある、括弧内は変異が何で、奇形が何という記載はなしで、羅列で構わない。

○中江専門委員　私のもともとのコメントとしては、小野先生のおっしゃるとおりです。それでもいいのですけれども、そうすると例えば、27ページの表8、実際には28ページですが、表の脚注の2と3は、変異が何であって、奇形が何であると別々のものに脚注がついているので、今度はそことの整合性が出てきます。

私がさっきから何度も、ほかにもありますよとか、最初に出たときにとか言っているのは、そういうことです。こちらを変えれば、あちらが変わるので。

○能美座長　中江先生、それは資料何番の何ページですか。

○中江専門委員　資料1-2の27ページの表8の胎児のほうに、1,640に変異と奇形胎児が出てきて、表の脚注として2、3が振ってあって、それぞれに28ページの一番上で、2について変異は過剰腰肋ですと。奇形はこれこれですと書いてあるので、ここでは奇形と変異が分かれていますから、さっきの話になるわけです。

私は、はっきり言えば、どちらでもいいです。どちらでもいいし、本質的には全部奇形でよかったのではないかというのが、そもそもの最初の私のコメントだったので。ただ、

それを変異と奇形に分けるという話になったから、それなら、その定義は何ですかという話になったわけです。

先ほどの田中先生のコメントだと、繰り返しになりますけれども、要は著者次第ということなのであれば、変わるかもしれない、あるいは変わるだろうということがあるので、それでもいいよ、そういうものなのだよということを最初に出たときに脚注に書いておけば、あとは別に変わっていきようが変わっていきまいが、もうそういうものなのだからということになるので、よろしいのではないですかということを書いたままです。

○能美座長 どうぞ。

○小野専門委員 27ページの試験は、これはもう著者らの記載に従って書いてあるので、これはこれでいいのではないですか。著者らがそういうふうに書いていると。

○中江専門委員 それはいいのだけれども、そういうものですよというのを生殖・発生毒性を知らない人にはわからないから、普通、科学用語は厳密に定義されるものなので、あるいはそうであるべきとは言いませんけれども、そうあるほうがいいものなのだけれども、この特定の専門分野においてはそういうことをすると。それはその専門分野外の人にはある意味奇異に思われるので、例えば、私は奇異に思いますから、最初にこれはそういうものですよ。言葉はともかくとして、この分野の専門的にはそういうものなので、この評価書でもその習慣に従っていますということを書いておけば、奇異に思っても、ああそうかと思われる。それがないと、専門分野以外の人是非常に奇異に思うということです。

○能美座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 中江先生のような御提案というか、そういう整理の仕方も可能性としてはあるとは思うのですが、言葉は悪いのですが、大上段にそういった基本ルールのような形にするにはもう少し経験と言いましょうか、実績を重ねて検証をしていったほうがいいなというのがまず一点。

むしろ、そういったことを考えますと、71ページの取り扱いに関しましては、個々の論文とか文献、あるいは試験成績に関しまして、それぞれ出だしのところの71ページの6行目にございますとおり、何々の試験においてと。それでさらに引用文献を括弧書きで書いているということ。さらには、語尾のところ結びとして10行目あたりで見られたというような形で、ある程度文献に対して客観的な事実を書き記すような書き方で一つ一つ原著に従って記載をしているということがわかるような工夫をしばらくの間、させていただく中で、また少し時間をいただいて考えていくということではいかがかと思っている次第ですが、いかがでございましょうか。

○能美座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 私は反対ですけれども、皆さんがよろしければ、それは調査会の意向として、そうしてくださっても結構です。

○能美座長 いかがですか。事務局の考えとして、統一的にこうするというのではなくて、それぞれの文献ごとに変異あるいは骨格変異であれば、それが何を意味しているかということ脚注なりで説明するということだと思いますが、何か事務局から発言はありますか。よろしいですか。

では、そういう形で進めさせていただきます。

六鹿先生からのコメントは何ページでしたか。

○松本評価専門官 81ページです。

○能美座長 では、先生、説明をお願いします。

○六鹿専門委員 こちらは化粧品の結果についてのコメントですが、数は少ないのですけれども、化粧品から検出はされていると。検出されている以上、その製品から暴露される人もいるわけですが、その後の一日摂取量の推定の中で、平均値はともかく最大値のほうにも化粧品とその上の玩具、その他に関して見積もらないことにしたわけなので、見積もりに加えない理由があったほうがいいのではないかと考えまして、82ページの3～4行目の文章の部分を追加したほうがいいのではないかという提案です。

ただ、この内容に関しては、化粧品だけではなくて、玩具に関しても一部で検出されているものもあるので、この3～4行目の理由自体を「(5) その他」全体に対して記載を修正したほうがいいのかと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

ここについて、御意見はございますか。これは分析をしたけれども、ほとんどのものは検出限界以下だったというところですね。

事務局のほうは何か意見はありますか。この六鹿先生からの修文、あるいはほかの先生方でも結構ですけれども。

○関野評価第一課長 六鹿先生からの御意見は2つの文章に分かれているかと思いますが、前段の一つ目の文章に関しましては、もともとの原案であります81ページの24行目にございます「含有量の正確さに疑問あり」といったところを丁寧に書いたほうがいいのではない

いかという趣旨だと理解しています。これは御議論をいただいて、ある程度の修文の必要性があるのではないかと考えております。

その後、それに続きます六鹿先生の御提案の「さらに」以下の文章に関しましては、最終的に化粧品からの暴露を考慮しないこととしたということで、むしろ化粧品からの暴露は無視できるという意味でとらえられてしまうと、そこまで判断できるかどうかということに関して、それぞれの先生方の御意見をいただく必要があるかと思っておりますので、この二つ目の「さらに」から始まる文章の必要性について、御議論をいただければと思っております。

○能美座長 82ページの2行目の「さらに」から3行目、4行目あたりですね。そこまで入れたほうがいいですか、あるいはそこまで入れる必要がありますかということですが、事務局から「さらに」のところまで入れる必要がありますかという質問があったわけですが、六鹿先生、最初にもしあれでしたら、コメントをいただければと思います。

○六鹿専門委員 この文章は評価書を読んでいて、わざわざ検出されたという例が書いてあるのに無視するという意味ではないのですけれども、化粧品や玩具から暴露される人はすごく局在化してしまっていて、その暴露量推定に加えるのにちょっと無理があるというか、そういう観点で考慮しないという意味を入れたほうがいいのではないかとということで、ちょっと説明が足りなかったかもしれないですけれども、そういう意味です。

○山添委員 私も読ませていただいて、81ページの24行目の「含有量の正確さ」と書いてあるから問題になるので、これは意味としては平均含有量として用いるには疑問があるというニュアンスではないのですか。余りにもばらつきが多くて、出ているものがほんのわずかであるので、これを平均含有量として用いるには、本当に代表値なのかどうかということに疑問があるというニュアンスではないかと思えます。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 82ページの2行目の「考えた」までを81ページの22～25行に置き換える形にして、「さらに」以降はむしろ29～31行目のところで、(1)～(4)は入れましたと書いてあるのに対して、先ほど六鹿先生がおっしゃったように、化粧品だけでなしに玩具もという意味ですね。だから、「さらに」のところ玩具のことも書いた上で、ここにはこういう理由で入れていませんというのを29～31行目に追加すれば、先生のおっしゃっている趣旨に合うのではないですか。

○六鹿専門委員 そのとおりです。その他のまとめとして、これを用いないと書くか、(6)

の最初に対象として（１）～（４）は使って、（５）は使わなかったという理由を書くか、どちらかにしたほうが良いと思います。

○能美座長 事務局、今のような考えでいかがですか。よろしいですか。

○関野評価第一課長 間違えないようにもう一度相談させていただいて、文章は整えたいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

では、もう一度、文章については六鹿先生とも相談をして、修正の文章をつくっていただくということにしたいと思います。

89ページに「3. ヒトに対する暴露状況のまとめ」がありますが、これについては何かコメント等がございますでしょうか。よろしいですか。

よろしいようでしたら、次の項目へ進めさせていただきたいと思います。今度は資料2のほうですね。「3. ヒトにおける影響」について議論を行っていききたいと思います。

資料2について、事務局のほうから説明をお願いします。

○松本評価専門官 資料2につきまして、御説明させていただきます。この資料に関しましては、前回も御説明させていただきました。前回と変わっている点に関しましては、前回御報告したとおり、吉永先生から情報提供をいただいた論文を追加いたしまして、本文と表について修正させていただいております。その部分については二重下線となっております。

この疫学研究に関しましては、生体試料中のBBPの代謝物濃度を暴露のバイオマーカーとしているものに限定して、ヒトにおける影響を検討しております。また、ハウスダスト中のBBP濃度を暴露指標とした疫学研究についても検討しております。

本文につきましては、各研究の対象者や指標や結果について、概要を簡潔に記載しております。各研究の詳細に関しましては、11ページ以降の表1にまとめてございます。今回の資料で11ページですが、10ページの次にあるものです。ページ数の11が抜けております。申しわけございません。

1ページ目の本文に戻っていただいて、9行目から①とございますが、①～⑫までございまして、12個のエンドポイントごとに7ページにかけて記載しております。表につきましても同じように①～⑫までのエンドポイントごとに記載をさせていただいております。

先に表について御説明させていただきますと、一番左の列に番号という欄がございますが、ここに\*を付した研究がございます。これに関しましては事前に担当である石原先生、吉永先生に文献を確認していただきまして、評価書に記載すべきかどうかという判断をしていただきまして、評価書に記載をする必要がないという判断をいただいたものでござい

ます。

続きまして、7ページに関しましては21行目<参考>といたしまして、皮膚適用による刺激性・感作性に関する報告を2つ記載してございます。

30行目から「(2)疫学報告における尿中MB<sub>2</sub>P濃度からのBBP摂取量試算」を記載しております。

8ページの3行目から「①試算対象」、9行目から「②試算方法」を記載しております。

9ページの14行目から「(3)ヒトにおける影響のまとめ」を記載しております。

15～23行目に関しましては、各エンドポイントにおいて関連は認められたものと認められなかったものがあったという旨と一貫していないという旨を記載させていただいております。

24行目からでございますが、雄のラットに特徴的な影響でございました、生殖系の影響に関する考察を記載しております。

28行目、括弧書きで「NOAEL〇〇mg/kg体重/日」となっておりますが、これに関しましては食品健康影響評価が終わりましたら、値を入れさせていただきたいと思っております。

30行目から結論でございます。現時点で入手できた文献からは、それぞれの影響指標について文献数は限られていること。影響指標について一貫した傾向が得られていないこと。BBPと同様の作用を及ぼすことが知られている他のフタル酸エステル類にも暴露されている可能性が高いこと。これらのことから疫学研究の結果をもとに、ヒトにおける量影響関係を推定することはできない。動物実験で認められた影響と同様の所見が認められた研究もあることから、今後も疫学的知見を注視していく必要があるという形でまとめさせていただいております。

この資料2に関しては、先生方から特に御意見はいただいております。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

○今井課長補佐 一点追加させていただきますと、先ほどの表の中で\*をつけた文献ですけれども、調査会での御了解が得られましたら、最終的な評価書からは落とすということで進めたいと思っております。

○能美座長 ありがとうございます。

吉永先生、全般的にコメントといいますか、何かございましたら。

○吉永専門委員 特にございませぬけれども、用語の点で少し直したほうがいいところで、指摘し忘れていたところがございます。一貫性のところですけども、一貫性と一致性と両方を入れたほうがいいのかと思います。その点だけ修正をお願いできたらと思います。

○能美座長 何ページあたりになりますか。

○吉永専門委員 何ページかは、今すぐにはあれですが。

○能美座長 後で、事務局のほうへお願いします。

○吉永専門委員 わかりました。

○能美座長 石原先生、いかがですか。

○石原専門委員 一点ですけれども、表1で研究デザインとか横軸が書いてありますね。そこに「交絡因子 解析方法」と書いてあるのですが、必ずしも交絡因子だけではないので、調整因子としたほうがよろしいのではないかと思います。

○能美座長 それでは、そういう形で修正させていただきます。  
吉永先生、今の点はよろしいですか。

○吉永専門委員 はい。

○能美座長 では、そのような形で修正をお願いします。

○山添委員 よくわからないので教えてほしいのですが、1ページの脚注の1に「クレアチニンの分子量を113.1として試算した」と書いてありますが、これは普通の補正と違うという意味ですか。

○能美座長 事務局、いかがですか。

○山添委員 これは普通の値のような気がします。

○今井課長補佐 確認させていただいてよろしいですか。

○山添委員 要は、尿中のクレアチニン値で補正をした後の値という意味なのか、わざわざ分子量も書いてあるので何か違う意味なのか。そこだけを明確にしておいてください。

○能美座長 それでは、そこは後で検討して、お答えしてください。

これから食品健康影響評価について議論を行いたいと思いますけれども、少し休憩を挟ませていただいて、10時20分から再開させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○能美座長 それでは、食品健康影響評価について議論を行いたいと思います。資料3と4について、事務局から説明をお願いします。

その前に今井さんのほうから、クレアチニンのことで回答がありますので、よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 山添先生から御指摘いただいたところですが、資料2の8ページに〈式1〉がございまして、UEというのがクレアチニン1g当たりのMB<sub>2</sub>P尿中排泄量ですが、クレアチニンがmolでしか記載がない文献がございましたので、先ほどの1ページの脚注の分子量を使って重量に換算をしました。

○山添委員 だから、特に表記は要らないと思います。

○能美座長 よろしいですか。そこは削除してしまっていいですね。

それでは、事務局のほうから、資料3と4について説明をお願いします。

○松本評価専門官 まず、資料3について御説明いたします。VI. 食品健康影響評価（案）でございます。

2～4行目に関しましては、BBPの概要を記載しております。

6行目から「1. 体内動態」として、経口投与されたBBPは速やかに吸収され、モノエステル体であるMBPまたはMB<sub>2</sub>Pに加水分解されます。ラットにおきましては、主にMBP、ヒトにおきましては主にMB<sub>2</sub>Pへと代謝されることがわかっております。

11行目から、ラットを用いた試験において経口投与されたBBPでございますが、組織への蓄積性は示されておられません。胎盤を通過することが示されております。

13行目から、ヒトにおける調査でございますが、経口摂取後24時間までに尿中に排泄されて、そのほとんどがグルクロン酸抱合と考えられております。

15行目、母乳からBBP及びその代謝物が検出された報告がございます。この体内動態に関しましては、松永専門委員に修正をいただいております。

18行目から「2. 毒性」をまとめております。

19行目から、げっ歯類を用いた各種試験の概要になります。影響といたしましては、主に体重、脾臓、膵臓、肝臓、腎臓、親動物の生殖、児動物の発生への影響がございました。

親動物の生殖への影響といたしましては、23行目にありますとおり、主に雄性生殖器への影響、雌性生殖器への影響、血中ホルモン濃度への影響、受胎率の低下、着床後胚損失率の増加が見られております。

26行目、児動物の発生への影響に関しましては、主に生存率の低下、体重低値、雄性生殖器への影響であるAGD短縮などが見られ、雌性生殖器への影響といたしましては、AGD増加が見られております。

29行目、発がん性試験におきましては、マウスでは腫瘍性病変が認められておりません。ラットにおきましては、雌に単核細胞白血病の増加が認められております。ラットを用いました慢性毒性/発がん性試験におきましては、雄に膵臓の腺房細胞腫瘍の増加が認められました。

32行目から、遺伝毒性試験についてですが、DNAとの反応に基づく変異を誘発することを示唆するものではなく、BBPは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えております。これらのことからTDIを設定することが可能であるとの判断できるとしております。

35行目、疫学研究につきまして、尿中MB<sub>z</sub>P濃度をBBP暴露の指標として生殖系への影響など、さまざまな影響指標との関連を調べた報告を検討しましたが、どの影響指標につきましても一貫した傾向の結果が得られていないことなどから、疫学研究の結果をもとにヒトにおける量影響関係を推定することはできないと考えました。

以上より、動物実験を用いた試験の結果に基づきTDIを設定することが適切であると判断しました。

6行目から「3. TDIの設定」でございます。こちらには二世世代生殖試験でありますNagao (2000) とTy1 (2004) について記載をしております。

7行目からでございます。動物実験を用いた試験において、最も低いNOELが得られた試験は、SDラットを用いました強制経口投与による二世世代生殖毒性試験 (Nagao et al. 2000) でございました。

9行目、親動物につきましては、F0の親動物における雌雄の流涎、雌の腎臓重量の増加、雄の血清中FSH濃度の上昇、F1親動物の雄における最終体重の低値、腎臓相対重量増加が見られ、この所見に基づきLOELが100 mg/kg体重/日、NOELが20 mg/kg体重/日でございました。

13行目、児動物につきましては、F1児動物における雌雄の出生時体重の低値、雌の血清中T3濃度の低下に基づきまして、LOELが100 mg/kg体重/日、NOELが20 mg/kg体重/日でございました。文章に関しましては、小野先生に修正していただいております。

17行目から、もう一つの二世世代生殖毒性試験でございます。SDラットを用いた混餌投与による二世世代生殖毒性試験 (Ty1 et al. 2004) でございます。この試験においてF1及びF2児動物の雄の出生時AGD短縮に基づきまして、LOELは250 mg/kg体重/日、NOELは50 mg/kg体重/日が得られました。参考でございますが、EFSAはこのTy1の試験をもとにTDIを設定してございます。

20行目、本専門調査会としては、同じラット二世世代生殖毒性試験であるTy1ら（2004）の試験及びNagaoら（2000）の試験のNOAELの差は、用量設定及び投与方法、強制経口または混餌投与の違いによるものであると考えられること、及びTy1ら（2004）の試験のNOAEL、LOAELの根拠とした雄児動物のAGD短縮は、Nagaoら（2000）の試験でも認められており、また、DEHPなどフタル酸エステルに共通して認められている特徴的な影響であり、生殖・発生毒性の指標として適切であると考えられていることから、得られた毒性所見をもとに総合的に判断し、Ty1ら（2004）の試験のNOAELに基づきTDIを設定することが適切と判断したとしております。したがって、本試験のNOAELの50 mg/kg体重/日を不確実係数100（種差10、個体差10）で除し、BBPのTDIを0.5 mg/kg体重/日と設定したとしております。

30行目以下は、その概要をまとめて記載してしております。

この案に関しまして、3ページの2行目ですが、小野先生からTDIの設定に関してコメントをいただきまして、修正案の形で載せさせていただいております。

16行目、本日御欠席の那須先生からコメントをいただきましたので、読ませていただきます。

17行目、1ページの34行目に「TDIを設定することが可能であると判断した」という記載がございます。この記載に関して、なぜ書いたのか不明です。もし可能であれば、TDIを記載すべきと思います。採否は別として。

もう一点が19行目からでございますが、二世世代生殖毒性試験からTDIを求めている点ですが、Nagaoらの実験では仔の低体重とT3への影響のNOAELが20 mg/kg体重/日です。一方、Ty1らのAGD短縮のNOAELが50 mg/kg体重/日です。個人的には、仔の低体重は毒性影響と考えていますので、低い数値となるNagaoらの実験からTDIを採用すべきであると思います。DEHPの場合は確かにAGD短縮をエンドポイントとしましたが、DBPは児動物の精母細胞の形成遅延、雌雄の児動物の乳腺の組織変性からTDIを算出してしております。DEHPとの毒性の比較も重要であります。個人的には現時点で最も低い数値が出ているNOAEL20 mg/kgとするNagaoらの研究がよいと思います。

29行目からは、中江先生から、4ページにかけてコメントをいただいております。TDI設定の記載に対するコメントでございます。

4ページの34行目、曾根先生からも文章が矛盾しているという内容のコメントをいただいております。

4ページの4行目、田中先生からも文章構成等に関するコメントをいただいております。

今回、食品健康影響評価の審議が円滑に進みますように、資料4を準備させていただきました。簡単に御説明しますが、ラットの二世世代生殖毒性試験の毒性所見の比較表となっております。縦軸に関しましては用量としておりまして、Nagao、Ty1、もう一つは経済産業省（2003）の試験を並べて記載させていただいております。

また、机上のほうにですが、Nagaoら（2000）の論文を配布させていただいております。論文のTableには、Nagaoの試験で見られたNOAELの所見のところにマークをつけさせていた

だいております。御審議に活用していただけたらと考えております。

最後にもう一点、参考資料が机上にあります。これにつきましては、亜急性毒性から生殖・発生毒性までの試験を一覧表にまとめたものでございます。参考に活用していただければと思います。

説明は以上となります。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、資料3、資料4につきまして、議論をしてみたいと思います。

体内動態については、何か追加の御発言はございますでしょうか。

○松永専門委員 特にございません。

○能美座長 では、毒性といいますか、資料3にありますように、Ty1らの試験の結果に基づいてTDIを設定するのか、あるいはNagaoらの試験の結果に基づいてTDIを設定していくのかということについて、各委員からの御意見をいただきたいと思います。

3ページに小野先生からコメントをいただいておりますけれども、小野先生、全般的に解説も含めて、御意見をいただければと思います。よろしくお願ひします。

○小野専門委員 ほかの先生のコメントを読ませていただくと、4対1で私が負ける感じですが、リスク評価の目的は何でもかんでも低い値にすれば、それは安全は確保できるのですが、どこまで安全かという、その最大値を求めることだと思います。同種の試験が幾つかある場合は、それを総合評価して、どこまで安全かという総合判断をするのが普通のことです。

今はそういう観点から言うと、このNagaoの試験とTy1の試験は横並びに評価していいものかどうかということが多分ポイントではないかと。いずれもSDラットを用いた二世代の試験で、違うのは強制経口、Ty1の試験は混餌であると。どちらかと言えば、暴露形態を考えると混餌投与のTy1の試験のほうが評価上は有用であるという考えもできると思います。

値を見ると、ほかの先生が言っているように、NOAEL自体はNagaoの試験は20と低い値ですが、Nagaoの試験でわかったことは、100は安全でない、20は安全であると。Ty1の試験でわかったことは、250は安全でない、50は安全であると。これが同列に評価をしていいと考える場合は、どちらの試験をとるのではなくて、総合判定として、50は安全であろうという考えにするのが妥当なのではないかというのが私の意見です。もしこれを同列に比較してはいけないという意見であれば、50は安全でないというエビデンスがあるということであれば、それは20をとるということになるだろうと考えます。

事務局のものと文章は余りよくない。私の修文も余りよくないのですが、その辺はもうちょっと文章は考えたほうが良いと思いますが、私の意見としては、そんな感じで

す。

○能美座長 ありがとうございます。

那須先生は本日御欠席ですけれども、結論としてはNagaoらの試験の結果をとったらしいことですね。

中江先生はいかがでしょう。

○中江専門委員 私の意見はそこに書いてあるとおりです。今、小野先生のおっしゃるとおりですが、だからと言って、普通のやり方でないやり方をする場合には、総合的だとか expert judgeというのは非常に便利な言い方だと思うのです。してはいけないという意味ではないのですが、それをするならするで、十分な根拠が必要であると。もともとのルールでないことをするのだから、もともとのルールでないことをしてもいいですよということ万人が認める記述が要る。現在の文言について、少なくとも私にはそう読めない。

しかも今のNagaoを捨ててTy1をとる理由は、一つが用量のお話ですけれども、もう一つとして、強制経口投与で云々というのが書いてある。用量については、今、申し上げたようなことです。投与方法に関する点は4ページの20行目以降に私のコメントを書いていますけれども、それを理由にするなら理由にするで、ちゃんと一貫性をとらないといけない。理由にしないのなら、別に関係ないです。理由にしないなら、逆に理由には挙げないでほしい。そういうのが私のコメントです。

○能美座長 曾根先生はいかがでしょう。

○曾根専門委員 私はTDIを決めるときに総合的に判断をするのではなくて、毒性と判断した所見において最も低いものをとるというルールがあると思っていましたので、それに基づくやはりNagaoらではないかと。先ほどの混餌と強制ですが、これまでの私の経験に基づく知識からは、混餌の場合には実際の暴露の形態と等しいですが、強制のほうがむしろ体内暴露量は正確なわけで、この食品安全委員会で食品の形態と等しい混餌投与がいいとかどうかということがちょっとわからなかったものですから、今までのclassicalなどうか、これまでのやり方を踏襲しますと、Nagaoらをとるべきではないかという意見です。

○能美座長 田中先生はいかがでしょう。

○田中専門委員 基本は今、曾根先生が言われたところで、私も総合評価というところが、似たような試験を一緒にして、今の用量の話で言うと、100と50の間に安全域があるのだろうというところを、今、資料4を見ますと経済産業省（2003）というのもあって、これは逆に言うと、この試験だけを見ると100まで出て、その下がないから、NOAELがないという

形になるわけですね。

そうすると多分、これでやるとさらにsafety factorを10かけなければいけないという話になるので、そういったことでの本当に評価という部分、TDIを出すための評価というところで中江先生も言われたように、こういう方法をとるのだということが認知されているのであればいいのですが、今のところ、私としてはそうではないのかなと思っていますので、やはり基本原則である一番低い用量のところをとるべきだと思います。

○能美座長 ほかの先生方、いかがですか。必ずしも毒性の先生方だけが決めるわけではなくて、それぞれの分野の方からも御意見があればと思いますが、いかがでしょうか。

これはNagaoらの試験の場合ですと、100 mg/kgで出ているいろいろな毒性所見がありますが、これのうちのどれがといいますか、全体が指標と考えるべきなのか。

もう一つは、この物質の作用メカニズムといたしましょうか、毒性の作用機構として、どういうものを推定するのかということですね。前のDEHPの場合ですと、妊娠している胎児に対する性ホルモンに対する一種の攪乱のようなことがメカニズムとして考えられたかと思えますけれども、今回のこの物質について、どういう毒性のメカニズムが考えられるのか。

それと、もう一つは、やはりヒトにそのメカニズムが外挿できるのかということが非常にポイントになるのではないかと思います。ですから、そういう毒性のメカニズムとして、これはどういうものを推定できるかというのは、何か御意見はありますでしょうか。

あるいはNagaoらの100 mg/kg体重/日で観察されているような毒性所見と、Ty1らの250 mg/kg体重/日で見えているようなAGD短縮とは、同じようなメカニズムで起きているのだと考えても問題はないのか。それとも、同じ物質であったとしても、別なメカニズムで起きているものだと考えるべきなのか。その点についてはいかがでしょうか。

○曾根専門委員 那須先生のコメントにも少し書かれていますけれども、DEHPとDBPとBBPは細かいメカニズムはわかりませんが、動物実験の影響が多分異なっています。そして、Nagaoらの文献の521ページのtable 5は、那須先生のコメントはT3ですが、FSH、LHなども20で影響が出ていますし、先ほどからヒトの健康影響の疫学のところで見ていまして、リスクと代謝物との影響のspectrumがこの3つの化学物質で違いますので、恐らく私の感覚からはDEHP、DBPとBBPの細かいメカニズムは違うのではないかと。むしろLH、FSH、T3とホルモン中枢性の視床下部系のホルモンに影響が出ているので、中枢作用がこのBBPが強いのかなと推測できると思います。ですので、やはり私としては一番低い20 mgをとってTDIとすべきではないかと考えます。

○能美座長 どうぞ。

○小野専門委員 私はNagaoの試験を無視しろと言っているわけではないですよ。Nagaoの試験で100で出ている所見は明らかなので、100は毒性がある、20は何もないのです。複数の試験を総合評価するのは余り例がないとほかの先生が言いますが、リスク評価の分野では普通のことです。Ty1の試験から言って、50は毒性がないことは証明されているわけです。50でリスクの懸念があるというエビデンスがあるのであれば、Ty1の試験を否定するべきだと思いますけれども、ほかの試験で50でリスクの懸念があるというエビデンスは、私が見た感じでは見てとれない。だから、50を否定するのであれば、逆にそのことを評価書に書かなければいけないと私は考えます。

○能美座長 評価書のほうに50では毒性の懸念があるのだということを書いていくべきではないか。そうしないと、この20をとったということの理由づけができないのではないか。そういう意見ですね。

○中江専門委員 総合評価をするのが普通であるのは、当然そのとおりです。ただし、私がさっき言ったのは、総合評価とかexpert judgeをするのであれば、当たり前と言え当たり前なのだけれども、一つの試験で評価できない。何らかの理由がある場合に複数の試験を横断的に見る必要が出てくるという意味なのであって、そちらを常に優先するわけではない。だから、原則論を使うことができない場合には、これこれの理由でできないから、そうでないこともしますという論法が通常やり方だと思います。

これも先ほど申し上げた、例えば、そういう意味でNagaoの試験は強制経口であると。Ty1は混餌なので、投与方法が違い、かつ混餌のほうが通常のヒトの暴露形態に近い。したがって、それらを総合的に判断するという論法は使える。

ただし、使えるけれども、その論法を使って総合評価をするというのであれば、強制経口は混餌よりもweight of evidenceが落ちますよということに関する一貫性を持たなければいけないと言っているのであります。

○能美座長 どうぞ。

○佐藤委員 いろいろ御議論をいただいていることですが、前回、私が申し上げたことの繰り返しになるかもしれませんが、こういう分野においては小野先生がおっしゃるような総合評価というか、文献全体を見ていただいて、その中で一番human relevantな影響であるとか、あるいはそういったものを評価いただくのがリスク評価のやり方だろうと思います。

それと対極にあるのが農薬のような申請者がいて、ガイドラインがあって、こういう試験でこういう結果を求めていますというのがはっきりしているものは、それぞれの試験についてNOAELを出して、多くの場合は一番小さいNOAELを出したのからADIを決めるという

やり方。これは基本的なルールになっていると思いますけれども、それがどこの調査会でも適用できるものではないということは既に申し上げたと思います。

それはなぜかという、こういうリサーチペーパーというのは研究者の興味に従って、自分の見たいところだけしか見ていないわけで、我々がリスク評価をするのに当たって、必ずしも十全なデータを提供してくれるものではない。そういう意味では、いろいろなものを見て、決めていかなければいけないということだろうと思います。

今回、TDIを出すに当たって、Nagaoの論文のいろいろな変化がhuman relevantであって重要であるという結論が出れば、それによろしいのだと思いますし、小野先生がおっしゃるように、50と100の間にあるだろうということが論理として成立すれば、そちらのほうをとっていただいて、TDIを決めていただければと思います。ただ、この評価書の作りが一つ一つのリサーチペーパーについてNOAELを出す、LOAELを出すというような形でつくってあるので、先生方をミスリーディングをしているところがあるのではないかと思います。

私はそれを気にして、修正をしたほうがいだろうなと思ったのですが、残念ながら、それはできていないのですが、単に評価書の中でそういうやり方をとってしまったので、少しミスリーディングの部分があるのではなかろうかという懸念もあって、こんな発言をさせていただいています。

○能美座長 どうもありがとうございます。

今、佐藤先生から非常に貴重な御意見をいただいたかと思えますけれども、そういうことも踏まえて御議論をいただければと思います。

私は、この2つのNagaoとTy1の試験を見ておって、例えば、Nagaoらの幾つかの100mg/kgで出ているような所見は、必ずしもTy1らの試験の250では出てこないわけですが、こういうことはごく当たり前のことなんでしょうか。

今、佐藤先生のほうからコメントがありましたけれども、Nagaoらの試験で観察されているような幾つかのホルモンに対する、中枢に対する作用というものの重みとといいますか、やはりこれはラットだけで起きることではなくて、ヒトでも起きることなのだと考えるべきなのか。Ty1らの試験のほうであれば、出生時のAGD短縮というものも動物に特有のものではなくて、ヒトでも起きると考えるべきなのかどうか。そういう点について、もちろんエビデンスはないわけですが、これまでの毒性研究の経験に照らして、どのように考えられるか、御議論をいただければと思うところです。

どうぞ。

○中江専門委員 今回の座長の御質問を見ると、例えば、Nagaoの100で出ているF1児動物の雌雄の出生時体重に関しては、Ty1のF1動物にも750で出ております。そういうように、ごくごく細かく見ると、Nagaoの500とTy1の750なり何なりは250と違うのかと言われると微妙になってきますが、例えば、出生時AGDに関しては、雄についてはTy1は250で雄で下がって

いると書いてあるのに対して、それはNagaoでは500で同じものが出ていますが、逆に言えば100では出ていないわけです。

Ty1とNagaoの両論文は同じような変化が出ていますから、両方とも全然違うことを言っているわけではないというのは、お答えできると思いますが、今、申し上げたように、逆に言えば、一個のエンドポイントだけで言うのはどうかと思うけれども、あえて言えば、今の雄の出生時AGD短縮については、Ty1に関しては250で出て、50では出ていないけれども、Nagaoでは500までいかないと思えない。100では出ていないというように微妙に差があるわけです。

さっきの佐藤先生のお話はもちろんそのとおりですけれども、ただ、今回の場合はNagaoのものもTy1のものもきちんとした匹数もあり、きちんと分析もされていて、佐藤先生が御懸念になったような研究者が自分の好きなところだけを見ているものではない。両方とも二世代生殖毒性試験として、投与方法は違いますし、用量設定も違いますが、それぞれに試験として成立している。だから、恣意的なものではないということは言えると思います。

したがって、個々の試験を個々の試験として判断しても構わない要件は伴っている。でも、今、申し上げたように、ある一つのポイントがこちらの試験ではもっと低い用量が出ているけれども、こちらではもっと高い用量でしか出ていないという微妙な差は当然あるわけです。それは試験ごとに違うのは当たり前だと言えば、それはそのとおりだけれども、そういう見方をしていくと、ひょっとしたら、なぜそうなるかというのは用量設定の問題ではなくて、今のAGDの話は用量設定の問題ではないので、ひょっとしたら投与方法の差なのかもしれない。そうすると、むしろ投与方法の違いを議論する必要があるかもしれないというような方向性になります。

もちろん、それに関しては、その議論の方向性でいいのかどうかという根拠はいまいませんけれども、必ずしもNOAELの数値がどうだというよりは、細かいメルクマールまで持っていけば、そういう差があるということもあります。繰り返して申し上げれば、Ty1で低い用量で出ているのが、Nagaoではもっと高い用量でないと出ないというのものもある。必ずしも全部そうではないですけれども、そういうふうに見るのなら、見ていただきたい。単純に50がないからというだけで言われると、ちょっと抵抗はあるということです。

○山添委員 確かに個々の実験で指標は大体同じような傾向は出ているけれども、出ているdoseが違うということだと思います。資料4の表を見ていただくと、経済産業省のデータでは強制経口投与です。こちらでは、児動物のところにAGDに関する指標は100でちゃんとあります。ある意味で、実験間でたまたま出る、出ないときもあるので、そういう傾向はあるのだと思います。

先ほどから小野先生がおっしゃっているのは、100で出ているものはそれはそれでよくて、要は下のどこに閾値があるのかという議論のときに、お互いのこれらの試験にほぼ同質の試験であるということが考えられれば、そのNOAELをどこに置くかという議論になるのだら

うと思います。

私はどちらかというと、この3つの試験はそれほど質が悪い試験ではなくて、それなりの試験をしていて、そうすると用量設定の関係から、どこにその閾値を置いていくかということを考えていただいて、その辺のところでも単一で判断するのか、あるいは3つの試験を見ながら、どこに置くのかということを見てもいいのではないかという気がいたします。

○能美座長 Nagaoらの試験ですと、20の上が100になっているわけですが、仮にここに50があったときに、ここで毒性所見が出るかということですね。推測ですけれども、それが右のTy1たちの試験の結果を流用できるようなものであれば、Nagaoたちがもし50mg/kgで試験を行っていたとしても毒性所見は見えなかったであろうというような推論を立てることができるかということです。

曾根先生、何かございますか。

○曾根専門委員 資料4のNagaoらの20のところは全て毒性所見なしですし、資料1-2のもとをたどっても20は毒性影響がないのですけれども、今回資料でいただいているNagaoらの原著では、20でも有意な差が幾つかありまして、私自身も審議をしたのですが、なぜ20に影響がないとしたのかという記憶がちょっと思い出せませんので、大変申しわけないですけれども、もう一度その理由をお聞かせ願えればと思います。

○能美座長 Nagaoの論文のどこら辺になりますか。

○曾根専門委員 table5とtable7です。

○山添委員 曾根先生、これはあくまでも生化学検査値ですね。ですから、変動する値です。この値だけから、これを毒性の指標とすることはできないと思います。

○高崎評価調整官 評価書としては、資料1-2の14ページに書いております。16行目からでございます。

○曾根専門委員 ただ、なぜそう思ったかといいますのは、こうやった全体の表を眺めてみますと、Nagaoらのほうは500でF0、F1もホルモンの影響が出ていますので、全体的に見ると、あるのかなという懸念がもう一度あったわけです。

○関野評価第一課長 補足でよろしいでしょうか。評価書の本文で言いますと、資料1-2の14ページ、今、話題になっていますホルモンの関係では29行目からが、所見としては認められているけれども、29行目以下に書いてある理由をもって毒性所見としないと判断

したという、一応経緯として、こういう形で当時fixしていただいていますので、論文をさかのぼって再度御審議いただく心配はないのかなと思っております。

○能美座長 このNagaoとTy1の2つの試験は同じSDラットを用いて、投与方法は違うということですが、確かに出てきている毒性所見は似たようなものがよく出ていて、AGDの短縮やホルモンに対する影響。ただし、用量に違いがあるのは確かにそうかなと思います。AGDに関しては、Nagaoらは500ですし、Ty1らは250という違いがありますし、ホルモン作用については、むしろNagaoたちが100で見られたに対して、Ty1たちでは750というような用量で見ているという違いはあるかと思えます。

その全体として、どうなのかというところですね。あくまでNagaoたちの試験では、50 mg/kgという試験は行われていないわけですが、こうした用量で試験を行ったとしても、右側にあるTy1たちと同じような、毒性所見なしという結果が出てくるだろうか。その可能性は高いかどうか。そこについて議論を少しさせていただければと思います。もちろん確定的な証拠はないわけですが、これまでの毒性試験をいろいろ経験された経験値から、そういうふうに推測ができるものなのか。それとも、決定的には言わないですけれども、違ったものとして考えるべきなのか。そこらについてはいかがでしょうか。

小野先生、もしあれでしたら、口火を切っていただければと思います。

○小野専門委員 私は、ここは総合評価でいいと最初に言いましたけれども、こういう議論をしなければいけないと思うのは、強制経口と混餌を並べてみて、どの先生も気づくと思いますけれども、明らかに混餌のほうが毒性の出方は弱いのではないかと見えます。同じ投与量がないから完全には言えないのですが、どうも混餌のほうが毒性の種類によっては弱いのではないかと。特に親の直接の影響は、混餌のほうが弱く出ているように私には見えます。

ただ、この物質の評価上、非常に重要視しなければいけないエンドポイントは、多分F1児というか、子どもへの影響なのだと思うので、そういう部分ではもちろん出ている所見が多少違いますが、いずれの試験でもF1児への影響がNOAELというか、LOAELの判定根拠になっていますので、そういうこともあって、それと混餌のほうが現実的な暴露には近いだろうということもあって、そういった総合判断で50でよいのではないかとというのが私の意見です。もちろん強制経口のほうが毒性が強そうだし、50では危ないのではないかと意見が、皆様方がそうであれば、それにすべきだとは思いますが。

○能美座長 その評価をしていくTDIを設定するに当たって、子どもに対する影響を重視すべきだということについてはいかがですか。

中江先生は何か御意見はございますか。

○中江専門委員 もちろん、それはそうだと思います。先ほど言われておりました、例えば、Nagaoが50をやっていたらどうなのかという話はわからないし、これが例えば、もっと幾つもあって、それを横並びで見た場合なら、もうちょっと細かい議論ができるのでしようけれども、経済産業省は100以下がないので、そういう意味での話になりませんが、Nagaoで50だったらどうなのか、Ty1で逆に言えば100だったらどうなのかということも言っても意味がありません。下が十分ないので経産省のものを除けば、どうだこうだという話を2つの論文で言っているわけですね。

投与方法の違いはともかくとしても、たった2つの試験でどうだこうだと言っている場合に、例えば、もっと極端なことを言えば、我々だってそうですが、同じグループが同じ実験条件でやっても、必ずしもばっちり同じデータが出るとは限らない。ものすごく用量が違えば別ですよ。例えば、Nagaoの500で出ているようなものは誰がやっても出るでしょうけれども、一番小さい、それこそNOAELがLOAELだというような、20と50だから結局2.5倍しか変わらないので、こういうところの再現性を同じ人たちがやってもどうかというのはわからないぐらいのことです。

ここで言えるのは、要は強制経口だろうが混餌であろうが、さっきから皆さんがおっしゃっているように、よく似た変化が出ますねと。その変化が出るということに関しては、このBBPはこういう変化を出すのだねと。ほかの発がん性だの慢性毒性だのと比べれば、兎動物への影響が最も低いところでsensitiveに出るのだねというのが一般的にわかるということである。

繰り返しになりますけれども、これが5つも6つも試験があるとか、あるいは20と50がものすごく差があるとか、例えば、これはTy1ではなく、Nagaoと経産省を比べろといったら20と100ですから、Nagaoに100があるというのもあります、そういうものすごく大きな差がある場合には、ほかに考えることが出てくるでしょうけれども、どういう変化が出て、どこが大事というのはみんなわかっていて、それは一緒だと。だけど、比べるものが2つしかない場合には、投与方法のことを考えないのならば、逆に言えば、20であって50がないとかいうことを重視するのは非常に危険な気がします。

これも先ほど申し上げましたけれども、どちらもある程度きっちりやられていて、generalに見ている試験だから、瑕疵がそんなにないです。これも繰り返しになって申しわけないですけれども、投与方法を重視するというなら、それはまた議論が別になるので、それを今は置くと、1対1の2つの試験を比べて20だ50だというのはある意味、非常に危険があると思うので、そうしたら、もう物理的に出ているもので見るほうが、最も基本的なルールにのっとったほうがより安全側であるわけだし、いいのではないですかと私は思います。

○能美座長 これはNagaoらの試験で子に対する影響ということであると、雌雄の出生時の体重低下と雌の血清中のT3濃度の低下とありますが、出生時の体重低下というものは単に一

一般的な毒性と申しますか、必ずしも中枢作用であるとか、あるいはホルモンに対する影響というのではなくて、一般的な毒性の一つだと考えてもいいわけですか。

例えば、Nagaoらの試験で100のところ、雌雄の出生時体重と雌血清中T3濃度と2つの指標が書いてありますが、これはそれぞれ別のメカニズムによって起きているのだと理解をしてよろしいわけですか。

○曾根専門委員 私は、別のメカニズムの可能性があると考えます。私の意見は中江先生と似ていますが、この3つの試験を見ると、F1動物の影響が一番感受性が高く、所見も種類が多いし、所見の頻度も多いので、この感受性というのが非常に高い。そう考えると、100で出るとするのは皆さんが一致している認識だと思いますから、その2分の1というのは、もしかしたら強制経口投与では何かしら出る可能性があるのではないかと、懸念をめぐり根拠がないので、やはり20でいくのが安全だと考えます。

○能美座長 そうしますと、例えば、今の曾根先生のお考えですと、出生時の児動物の体重の低値と血清中のT3濃度低下、そこがsensitiveなマーカーと申しますか、indexと考えてよろしいですか。

○曾根専門委員 そうですね。それと経済産業省のF1の雄の流涎も何かしら、その症状としては同じように出生時体重とかT3として出てきていないのですが、雄の流涎ということは何かしらの中枢性と関連しているようなものがあるのではないかと思います。精巣上体の影響もありますので、ホルモンとの関係もぬぐい切れないと考えます。

○能美座長 どうぞ。

○佐藤委員 先ほど申し上げたhuman relevantであるとか、あるいは見た所見の重篤性という意味から質問をさせていただきたいのですけれども、Nagaoらの論文の552ページのtable 6です。これは体重低下があるというふうに100のところ、有意差がついているわけですね。PND0で。那須先生のおっしゃるように、出生時体重の低下は恐らく、それこそ総合的な胎児への影響みたいなものを見ているのだらうと。そういう意味では非常に重要な所見であるということは私も思うのです。また、そうであるがゆえに、ほかの影響というのかなり受けていて、必ずしも投与物質の影響だけを見ているわけではないということだと思います。

この上のほうを見ていただきますと、生児の数が若干違いますね。要するに子どもの数が群ごとに平均値しかありませんけれども、違っていると。自分の経験だと、子どもの数が多いと出生時の体重が低いということはあるのだらうと思いますが、そういったことを考えた上でも、この出生時の体重をとるべきだということでしょうか。その辺のところを教

えていただきたいと思います。

○能美座長 いかがですか。

○曾根専門委員 佐藤先生のおっしゃることもそのとおりだと思いますので、それを却下できる根拠は今のところはないと思いますが、この毒性所見として雌雄の出生時体重をとったということは、ほかの物質の影響よりもBBPの投与の影響があるという判断をその当時はしたと思いますので、この100の出生時体重はやはり、その後のF2の児動物についてはNagaoらは見ていないのですが、特に経済産業省のほうはF2でも雄のAGDが出ていますので、総合的に考えるというか、Nagaoと経済産業省を同一に考えて、全体を考えてみますと、それがどういうメカニズムかというのは細かい判断はここではできませんけれども、F1の出生時体重は毒性影響だと思います。

○能美座長 小野先生、Nagaoらの100 mgで見られた影響のメカニズム、あるいはヒトにおける意義というのは何かお考えはございますか。

○小野専門委員 AGDの短縮は多分性成熟への影響を示しているのだと思います。高用量で経済産業省の試験でも精巣の発達への影響が出ていますから。出生時体重の低値は、メカニズムはと言われてもわかりませんが、例えば、Nagaoらの試験で言うと、経済産業省の試験でもそうですけれども、100では本当に生まれたときの体重だけが低くて、後は4日以降はもう有意差がないです。それに対して500とかになると、それ以降も離乳児まで有意差がついています。

高い用量では確かに性成熟だけではなくて、発達自体に影響が出ているのでしょうけれども、100での生まれたときだけ低いということに関しては、メカニズム的にもわかりませんし、2つの試験で出ているので、影響としては出るのだとは思いますが、親のほうの栄養状態とかにもよるかもしれませんので、何とも言えません。

○曾根専門委員 この試験自体はメカニズムはわからないのですが、最近のヒトでの研究で、出生時体重が低いと、その後の例えば、糖尿病の発症が高いとか、神経発達への影響があるとか、出産時の低体重がその後に影響を及ぼすということがいろいろなところで懸念されている事実が出ていますので、動物とヒトが仮に低体重に関して同一と考えますと、このNagaoらのF1の出生時体重の低下はやはり重要な毒性影響と考えるべきかと思います。

○能美座長 ほかに何か。

○山添委員 議論が100の値のことになっているのだけれども、やはり根本の問題はそれよ

り下のどこに閾値があるのかという、それを50にするか20にするかなので、先ほどから100のところはどうのこうのとは言いませんけれども、それはそれで指標でもう出てしまっていると思うので、それがどの辺のところかという議論をきちんとしていないと、それは100のときのデータがひっくり返るわけでもない、この影響が恐らく下限で、ぎりぎりのあたりで100で出ていると考えれば、50で切ってもいいと思うし、そのことがかなり深刻であって、すぐ下のところに閾値が来ると思えないと判断して20に持つてくるのか。その辺のところの判断はexpert judgeになるのではないかと思います。

○能美座長 繰り返しての質問になるかもしれませんが、田中先生、これまでの御経験からして、Nagaoらの試験では50という試験は行われていないわけですが、そこで毒性が出てくるだろうと考えるべきなのか。それともTy1らの試験と同じような形で、毒性所見は出てこないと考えるべきなのか。その点はいかがでしょう。

○田中専門委員 doseということに関しますと、先ほども言われたかもしれませんが、強制経口投与のほうが多分強く毒性は出ると思います。先ほどの感触という話で言うと、100でNagaoらもそうですけれども、経産省のほうを見ますと、割と強めの要するにAGDというところまで出ているので、強制経口投与だったら50も結構危ないのかなとは感触というか、経験から言うとそうだと思います。

もう一つ、混餌の場合、設定が難しいなと思うのは、いわゆるmg/kgの値は換算値です。実際には混餌の場合はppmで投与しているものですから、それに関しては大分そのときの状況で、ppmからmg/kgに換算したときに、このTy1らの試験では50 mg/kgとなっていますが、実際の本当に摂取量という形で言うと、そこら辺がどの辺に来るかという、一応50となっていますが、感覚的には100から20くらいは十分いってしまうのではないかと思いますので、そういう意味で言うと、そういう曖昧なところの部分でTDIの根拠にするよりは、はっきりと出ている20 ppmを根拠にしたほうがいいかなとは、私は思います。

○能美座長 いかがですか。大分議論もしてきたかと思いますが、今お話を伺っていると、田中先生、曾根先生のほうからは、子に対する影響であり、かつ50 mg/kgでも懸念は払拭できないのではないかというお話だったかなと私は理解をしたのですが、そういう場合ですと、指標としてはここに書いてあるような雌雄の出生時の体重の減少とか、雌の血清中のT3濃度の低下という中枢作用、そういうものがこの物質の子に対する最も強い影響であるという結論になるかだと思います。

どうぞ。

○山添委員 T3の濃度は、実は子どものTSHと動きが逆にならなければいけないのが、なっていないです。どちらも下がっています。親からの影響の因子もあるので、子のT3を頼り

に毒性の指標に持っていくのは、ちょっとやめておいたほうがいいと思います。曖昧さが残ってしまいます。

○能美座長 その上の出生時体重の減少は。

○山添委員 いろいろな要因で、極端なことを言えば、経口投与でのストレスでも下がるくらいの感じですから、体重はかなり敏感な指標ですし、当然薬剤によっても出る可能性はあるし、それはとっていいと思います。

○能美座長 いかがでしょうか。随分議論も尽きてきたかと思いますがけれども、小野先生のほうからは、2つの試験を総合的に勘案して、50のTy1の試験の結果をというお話が出たのですが、曾根先生、田中先生、中江先生のほうから、50で強制経口投与した場合には、影響が出る懸念も決して払拭できないというようなお話だったかと思います。そのときの指標としては、今、山添先生からお話があったように、子に対する出生時の体重低値ということがindexになるというふうに。

○山添委員 あと、田中先生もさっきおっしゃったように、経済産業省の100でAGDが出ています。そのことに対して、AGDというのは重みづけとしては、田中先生も重たい指標と考えていらっしゃるって、それが半分の投与量でなくなるかどうかということとはわからない。そういう判断であるならば、外に出ていったときに、経済産業省のデータは外国にはないし、そういうところでこれを重く見たということは、それなりに受け止められると思います。やはり総合的な評価、全体として、こういう判断をしたということで先生方が納得していただけるのだったら、多分それなりのきちんとした評価をしたとは見ていただけるのではないかと思います。

○能美座長 そうしますと、経産省の結果も含めて、それも勘案した上で、AGDに対する影響、子に対する出生時の体重の影響、それが100 mg/kgで出ていて、20ではNagaoらの試験では結果が出ていないわけですが、50では毒性影響が出る懸念を払拭することができない。そういう点から20を用いて、この調査会としてはTDIとして設定したのだという論理構成にしてはいかがかなと思いますが、いかがでしょうか。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤委員 今、山添先生も指摘されましたけれども、これだけ議論をして総合的に考えて出てきた結論であると理解します。

○能美座長 どうぞ。

○小野専門委員 今の結論で合意します。実際問題、二世代繁殖試験が3本あるというケースはなかなかないと思います。私が納得いかなかったのは、あくまでも一番低いのだと。そういう議論の仕方はいけない。今のような議論をした上で20ということであれば、その辺を評価書に記載した上で、20で合意します。

○能美座長 ありがとうございます。  
事務局はよろしいですか。

○関野評価第一課長 それでは、今の御意見を踏まえまして、文章のほうは各先生と相談をさせていただいて、固めたいと思います。ありがとうございました。

○能美座長 本日の一番大きな仕事としては、このTDIの設定とその設定根拠を調査会として明らかにしていくということでしたので、あとの修正点については事務局と座長のほうで、または専門委員の先生方の御意見も含めた形で取りまとめていきたいと考えます。また、この評価書等に盛り込むべきとお考えの事項については、事務局までメール等で御連絡をいただければと思います。

この評価書につきましては、器具・容器包装専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告をしていきたいと考えます。

では、こうした文言の修正等については、座長のほうに一任していただければと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○能美座長 ありがとうございます。

では、事務局のほうから、今後の進め方について説明をお願いします。

○今井課長補佐 改めて確認をさせていただきたいと思います。TDIの設定根拠でございますけれども、資料3の2ページ目の下の部分になりますが、Nagaoらの試験のラット二世代生殖毒性試験を根拠としまして、NOAELは20 mg/kg 体重/日で、不確実係数は100を適用して、TDIが0.2 mg/kg 体重/日ということによろしいでしょうか。

○能美座長 そうですね。あと、Nagaoらの試験がもちろん根拠にはなっておるわけですが、Nagaoらの試験で100mgではいろいろな毒性影響が出ていますので、それをとるわけではなくて、その中の雌雄の出生時の体重低値が問題なのだ。もう一つは、経産省のほうでは100mg/kgでAGDに対する影響が出ているのだ。その両方を勘案したのだというこ

とは明確に書いておかなければいけないと思います。

○高崎評価調整官 その辺の理由もしっかり記載したいと思います。食品健康影響評価のNOAELの設定根拠の所見を書くところがございますが、こちらはどういうふうに。食品健康影響評価の2ページ目の最後の行でございます。

○能美座長 これですと、例えば、F1児動物に対する出生時体重の低値。また、AGDに対する影響という形で、経産省のほうですとF2に対しても出ているわけですね。

○関野評価第一課長 先ほど、各先生方と相談をして、文章のほうを整えると申し上げましたので、とりあえず値と今のやり取りを十分反映できるような書き方で、本文のほうと箇条書きの部分を改めて整理して、見ていただきたいと思います。

○能美座長 では、よろしいですか。最終的には座長あずかりという形で、事務局と座長との間で評価書の最終案をつくるというふうにしていきたいと思います。

では、今後の進め方について、事務局のほうから改めて説明してください。

○今井課長補佐 評価書案は取りまとめていただきましたものを本専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告させていただきます。食品安全委員会で了解されましたら、ホームページ等を通じてパブリックコメントの募集を行う予定です。パブリックコメントでいただきました御意見などへの対応につきましては、座長と相談することとさせていただきますと考えております。

○能美座長 議題（2）の「その他」について、事務局から何かありますか。

○今井課長補佐 次回の会合の日程につきましては、改めて御連絡させていただきます。

○能美座長 どうもありがとうございます。

それでは、以上で第34回「器具・容器包装専門調査会」を閉会いたします。

どうも御苦労さまでした。ありがとうございます。