

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第36回会合議事録

1. 日時 平成27年5月28日（木） 9:00～10:55

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) フタル酸ジイソノニル（DINP）の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、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

（事務局）

東條事務局次長、関野評価第一課長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、今井課長
補佐、松本評価専門官、内山係長、森技術参与

5. 配布資料

資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画

資料2 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル

参考資料 厚生労働省からの諮問書

6. 議事内容

○能美座長 それでは、時間となりましたので、ただいまから第36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まして、ありがとうございます。

本日は専門委員12名のうち10名に御出席いただいております。

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

専門参考人として、井口先生が御出席の予定です。また、食品安全委員会から山添先生、佐藤先生に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は、フタル酸ジイソノニルに係る食品健康影響評価とその他となっております。

議事に入ります前に、事務局で人事異動があったと聞いておりますので、事務局より紹介をお願いします。

○今井課長補佐 本年4月1日付で、山本評価第二課長の後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄評価第二課長 鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○今井課長補佐 また、4月1日付で技術参与として森が着任しております。

○森技術参与 森でございます。よろしくお願いいたします。

○能美座長 それでは、事務局から配付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3点ございます。

資料1 「平成27年度食品安全委員会運営計画」。

資料2 「器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル」。

参考資料として、厚生労働省からの諮問書がございます。

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 よろしいでしょうか。

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

○関野評価第一課長 おはようございます。私から少し御紹介させていただきます。

議事にはございませんが、その他の事項ということで御紹介するものでございまして、本日の本題でございますフタル酸ジイソノニルの審議の時間になるべく影響が出ないように、手短にお話させていただきたいと思っております。

なお、内容について御質問等ございましたら、会議が終わりました後、私のほうにお声がけいただければと思っております。

資料1を御用意ください。平成27年度の運営計画ということでまとめたものでございま

す。

年度で言いますと昨年度になりますが、3月24日の食品安全委員会におきまして合意し、策定されたものでして、内容につきましては2ページからが本文になります。

まず最初に今年度の委員会の運営の重点事項ということで、(1)、(2)でまとめてございますが、(1)の事業運営方針に関しましては従来どおりということで、基本法の原則に基づいた内容が引き続き記載されております。

(2)の重点事項につきましても、①、②等に関しましては従前のところを引き続きこれからも着実に行っていくという内容になりますが、少し真新しい部分としましては③になります。研究あるいは調査事業というものは従前どおり、これからもさらに一層進めていくわけですが、そこから派生しますアウトプットとして、新たな評価方法の企画立案というところをつけ加えてございます。特に最初の2行目までのところになりますが、さまざまナリスク評価といいましようか、食品の安全に係る環境が変化しているということ、さらにはハザードの内容がどんどん進化、新しいものも出てきているといったことを背景といたしまして、評価方法もさらに進化させていく必要があるということで、新たな評価方法の検討を行うといったところが少し新しいところではないかと考えております。

それと関係いたしまして第2のところに進みますが、運営全般のところになりますけれども、まず先に(6)を関連づけて説明させていただきます。事務局の体制整備というところでございます。ここでも1行目から記述がございしますが、新たな評価方法の企画立案機能を担う評価技術企画室というものを4月10日、予算成立の段階で訓令室として設置しております。いわゆる体制面でも先ほど申し上げた重点事項を重点的に行っていく上で、そういったことをあわせて行っているということになります。

そのほか(3)のところは先生方に直接関係するところでございますが、専門調査会の開催に関しまして引き続きお時間をいただき、専門的な見地から審議会における審議に御協力いただければと考えている次第です。

そのほか第3のところに関しましては、実際の評価の実施ということで、評価要請を受けたものの案件に関して着実な実施をしていくということ。さらに(2)の3ページの一番下のところでございますが、企業からの申請に基づくさまざまな評価案件がございします。そういったものをタイムクロックをきちんと守って計画的に行っていくといったところがポイントになるかと思ひます。

その他めくっていただいて4ページになりますが、3のところ「自ら評価」という部分がございます。これも従前から行っているもので、(2)の①から4ページの⑤まで書いてございますが、従前から取り組んでいるものをさらに実施していく。さらに今年度新たに次の5ページの冒頭に書いてございます⑥として、フモニシンというものを新たに取上げて、昨年度決定いたしました、本格的に今年度、科学的知見の収集・整理を進めていくといったところが追加されてございます。

そのほか第4、第5ということで、従前から行っております事業あるいは我々の活動と

いうものをさらに強化、実施していくといった内容が並んでおります。

項目としては7ページのところになります。第6ということでリスクコミュニケーションの促進ということで、(1)から書いてございますようにさまざまなアプローチの仕方で、戦略的にリスクコミュニケーションを実施していこうという考えでございます。

8ページ、中ほどから下のところに関係機関、団体との連携体制の構築ということでございまして、これらもさらに一層強化していくというつもりでございます。

第7、9ページのところですが、緊急事態への対処ということで、3のところがございます訓練も含めてきちんと行っていくといったことも明確にしております。

最後になります。10ページのところ、第9ということで国際協調の推進という部分がございますが、今年度この縦に箇条書きで書いてございますが、4月の米国がん学会から始まりまして、年度を通してこういったところで参画をし、職員が実際に出向いてきちんとイニシアチブをとってやっていこうという考えでございます。また、10ページの下にございますフランスの我々と同じような機関、ANSESというものがございまして、これらを初めとした外国の政府機関との情報交換ですとか連携強化をさらに進めていくといったところがポイントだと思っております。

説明は以上でございます。先ほど申し上げたとおり関心の部分について御質問等がございましたら、後ほど会議が終わった後でも結構です。私どもにお尋ねください。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

続きまして、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(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 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本日の議事(1)フタル酸ジイソノニルに係る食品健康影響評価についてに入ります。本日は資料2の中の「Ⅱ. 評価対象物質の概要」、「Ⅴ. 国際機関等の評価」、逆に戻りますけれども、「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」のうちの体内動態について議論してまいりたいと思います。

まず、事務局からこれまでの経緯について説明をお願いします。

○今井課長補佐 評価要請の経緯でございますが、資料2の6ページの1行目から9行目にござ

ございます。

フタル酸エステルにつきましては、5行目から7行目に記載されております6物質について、厚生労働省より食品衛生法に基づく食品用器具・容器包装の規格基準の改正を検討するため、食品健康影響評価が要請されております。このうちフタル酸ビス2-エチルヘキシル、フタル酸ジブチル、フタル酸ベンジルブチルにつきましては、本専門調査会におきまして既に御審議をいただき、食品安全委員会から厚生労働省に評価結果を通知しております。今回はフタル酸ジイソノニル（DINP）について御審議いただきます。

○能美座長 ただいまの説明について何か質問はございますでしょうか。よろしいですか。それでは、資料2の評価書（案）の「Ⅱ．評価対象物質の概要」に入りたいと思います。資料について事務局から説明をお願いします。

○内山係長 では、説明させていただきます。

資料2の6ページをご覧ください。「Ⅱ．評価対象物質の概要」でございますが、まず評価書のつくりについて説明させていただきます。

6ページの脚注1をご覧ください。この評価書では原著にDINPの種類についての記載がない場合は、この評価書において単にDINPと記載いたしました。また原著にDINPの種類が記載されている場合につきましては、そのCAS番号等を記載いたしました。

具体的に申し上げますと、14ページの6行目をご覧ください。6行目の最後のところにDINP（[14C]-DINPの後に点を打ちましてCAS番号を記載しております。さらにDINP-1、2、3と呼ばれる種類についての情報があるものにつきましては、16ページの3行目の形のようにDINPと記した後に括弧でCASナンバーを書きまして、その後、DINPの種類等を記載しております。

それでは、概要の説明をさせていただきます。

6ページに戻ってください。今回の評価対象物質はフタル酸ジイソノニル、別名DINPと呼ばれるものです。他の別名、CAS番号、分子量、構造式等は6ページに記載させていただきましたとおりです。

構造式でございますが、図に示してあるとおりR1とR2につきましては炭素が8個から10個、直鎖状または分岐鎖状に並んでいるアルキル基ということです。そして、炭素鎖の多くはC9、炭素が9個ついたものが知られています。

7ページ、DINPはo-フタル酸のC9を中心としたC8～C10分岐鎖ジアルキルエステルの混合物であることが知られており、DINPは無水フタル酸とイソノニルアルコールのエステル化によって製造されておりますが、その異性体組成は原料によって異なるイソノニルアルコールによって製造されております。

8行目、DINPの種類アルコール部分の構造及び生産量につきましては、8ページの表Ⅱ-1に記載させていただきました。DINPの種類としましてはCAS番号で区分しますと68515-48-0、28553-12-0、71549-78-5、14103-61-8の4種類がありまして、さらに具体的な

種類で分けますとDINP-1、2、3、DINP-A、NAと記載させていただきましたが、現在5種類のDINPがあることが知られております。NAにつきましては、脚注2に英語で示させていただいたとおりnot applicableの略です。

DINP-Aにつきましては、DINP-2と組成が類似しているという報告がございますが、現在、商業生産はされておられません。

また、DINP-3につきましては、異なる製造方法によるイソノニルアルコールを用いて製造されているものでございますが、現在、製造は中止となっております。

NAと示させていただきました3,5,5-トリメチルヘキサノールをアルコール部分とするDINPにつきましては、生産量が少なく実験用試薬として市販されていると知られております。

次に、表Ⅱ-2でございますが、こちらはDINP-1～3のアルコール部分の推定構造比を示したものになります。

8ページの13行目でございますが、組成体が異なるDINPであっても商業的用途においては互換性があると知られております。この記載につきましては曾根先生から事前にコメントをいただいております。

9ページ9行目でございますが、これまで説明させていただきましたとおり、DINPは構造異性体またはDIDPとの混合物であり、それぞれについて毒性学的性質が異なります。そのため食品用器具・容器包装に用いられるDINPは、それぞれ評価すべきでございます。しかし、DINP-Aは商業生産されておらず、またNA (not applicable) につきましては実験用試薬として製造されているため、これらはこの評価の中から対象外としております。

この内容につきまして、事前に中江先生から2点コメントをいただいております。

10ページ「2. 物理化学的特性」でございますが、物理的性状、におい、融点、沸点等を11ページの6行目にかけて記載させていただきました。

11ページ10行目からの国内製造・輸入量でございますが、輸入量、生産量につきましてはDINPとDIDPの合計の値でございますが、表Ⅱ-3に示させていただきました。また、我が国における2013年の可塑剤生産量に対するDINPの割合は25%でございますが、DEHPに次いで多く生産されていることが知られております。

11ページ23行目、用途でございますが、DINPは主にPVCの可塑剤として高級レザー、フィルム、シート、電線被覆、高級壁紙等に使用されることが知られております。

最後に11ページ「5. 各国規制」でございますが、具体的には12ページに記載させていただきました。

まず国内規制でございますが、現在、食品衛生法においてはDINPに対する器具または容器包装の規格または基準は設定されておられません。

6行目から米国に関する規制でございますが、連邦規則集 (CFR) 第21巻における間接食品添加物といたしまして、DINPは原料ポリマー中の可塑剤への使用が一部条件つきではご

ざいますが、認められております。

10行目、消費者製品安全性改善法2008の § 108に基づくフタル酸エステル類規制によりまして、3歳以下の乳幼児の食事を容易にするための子供製品にDEHP、DBP、BBP、DINPなど、いずれも0.1%を超えて含まれてはならないとされております。DINPにつきましては、現在暫定禁止措置となっております。また、対象製品の例としましては乳幼児用のボトル、シッピーカップ等が知られております。

17行目からは、EUの規制を記載させていただきました。

委員会規則におきまして、食品接触用途のプラスチック材料または製品につきまして、20行目以降に示させていただきました条件でDINPの使用を認めております。

概要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。

今、概要の説明があったわけですが、幾つか委員の方から質問が出て、それに対して事務局から返答が出ておりますが、松永先生、7ページのところからコメントを紹介していただきまして、事務局からの返答で問題ないかどうかお答えいただければと思います。

○松永専門委員 7ページに書いております私のコメントに関しましては、この構造物がいろいろな構造を持ったものの混合物であるということなのですけれども、6ページに書いてありますように、大部分が炭素9個の化合物であって、その平均分子量に関しましてはちょうど18行目に書いてありますように、炭素26個、水素42個、酸素4個ということで、これは炭素が9個の場合にはこの分子式で間違いのないと思っております。

平均分子量に関しましては420.6ということで、これは22行目にありますように、引用されていたところに書いてあったということだったのですけれども、分子式が炭素26、水素42、酸素4であれば、必然的に418.6ということで出ますので、一応、厚生労働省の引用では418.6と一緒にありますことから、引用をこれにされていることは特に問題はないかと思えます。だから事務局の厚生労働省2002年の文を引用して、分子量418.6で修正ということで問題ないと思えます。

以上です。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかの方はよろしいでしょうか。山添先生、どうぞ。

○山添委員 松永先生、訂正していただいたのですけれども、文章として平均分子量というところ、このフタル酸ジイソノニルの平均分子量は要するにC10を含んでいるわけです。そのために平均分子量として大きくなっていて、その平均値としてとった場合には420.6というふうにはヨーロッパを中心に今まで使われてきたのではないかと思うのです。

ここのところの書き方で平均分子量を418.6と書くと2つの意味があって、要するに isomerとしての平均という意味と、実際の成分のmixtureとしての平均、実際のウェイトから来るものとの意味が曖昧になるのです。要するに分子式から来たものは418.6でいいのだと思うのです。そこのところを区別して書いておかないと、後でまた別の意味で指摘を受けるのではないかと。先生、コメントをお願いします。

○六鹿専門委員 私も最初、山添先生の御意見で数が増えているのかなと思ったのですが、9ページの表Ⅱ-2に含有組成が書いてあるのですが、それと計算すると数が合わないのです。

○山添委員 問題は、そのことに関して言えば、表Ⅱ-1とⅡ-2で合っていないのです。

○六鹿専門委員 表Ⅱ-2の一番下だけがC10なのですけれども、ほかは全部C9なのですが、C10が15~25と範囲が結構広いのです。そうすると平均分子量として小数点以下まで示すことは、本当はできないはずなのです。ここは私も見落としていたのですが、平均分子式という言葉自体も余り使わないので、ここは分子式としてC9に限定した形で括弧づけか何かでC9としてという形で書いて。

○山添委員 多分、主要成分の分子式という表現をしておけば間違いない。

○松永専門委員 そうだと思います。平均分子式ということ自体も変わった表現だなと思っていたのですが、そうするとはっきりして、主要なものがこの分子式で、分子量はこうなりますというのだったらいいと思います。

○六鹿専門委員 分子量も平均でなくても、主要なものを分子量として418.6であれば間違いはないと思っています。

○能美座長 それでは、主要成分の分子式、分子量という形で事務局で訂正をお願いします。

○関野評価第一課長 考えますが、表題のところの、平均分子量あるいは平均分子式と書いてあるところが余り長くなってもいけないかなと思ったので、ここは分子式とか分子量にして、ダブルコロンがついた右側にC9の場合とか、そういう付記の仕方もあり得ますでしょうか。幾つか書いてみて、また個別に御相談させていただきます。ありがとうございます。

○中江専門委員 今回の提案では、おふたりがおっしゃったのと少し違う概念になってしまっています。おふたりがおっしゃったのは、C9がということよりも、それが主要であるからこの数字あるいはこの式を提示するという意味なので、それをまた「C9の」ということにしてしまうと、意図が変わります。それで、先生方はよろしいのですか。

○関野評価第一課長 申し上げたのは合わせ技のような形で、構造式の横に大部分がC9と書いてあるので、それと両方見れば主要という意味かなと考えたもので相談しました。

○中江専門委員 だけれども、読む人にそこまで想像してくれと要求するのは酷です。

○関野評価第一課長 であれば、もとの原案でも構わないと思います。そこも含めて、原案を基本に個別に調整させていただきます。

○能美座長 いいですか。

○山添委員 要は混乱のもとはいソノニルと書いてあるから、普通、イソノニルのフタレート化と思うのですが、そうではなくてイソはisomerの意味なのです。だからいろいろなそれが来てしまっているの、イソノニルではないということなのです。

○能美座長 では、よろしいでしょうか。

その後、8ページで曾根先生からコメントをいただいていますけれども、説明していただけますか。

○曾根専門委員 ずっと読んでいまして商業的用途の比較というものが、その後の中江先生のコメントと同じ意味だと思うのですが、DINP-1、2、3で成分と組成と影響が違うのかどうかというのが今回の問題の1つだと思うのです。そうすると商業的用途において互換性があるというのは可塑剤としての強さというのか、これは単に商業的なことを言っているのか科学的なDINPの有効性といいますか、可塑剤としての効力性を言っているのか、ずっと眺めていてそこが2カ所引っかけましたので、こういうふうに質問させていただきました。

○能美座長 もし文章を直すとしたら、どういうふうに。

○曾根専門委員 互換性というのか、同様に使われているという意味、単にそういう意味ならそういうふうにしたほうが、互換性があるというのは、効力と同等の活性があるとか、変に深読みしてしまいそうなので、そういうことです。

○能美座長 そうすると、互換性のかわりに「同様に使用されている」とかいうふうに変えてはどうかということですね。事務局どうでしょうか。

○関野評価第一課長 多分どちらを使っても実質用途と、使う際の目的を達成するという意味で、お互いがどちらも使え得るという意味だと思うので、通常といいましょうか、ほかの言葉としては代替性という言葉もあるのかもしれませんが。

○能美座長 これはcommercially interchangeableということなので、商業的な目的としては区別なく使っているということだと思うのです。だから互換性という言い方は英語の訳としては確かに正しいのでしょうかけれども、日本語としては今、曾根先生が言われたような文章のほうが受け入れやすいかなと思います。事務局のほうで考えていただいて、先生にお送りして修正案を考えていただければと思います。よろしいでしょうか。

あと、9ページで横井先生からコメントがついていますが。

○横井専門委員 表Ⅱ-1ですけれども、これは中江先生の次のページの2つ目のところと関連しているのですが、DINP-3とAは商業生産の製造中止、それから、NAは商業生産されていると出ているのですが、実際はここにありますように実験用試薬となっておりますので、評価対象をどれにするかというのをここで書いておかないと、この先が混乱するのではないかと。ですから、表はこのままでいいかもしれませんが、評価対象を実質DINP-1と2だと思うのですが、そういう形で外すというのをどこかに記載されたほうがいいと思うのです。

○能美座長 今お話があった9ページのNAというのは、not applicableとして可塑剤としては扱っていませんということですね。あと、8ページの下DINP-3というのは製造は中止されていますという形で、この表から外してもという考えもあるわけですから、この点はいかがですか。事務局としては一応この案で表には残して、脚注として可塑剤としては適用外あるいは実験用試薬としてという形でどうかということですね。

○今井課長補佐 どちらも考えられると思いますので、御議論いただければと思います。

○能美座長 後の中江先生のコメント、10ページもあわせて考えてはと思うのですけれども、中江先生、もしあれでしたら10ページの先生のコメントを最初のほうから説明していただけますでしょうか。

○中江専門委員 これは、現在の9ページのところに既に修正が入っていて消してあるとこ

ろがあり、10ページの上のほうでも消してあるところがあって、当初の論調と少し異なっておりますので、難しくなっています。私がコメントしたのは当初の文面に対してですが、DINP-1及びDINP-2を評価の対象とすることには私としても別に異存はありません。ただ、CPSCのコメントとして、「直接比較した知見がないけれども、毒性学的な相違は小さいと考えられる」ということが書いてあったので。これは、今、残っているのですか。

○今井課長補佐 これは後ろの国際機関の評価のところにあります。

○中江専門委員 残っているのですね。

○今井課長補佐 はい。

○中江専門委員 残っているとしたら、それ自体を調査会として正しいと認めるのかどうかということをまず決めないと、前に進めないということです。もし、「それでいいです。調査会としてもCPSCのコメントに同意します」ということであれば、先ほどコメントがあった、表Ⅱ-1、表Ⅱ-2の表記をどうするかということとも関係しますが、調査会としてCPSCの考え方は正しいとするので、CPSCと同じように考えてDINP-1、DINP-2を対象としますと言え、あとはそれに沿ってやればよいと思います。逆にそうではないんだということであれば、CPSCとはどう違うのか。調査会としてはどういう立場をとるのか、その上でやはりDINP-1、DINP-2にするのか、いやそれではだめなんだと言うのか、それらをまず決めてからでないと前へ進めないですねというのが1つ目のコメントです。

ふたつ目のコメントは、それに付随するようなものですが、DINP-1、DINP-2にするということなのであれば、DINP-3あるいはDINP-AもしくはNAでもいいですが、それらによることが明らかであるようなデータは、今までの調査会のルールに従って参考データとして評価に用いない。参考データとして、評価書には書くけれども、評価には用いないという方針でやるべきでしょうというのが2つ目のコメントです。CPSCのコメントが後ろに来てしまうということになると表記上難しいかもしれませんが、そもそも論として、先ほどのコメントにもあったように、我々は何を評価するのですか、それはどういう根拠による判断ですかというのを示してあげないと、読んでいる人は何のことかわからないということです。

○能美座長 ありがとうございます。

9ページの下のところから10ページの頭のところにかけて幾つか修文が出されていて、先ほどのDINP-A、NAについては本評価の対象外とするという文書が出ているということですね。

今、中江先生からお話がありましたのは、DINP-1と2を対象としていいのか。あと、DINP-1

と2の違いというのは毒性的な相違は小さいとここの調査会でも考えられるのかということですね。それを最初に決めないとまずいのではないかと。

○中江専門委員 今、9ページの下の方から10ページの上の方にかけて、事務局が修正したことによってDINP-3に関しての表記がなくなっているの、ここの文章だけを読むとDINP-1、2、3を対象とすると読めます。先ほど申し上げたように、当初私がコメントしたときのものは文章が既に変更しておりますが、それならそれで、それでいいのですかということを決めていただかないとわかりません。

○能美座長 事務局、何か考えはありますか。

○関野評価第一課長 ここは当初、事前にお送りした内容とは少し考え方というか、立ち位置というか、コンセプトが変わってしまっていて、個々のDINP-1あるいは2、3といったものの違いをここで初め、何か文章で論じようと思ったのですけれども、今も御指摘があったように、その違いというのは物性ですとか、毒性のデータとか見なければわからない部分もあり、むしろそちらの審議をやってから判断できるものだと考えましたので、9ページ、10ページの段階ではそこまで踏み込まずに、国際機関での評価あるいは毒性のところを終えた後、中江先生から御指摘があったような点については、そういった毒性データ等も見えて御判断いただければということで、むしろこのページからは先送りして後ろのほうに回そうという意図がまずございまして、その結果、修正点としてはそういった毒性ですとかさまざまな試験成績を見ずに、用途そのほか商業生産なしというところで明確にふるい落とせるものだけをここで除外したということで文章を書きかえたといういきさつがございます。

したがって、この段階ではDINP-1、2、3の違いについては記述をせず、むしろシンプルに明らかに実験用試薬であるということがわかっておりますNAと、現状、実態としては全く1つのCAS番号を持ったものとして単独で商業生産がないことが明らかであるDINP-Aというものだけを、この段階でも除けるのではないかとというところで記述をとどめているといった経緯でございます。

○能美座長 いかがですか。確かにCPSCの言っていることが正しいかどうかというのは、もう少し後になって、あと、我々自身の考えをまとめるということになると、もう少し詳しい毒性データを見た上で決めていかなければと思うのですけれども、どうぞ。

○中江専門委員 それならそれでよろしいのですが、ではそういう前提で幾つか細かい質問をしますけれども、まず第1の質問として、DINP-3を残すのは、現在製造を中止されているが、以前に製造されていたので市場に流通した経緯がある、あるいは現在残っているか

もしれないという理由ですか。この段階でDINP-3を残すのは、どういう意味ですか。

○今井課長補佐 この後、代謝とか毒性のところではDINPの特定の仕方にもかかわってくるかもしれないのですけれども、CAS番号で書かれているものがありまして、CAS番号は28553-12-0というものはDINP-2と3を対象にしているので、今の段階でこの区別をするのは難しいかなと考えました。

○中江専門委員 承知しました。

2つ目の質問は、今の話でいくと、この後ずっと安全性の知見云々のところ、評価書上のどの段階で先ほどの例えばCPSCの云々とかの議論をするのですか。2ページに目次がありますね。その目次のどこでするのですか。

○今井課長補佐 10ページの6行目の「事務局より」で書かせていただいているのですけれども、毒性の検討がなされるときに御議論をお願いできればと考えております。

○中江専門委員 毒性の検討というのは、例えば2ページの目次で言うと第Ⅲ章の最後なのか、あるいは第Ⅲ章の初めなのか、あるいは第Ⅲ章の途中なのかどこですか。途中であればどこですか。

○今井課長補佐 第Ⅲ章の資料を見ていただいてからかと思っております。

○中江専門委員 先ほど申し上げたように、こういうことは評価の方針として最初に決めておくべきです。そうでないと、例えば評価が始まってずっと進んで、途中態度ががらっと変わってしまうかもしれません。もちろん、そんなケースが絶対いけないとは言いませんよ。そういうこともあり得るかもしれないけれども、でもそんなことをしたらガラガラポンになってしまう可能性があるわけです。この場合、その可能性が既にわかっているのだから、できるだけガラガラポンにならないように予防しておくほうがいいに決まっているわけです。だから今の事務局の論理は、それはそれで構わないと思いますけれども、それならそれでどこで最終的に決めるのかを示しておいていただきたいのです。例えば毒性データを見た後でということならば第Ⅲ章の最後になるであろうし、毒性データの評価を始めるに当たってということならば第Ⅲ章の最初になるだろうし。それをあらかじめ不動のものにしるとは言いませんけれども、ある程度は考えておかないと、調査会の議論をどこでどうするかという皆さんの頭の中にある工程図がつかれないのです。

○高崎評価調整官 ありがとうございます。

おっしゃっていただいたように、Ⅲの最後に議論するのが適切かと思えます。

○能美座長 小野専門委員、どうぞ。

○小野専門委員 評価対象物質は、毒性の得られている情報を見てから議論するということは構わないと思うのですが、ここの章の表題が評価対象物質の概要となっているので、やはりここのところで、この評価書の評価対象物質は何であるここに書いてあったほうがわかりやすいと思うのです。それを決めるのは後ろを見てからという話は構わないと思うのだけれども、後で今これはDINP-AとNAは対象外とすることは書いてあるけれども、何を対象としたかは書いていないです。この評価書では何を対象とするというのがここに書いてあっていいと思います。後で戻って書くのでもいいですが。

○関野評価第一課長 それであれば、一文足りなかったということだと思うので、表Ⅱ-1で、8ページの表のところでも申し上げれば、8つのCAS番号に該当する部分。DINP-1、2、3が対象だということを明記することでよろしいかと思えます。

○能美座長 ただ、終わってから全部毒性まで見て。

○小野専門委員 その書きぶりなどは後で戻って決めたらいいと思うのですが、最終的には書かれてあったほうがいいと思う。

○関野評価第一課長 つけ加えますと、我々としてはDINP-1、2、3が対象だというふうに考えています。ただ、それぞれが毒性のプロファイルで違いがあった場合には、DINP-1と2とで評価の記述なり結論なりを書き分けなければならないかどうかというのは、むしろ毒性等を見なければわからないという考えですので、基本はDINP-AとNAを除いた残りのDINP-1、2、3がいわゆる見出しで言うところの評価対象物質ということは念頭に置いてございます。

○能美座長 よろしいでしょうか。

山添委員、どうぞ。

○山添委員 先ほどもちょっと言ったのですが、DINP-1というものの組成が表Ⅱ-1と表Ⅱ-2で明らかに違います。それで実際に文献なんかを見てみると、DINP-1というのは実際には15種類のisomerが入っていて、DINP-2というのは35種類のisomerのmixtureだと書かれていて、結局そのときにその数字から見ると表Ⅱ-1の部分のCPSCのデータとある文献とは一致しない。すなわちどの程度DINP-2が組成がほぼ一定のコンポジションというか、組成比を持っているかということは何らかの情報は得られる見込みがあるのか、あるいは

こういう文献を単に記載せざるを得ないのか。そのことによってどの程度のmixtureとしてあるものということを考えて上で、いろいろな動態も毒性も評価しなければいけないのか。そのことをこのところである程度およそ踏んでおかないと、後ろの論文を見たときの判断が変わってくると思うので、それをどういうふうにか考えるのかをある程度ここで、これも絶対ではないので、情報が無いのですけれども、そういうところを決めておいていただいたほうがいいのではないかと思います。

ついでに私の基本的な考え方を言うと、これだけのmixtureなので、実際にはかなり混じっている。こういうものが混じっているものとしての全て眺めながら判断をする。そういうことになると結果的に言うと先ほどの事務局の結論ではないのだけれども、実際にはそれなりに違いはないという判断にせざるを得ないことになる可能性が一番高いと思うのです。だけれども、先生方に見ていただくときに、どのような組成のもので、振れ幅というのをある程度考えていただいたほうがいいのかと思っています。

○能美座長 山添先生、今、先生は表Ⅱ-1と表Ⅱ-2では違いがあるというお話だったと思うのですけれども、例えばDINP-1ですか、表Ⅱ-1を見ますとジメチルヘプタノールが95%となっているが、表Ⅱ-2だとジメチルヘプタノールは45~55%ではないかと、そういうことですか。

○山添委員 そうではなくて、DINP-1の組成が今、表Ⅱ-1ではジメチルヘプタノールが95%以上になっています。ところが、表Ⅱ-2を見るとほかのものがかなりのものがあるので、このジメチル体だけでは説明がつかないことになってしまいます。ほかの文献によると4-メチルオクタノールがどちらでも、要するに4-メチルオクタノールがメジャーなフォームなのですけれども、それがDINP-2の場合は20%ぐらい、DINP-1の場合で8.7%という論文もあるのです。だからかなりのばらつきをある程度想定しなければいけないし、こういうふうにこれで95%と書いてしまうと、みんなこれで評価をしてしまうので、そういうふうに判断をしていいのかどうかということです。

だから報告としてはこう、この報告ではこうというふうな上で、これは書いてあるので仕方がないと思うのですけれども、その上で実際にはもう少しブテンとイソブテンを縮合させてつくるときの温度とか、いろいろな関係でいろいろなmixtureが出てくることを想定した上で判断すればいいのかなと思うのです。

○能美座長 見せていただきますと、表Ⅱ-1はCPSC由来で、表Ⅱ-2はEUということで、それぞれのところが間違っていることを言っているということ、片方が間違ったことを言って、一方が正しいということではなくて、それぞれの会社からの情報なりに基づいて、ないしは分析データに基づいてということなのかなと思うのです。

○六鹿専門委員 恐らくDINP-1にしる2にしる、その中にも幅があるということだと思います。実際にもそういったいろいろな製品で、同じような条件でクロマトグラムをとって比較がされていれば一番いいのですけれども、なかなかそういったデータもないので、そういったものをビジュアル的に示すのは難しいのかもしれないです。

○小野専門委員 よろしいですか。DINP-1と2は読んでみると製造工程の違いということのようなのですけれども、後ろのほうに国内の生産・輸入量という記載があるのです。そこらは区別していないのですが、国内で流通しているものというのは、DINP-1と2というのは商品としては区別されているのですか。

○六鹿専門委員 区別はされていないと思います。実際に使っている方は区別して理解してやっているのかもしれないですけれども、私のほうでは把握はしていません。

○能美座長 記載としては、このままの状態でもよろしいですか。それとも何か脚注なりつけるなり。

○山添委員 実際データはこうなのだと思うのですが、先ほど申し上げましたように、かなりの変動のばらつきがあるというニュアンスをどこかでわかるような文章を1つ入れておくことが、これだけを読んだときに違うではないかと思ってしまうような違和感を持たれないような形に表現していただければと思います。

○能美座長 事務局のほうで何か一文考えていただいて、山添先生とも相談してもらえたらと思います。

○関野評価第一課長 その辺は毒性の後ろのところでDINP-1、2、3それぞれ分けするかしないかというところで同じように論じればいように思っています。対応は相談させていただきます。

○能美座長 わかりました。

今までの事務局のほうで13ページまで説明していただいたということだと思いますけれども、何かほかに。どうぞ。

○中江専門委員 ちょっと違う話になるのですけれども、9ページの9行目で「上記のとおり」云々とあります。構造異性体の混合物であるということはまさに今の議論の話なので、ただ、それが表Ⅱ-2まで、8ページからそこに至るまでの文章を受けて、そう読めるかどうかはまさに山添先生おっしゃったように問題があると思うのですけれども、そこは修文

なさるといことなので、それはそれでいいのですが、9ページ9行目の後半にDIDPとの混合物であると書いてあるのですけれども、いきなりここで出てくるのです。だから上記のとおりと言われても、上記のどこに書いてあるのかが全然わからない。

だからそのことも含めて今、山添先生がおっしゃっていたことがすごくよくわかる話であり、かつ、最終的に、今決めろと言うのではないですよ、最終的に第Ⅲ章の最後のところでDINP-1、2、3は結局ざっくり一緒にいいですという結論に行くとしたら、そこに受けられるような文章にここで既にしておいたほうがよろしいとは思いますが。その意味でもDINPの混合物は意味の違う話なので、繰り返しになりますが「上記」に書いていないことも含めて、ここも考えられたほうがよろしいかと思えます。

○能美座長 その点はどうですか。

○関野評価第一課長 そうですね。今すぐいいアイデアは思い浮かびませんが、御指摘はもっともだと思います。考えさせていただきます。

○能美座長 DINPの中にはDIDPも一部入っているんだという理解でよろしいのですか。

○今井課長補佐 これは六鹿先生に御修正いただいたところなのですけれども、恐らくDIDPの構成成分とDINPの構成成分に共通のものがあるということと言われたのかと。

○六鹿専門委員 そうですね。表Ⅱ-2のDINP-1の一番下ですね。イソデカノールというのがC10になりますので、この部分にDIDPが入っている。ただ、最初の先ほどの構造式、分子式とかのところでは、C8まで入っていると書いてあるので、ここら辺との矛盾が生じてしまいますので、そこはまた検討させてください。

○能美座長 難しいですけれども、DIDPと言うからにイソデカノールと書いてあげれば表Ⅱ-2に出ていますという形になると思います。

○六鹿専門委員 ちょっと説明が足りなかったかもしれないので。

○能美座長 そこは六鹿先生とも相談いただいて、わかりやすくしていただければと思います。かなりこれでもCASナンバーというのはつくのですね。私は余り知らなかったのですけれども、純品についてつくものなのかなと思ったのですが。

それでは、13ページまで説明いただきましたので、その後のところをまた事務局から説明をお願いします。

○内山係長 続きまして、「V. 国際機関等の評価」を先に説明させていただきます。

資料2の24ページをご覧ください。24ページから32ページにかけてアメリカ、EU、オーストラリア、日本における各評価機関の評価の情報を記載させていただきました。

まず24ページ目からですが、米国の(1)米国環境健康科学研究所国家毒性プログラム-ヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)の評価について紹介させていただきます。

こちらにつきましては2000年にCERHRの専門家パネルによる報告書が取りまとめられまして、これを踏まえまして2003年にNTPはDINPの生殖発生影響に関するモノグラフを公表いたしました。

モノグラフでは、DINPはDINPの異性体混合物を含有する複合物質として評価されております。

11行目から20行目にかけてはばく露に関する考察がされており、21行目から次のページの8行目にかけては毒性に関する考察がされております。

結論としましては、9行目ですが、DINPによるヒトにおける生殖及び胎児の発生影響に有害影響を起こす懸念は最小限であるとし、さらに小児の発達影響につきましてもラットで発生影響が報告されているレベルは、小児のばく露推定値の約1,000倍高いため、懸念は最小限であるとしています。

続きまして15行目ですが、(2)米国消費者製品安全委員会(CPSC)報告書について紹介させていただきます。

こちらにつきましては2010年、CPSCはDINPの毒性レビューの結果を公表しました。

17行目ですが、近年、DINPは異なる製法によりまして2種類、DINP-1またはDINP-2の形態で流通されており、製品に対し互換的に使用されているとしております。また、これらの違いを直接比較した知見はほとんどございませんが、毒性学的な相違は小さいと考えられるとしております。

20行目から27行目にかけては、発がん性試験でみられた腫瘍性病変について考察をしております。

28行目からは、非発がん性変化の主要なエンドポイントは肝臓、腎臓であるとしており、特に肝臓が最も感受性が高かったとしております。これにつきましては2001年、CHAPは肝臓への影響につきまして雄ラットの肝臓における海綿状変性の発生に基づくベンチマークドーズ12 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用いたしまして、ADIを120 μ g/kg体重/日に設定しております。

また、腎臓への影響につきましては、ラットにおける腎毒性のNOAEL 88 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用いたしまして、ADIを0.88 mg/kg体重/日に設定しております。

生殖毒性につきましては、2世代生殖毒性試験において特に影響は示されておられません。そのためADIにつきましてはこの試験のNOAELであります665~802 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用いたしまして、6.6 mg/kg体重/日に設定しております。

発生毒性につきましては、ラットの児動物の体重減少のベンチマークドーズであります

100mg/kg体重/日に不確実係数100を適用いたしまして、ADIを1.0 mg/kg体重/日としております。

26ページ6行目からは結論でございますが、CHAPは子供がDINPを含有する歯固めや玩具をなめることによるリスクは最小限または存在しないとしており、CPSCは歯固めや玩具からのDINPばく露は、子供にハザードを与えないと結論づけております。

26ページ14行目からは、EUの評価を記載しております。

15行目、欧州食品安全機関（EFSA）の評価について紹介させていただきます。EFSAは食品接触材料の製造に用いられるDINPの使用について再評価を行い、2005年に評価書を公表いたしました。

まず評価対象でございますが、現在2種類のDINPが使用されておりますが、その構成成分の多くが共通していること及び異性体の分布特性によって異なることから、両者合わせて評価をしております。

EFSAにつきましては、2005年の評価書を出す前に一度評価をしておりますが、以前はげっ歯類の肝臓におけるペルオキシソーム増殖に基づきましてDIDPとのグループTDIとして0.5 mg/kg体重/日を設定しておりますが、EFSAが再評価をしました2005年時点におきまして、げっ歯類における肝臓のペルオキシソーム増殖はヒトのリスク評価に関連性がないという科学的合意が得られていることから、EFSAは再評価しております。

再評価の結果につきましては、26ページ26行目から記載させていただきました。

30行目でございますが、DINPにおける毒性学的に重要な影響につきましては肝臓としております。ラットを用いた2年間慢性毒性試験におきまして、雄で血清中肝臓酵素濃度の上昇を伴う肝海綿状変性の発生頻度の増加並びに雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められました。

この所見に基づきまして、専門家パネルではペルオキシソーム増殖に関連しない慢性の肝臓及び腎臓への影響について、NOAEL 15 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用しましてTDIを0.15 mg/kg体重/日と導出しております。

36行目からはばく露について考察が記載いたしました。

結論でございますが、27ページ13行目からですが、専門家パネルは食事由来のDINP推定ばく露量を10 μ g/kg体重/日と算出しまして、その10 μ g/kg体重/日はTDIを十分下回っていると結論づけております。

最後に16行目でございますが、DINP及びDIDPは混合物として用いられており、化学物質が重複しているため、混合物中では分析により明確に識別することは不可能であることから、食品接触材料からの移行につきまして、DINP及びDIDPのグループとして規制することが提案されております。

21行目から、欧州化学物質局（ECB）の評価を記載させていただきました。

まずこちらの評価書の評価対象につきましては24行目からでございますが、DINPには3種類のDINP-1、2、3が存在しまして、化学構造が異なるために物理化学的及び毒性学的特

性も異なる可能性があり、個別に評価すべきであるとしております。しかし、DINP-3は1995年に製造中止になっていること。これまで報告されている物理化学的及び毒性学的試験におきまして、試験対象を用いたDINPの種類が必ずしも同定できず、かつ、DINP-2と3につきましては共通のCAS番号を使用しているため、試験対象物質のCAS番号が判明いたしましてもDINP-2と3につきましては区別ができないこと。さらに、DINPは混合物でありまして、物理化学的特性が十分特定されておらず、さらに3種類のDINPは共通の構成成分を有している可能性がありますので、物理化学的特性から3種類のDINPを区別することはできないとしており、3種類のDINPを個別に評価することは不可能であるとし、1つの評価書としてまとめております。

35行目でございますが、表V-1に重要なエンドポイントを示す試験として記載させていただきました。

この評価書の結論でございますが、29ページ13行目からで、EUは算出された安全マージン(MOS)から労働者、消費者、環境を介したばく露及び複合ばく露のいずれにつきましても、現時点ではさらなる情報及び試験の必要はなく、また、既に実施されているリスク低減措置以上の措置を講じる必要はないと結論づけております。

29ページ18行目から、欧州化学物質庁(ECHA)の評価について紹介させていただきます。

ECHAにつきましては、2013年に化学物質の登録・評価・認可・制限に関する規則(REACH規則)の再評価のために意見書を公表いたしました。

毒性学的検討につきましては、25行目から記載をさせていただきました。

30ページの1行目から、ばく露についての考察を記載させていただきました。こちらの記載につきまして、曾根先生からコメントをいただいておりますので、コメントの内容を記載させていただきました。

9行目からは結論でございますが、リスク評価の結果、成人及び小児いずれにつきましてもDINPのばく露を減少させるために、追加のリスク管理措置を講じる必要はないと結論づけております。

続きまして30ページ12行目から、オーストラリアの評価書を紹介させていただいております。

15行目でございますが、工業化学品届出・審査制度当局(NICNAS)はDINPの有害性評価を行いまして、2008年に既存化学物質ハザード評価報告書を、2012年につきましては優先既存化学物質評価報告書を公表しております。

17行目からは、毒性に関する情報を記載させていただきました。

31ページ20行目からは、ばく露に関する情報を記載させていただきました。

結論としましては30行目でございますが、リスク評価の結果から、玩具及び保育用品におけるDINPの使用に関する現行規制にさらなる規制の追加の勧告は必要ないとしております。

最後に31ページ33行目から、2002年に厚生労働省が日本のおもちゃの評価を行いました

ので、その評価書の紹介をさせていただいております。

こちらの厚生労働省の評価書につきまして、DINPの種類ですが、CAS番号の68515-48-0と28553-12-0の2種類のDINPに絞って評価が行われております。

初めに、36行目からは毒性に関する情報を記載させていただきました。

結論でございますが、32ページの20行目、DINPのTDIをラットを用いた2年間の混餌投与試験における無毒性量15 mg/kg体重/日を踏まえまして、不確実係数として100をとり、150 μ g/kg体重/日としております。

国際機関等の評価に関する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。

今それぞれの国際機関での評価が紹介されたわけですけれども、途中、曾根先生からコメントがあったと思うのですが、紹介していただけますか。

○曾根専門委員 この記載のとおり、RCRについて説明がありませんでしたので、それについてコメントをしました。修正をしていただいております。

○能美座長 これでよろしいですか。

ほかに何かございますか。

○小野専門委員 今、見ていて気がついたのですけれども、それぞれの評価の中でGray et al. 2000とか論文が引用されているのですが、それは今のところ後ろの参照に入っていないのですけれども、後々入ると思っていっているのですか。

○今井課長補佐 この調査会で毒性の資料として使用した場合には、参照文献に入れることを考えておまして、今の段階で国際機関に書かれている文献を入れることは考えていなかったのですね。入れなかったのですけれども、必要であれば入れておきます。

○小野専門委員 引用されているので、あったほうが良いとは思ったのですけれども、どっちみちこの調査会でも同じような文献を使うと思うので、それで後で見比べて取りこぼしがあれば入れてもらったほうが良いと思うのです。今の段階では特にいいですが、入れてあったほうが良いと思います。

○今井課長補佐 文献が入手できるものとできないものがありますので、できるものを載せていくということよろしいですか。

○小野専門委員 それはつくってみてもらってから、見てまたコメントします。

○能美座長 ほかには何かございますか。

○田中専門委員 28ページの表V-1なのですけれども、これはECB、欧州化学物質局のレポートの中にこういう表があって、それを訳しているということですか。

○今井課長補佐 はい。

○田中専門委員 そうですか。分類などが表の構成として違うのではないかというものがあって、原著でそうなっているならあれなのですけれども、例えばエンドポイントが生殖毒性になっていて、104週間の混餌マウスが引用されているのですが、それはどちらかというエンドポイントを反復投与毒性のほうに移動したほうがいいのではないかというのと、発生毒性で2世代試験の結果が書かれていますけれども、これは生殖毒性の欄に入れるべきではないかと思うのです。

○小野専門委員 これは確かに原著の表はそのままだと思ったので、その場合はこのままという形になるのだと思います。確認してください。

○能美座長 よろしいですか。ほかには何かございますか。

○小野専門委員 あと、どこまで記載するべきかという部分もあると思うのですけれども、RCRについて曾根先生からコメントがあって、下に何を何で割ったかを書いてあるのですが、例えばMOSについては書かなくていいのかとか思ったのです。ほかは評価値としては使われていないかなと思うので、MOSぐらいも下に何を何で割ったものか書いてあったほうがいいかなと思います。

○曾根専門委員 ベンチマークドーズも書かれていない。

○小野専門委員 余り書き始めると收拾がつかなくなってしまうので、その辺はどうなのですか。実際としては。例えば先日送られてきましたけれども、食品安全委員会で作っている用語集がありますね。あそこにあるものは書かなくていいとか、そういう話なのか。

○山添委員 評価書をご覧になった方が、その中で理解できるように完結しているほうがいいのではないかと。

○関野評価第一課長 確認して、できるだけリーダーフレンドリーのような形にします。

○能美座長 よろしいですか。

それでは、続いてまた事務局から代謝の説明をお願いします。

○内山係長 続きまして、「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 体内動態」について説明させていただきます。14～23ページについての説明になります。

まず体内動態につきましては、(1) としまして吸収・排泄、(2) 分布、(3) 代謝、(4) これらの知見を踏まえた体内動態のまとめという形で記載をさせていただいております。

14ページに戻りまして、まず(1) 吸収・排泄でございますが、これにつきましてはEUのリスクアセスメントレポートに記載されておりましたHazletonの報告、これは雄アルビノラットを用いた報告ですが、14ページの4行目から21行目にかけて記載させていただきました。

23行目からは、EUのリスクアセスメントレポートに記載されました雌雄のF344ラットを用いたMidwest Research Instituteの報告を記載いたしました。

15ページですが、Midwest Research Instituteの知見について、さらに15行目ですが、McKeeらの報告がありまして、これについて15行目から24行目にかけて記載させていただきました。

26行目からはECHA2013に記載されました妊娠SDラットを用いたExxonMobilの知見記載させていただきます。

16ページ目14行目からはヒトの知見でございますが、男女各10人を重水素標識したDINPを朝食のパンに混ぜて動態を調べた知見を記載させていただきました。

26行目からは分布でございますが、こちらにつきましては27行目からEUのリスクアセスメントレポートに記載されたHazleton雄アルビノラットを用いた知見について記載をさせていただきました。

17ページ5行目からは、EUのリスクアセスメントレポートに記載されたMidwest Research Instituteの知見、雌雄F344ラットの知見でございますが、こちらを記載させていただきます。

30行目からにつきましても、ECHA2013に記載されたExxonMobilの知見を記載させていただきます。

18ページ5行目(3) 代謝につきましては、まずDINPの代謝をまとめた知見がございましたので、6行目からSaravanabhavanらの知見に基づいて代謝を少し説明させていただきますと、DINPはまず側鎖の片方が加水分解を受けましてフタル酸モノイソノニル(MINP)となりまして、その後、 ω 酸化を受けるものと $\omega-1$ 酸化を受けるものがございます、 ω 酸化を受けるものにつきましてはフタル酸モノカルボキシイソオクチル(carboxy-MINP)になることが知られており、これにつきましてはさらに代謝を受けまして、最終的に一部のものはフタル酸になるものも知られております。

さらにMINPが ω -1酸化を受けるものにつきましては、フタル酸モノヒドロキシイソノニル (OH-MINP) になり、これがさらに代謝を受けフタル酸モノオキシイソノニル (oxo-MINP) になることが知られております。

なお、今、説明させていただきました図Ⅲ-1につきましては、脚注で構造式は簡略化のために側鎖を直鎖として示しております。これにつきまして事務局から質問させていただいておりますが、構造式について簡略化のために側鎖を直鎖として示しておりますが、そのために構造式と下の名称が一部一致していないものがございます。そこで構造式のないものを19行目の頭に記載させていただいておりますので、こちらの記載のほうがよろしいかどうか御検討いただけたらと思います。

説明は重複になってしまいますが、19ページ2行目から、DINPはエステルの加水分解によりまして、モノエステルであるMINPに代謝されます。MINPは ω 酸化または ω -1酸化によりまして、それぞれcarboxy-MINPまたはOH-MINPに酸化され、またさらに代謝されます。これらの代謝物の一部につきましては、グルクロン酸及び硫酸抱合体として尿中に排泄されることが知られております。

19ページ7行目からでございますが、こちらについてはEUのリスクアセスメントレポートに記載されましたMidwest Research Instituteの知見も記載させていただいております。

この試験についてMcKeeらの報告の内容についても記載させていただいております。

21ページ33行目からは、雌のSDラットを用いた知見を記載させていただきました。

さらに22ページですが、米国の成人男女129名を対象としたDINPの代謝物を測定した知見を記載させていただいております。

最後に18行目からの(4)体内動態のまとめでございますが、経口投与されたDINPは、吸収される前に消化管でMINPに代謝され、速やかに吸収されることが知られております。また、未変化体のまま消化管で速やかに吸収され、吸収を受けた後、肝臓で速やかにMINPに代謝されます。生体内でのMINPの半減期は短く、多くは速やかにcarboxy-MINP、OH-MINP及びoxo-MINPなど、MINP酸化物に代謝されることが知られております。carboxy-MINPはさらに肝臓でフタル酸に代謝されます。DINP代謝物の尿中排泄は、ヒトとラット両方において二相性が認められましたが、尿中に排泄されましたMINP酸化物の構成比がラットとヒトでは異なるという知見があることから、DINPの代謝には量的な種差がある可能性が示されました。

29行目からの組織分布につきましては、ラットへの経口投与では、肝臓に最も多く分布されました。消化管、血液、腎臓、精巣、脂肪においても分布したものの、全体的に蓄積性は極めて低かったと言えます。

DINPの排泄経路につきましては、ラットでは尿及び胆汁であり、高投与量では消化管からの吸収が低下し、糞中へ排泄される割合が多くなりました。経口投与されたDINPは主にMINP酸化物として速やかに尿及び糞に排泄されまして、DINP、MINP及びフタル酸は少量でございました。

最後にヒトについてですが、ヒトでは尿中に排泄されましたDINPの割合は、MINP酸化物がMINPよりも高いことがわかりました。また、carboxy-MINPは遊離体が多く、oxo-MINPはグルクロン酸抱合体が多く、OH-MINPは遊離体と抱合体の割合が同程度であることがわかりました。

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。

今、代謝、体内動態のまとめというところで説明があったわけですが、松永先生から修文をいただいていると思うのですが、修文の箇所あるいは体内動態のまとめのところでモノ体になって、さらにそのモノ体が酸化されるということかなと思ったのですが、まとめといいますか、コメントをいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

○松永専門委員 まず最初のフタル酸の1個目の部分が加水分解を受けて、それから代謝されるということで、少量の場合であれば非常に加水分解も受けやすく吸収もされるのですが、この動物実験で行われているように非常に多量投与した場合には、吸収の飽和が起こって、多くは未変化体のままで排泄されるということで、これで大体よろしいかと思えます。

ただ、代謝のところでは18ページに確かにこの構造と名前が一致しないとか、あるいは一部直鎖状のものも含まれているということで、これも入っているのでしょうかけれども、そうするとなかなか混乱をするので、確かに代謝の経路は一目でわかりやすくはなるのですが、19ページに書かれているような名前で書かれるほうがもしかしたらいいかなと思いましたが、どんなものなのでしょう。構造を書いているほうがわかりやすいのですが、イソでないのにイソとなっていてあれなのですが、見ていると確かに構造が書いてあるほうがわかりやすいのですが、微妙なところですね。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 今になって気がついたのですが、これ「イソノニル」と書いてあるけれども、これはイソノニルではなくてノニルのisomerですね。実際今回、先ほどからデータを見てくると。そうすると要するにイソノニルでもない。そういう意味ではなくてノニルのisomerなので、異性体ですね。右側の表に文章で書くにしても、例えば3つ目の化合物がフタル酸モノカルボキシイソオクチルと書いてあるのですが、フタル酸モノカルボキシオクチル異性体と書かなければいけないということです。だから左側の表記も両方ともおかしいのです。こういうものはあり得ないということです。イソという意味がこの物質に関しては構造を示すイソではなくてisomerのイソから来ているので、それで混乱をするのです。

○横井専門委員 でも、この言葉を使わないと、ほかの文献とか全部こういう言葉になっていますので、かえって文献に当たったらまた混乱しますので、今この言葉が、イソが一番問題なのですけれども、イソをこのまま使うしかないのではないのでしょうか。文献が全部その名前になっていますので。

○松永専門委員 もう名前は変えられないですね。

○山添委員 名前は変える必要ない。

○横井専門委員 では、山添先生。正式名を書いておいて、そこに付帯でこれはisomerですよと書いたほうが。

○山添委員 だからここで書くのではなくて、最初の方に構造が非常に多様ですねと先ほど中江先生が言ってくれたように、最初の説明、物性のときに全体像をcharacterizeするときに、なお、このイソというのはこういう意味で使われていると考えたほうがいいということを文章に入れておけばいいと思います。前であれば理解できた上で、それを見ていただけるのでいいのです。だからそれがどこかにあるということが大事なのだと思います。

今、異性体と言ったのは、イソオクチルの話が出てきて、松永先生のような専門家でもイソオクチルと誤ってしまいますね。当然誤ってしまうので、だけれども、化合物としてはそういうものではないので、そのところをこう書いてしまうと、アルキル直鎖なんてほとんどパーセンテージでは数%しかないものがメジャーだと思うし、イソオクチルでもないし、だから構造の式、書いてある名前も両方とも間違っている。体をあらわしていないということになってしまうので、そこは気をつけないといけない。

○能美座長 ほかに御意見どうでしょうか。

私などは見せていただいて、非常に確かに言われてみると思うのですが、一方で代謝の専門でない人から見ると、構造式を入れていただいたほうが ω 酸化とか $\omega-1$ と言われても、それは一体何のことなんですかというふうに思う。専門家からしてみれば当たり前だろうということなのでしょうけれども、ですから私はこの簡略化のために側鎖を直鎖としたとか、あるいは今の先生のイソというものが必ずしも普通で言うイソではないという、文章はどういうふうを書くかわかりませんが、何かそういう脚注を入れていただいたほうが、先ほどの読み手にとってはわかりやすいというのが正直なコメントです。

○山添委員 もう一つのかわりの手は、2種類のDINPの主要成分は4-メチルなのです。全体の中共通して主要な成分のisomerは4-メチルのオクチルなのです。なので、それを代表と

して主要成分の代謝のpathwayとして示したならまだわかるのです。けれども、これはアルキル直鎖で示すとほとんどマイナーなものの意味。ところが、これを見てしまうと多分こういう構造が主要だろうと全体で判断してしまいますね。そうするとpathwayが違ってしまふので、能美先生の御意見に従って書くとしたら4-メチル体のオクチル、側鎖のものについて書いておけば、それでしかも主要成分についてのみ示したというのならまだわかるかなと。

○横井専門委員 4-メチル体で示すと余計名前と構造が乖離します。雰囲気としては。

○山添委員 言うと思った。

○六鹿専門委員 1つの方法として、アルキル部分、CH₂の部分をRという形に置きかえて、その横にRとして直鎖もしくは分岐鎖という書き方にできると思います。

○能美座長 そうか。そうすると末端のところはメチルだとかカルボキシというふうに動いていくけれども、真ん中のところはRで置きかえてという。

○今井課長補佐 事務局で構造式のところは検討させていただいて、また御相談させていただきます。

○能美座長 そうですね。山添先生の御指導のもとに、わかりやすい形に直していただければと思います。

ほかに何かありますか。

○関野評価第一課長 基本は構造式を書く方向で考えればよろしかったですか。

○山添委員 Rで表記をして、側鎖のところを少し融通性を持たせてほしい。

○松永専門委員 先ほどの ω と $\omega-1$ というのは確かにわかりにくいところは、例えばここですよと、その部分だけ書くようにすればわかりやすいかもしれないです。

○能美座長 小林専門委員、どうぞ。

○小林専門委員 今の話とは違うところなのですが、見落としていまして、ラットでの試験で使用しているのが主にDINP-1で、ヒトでの試験で使用しているのがDINP-2というふうに2つ分かれてしまっている結果をもとに、種差があるという結論づけをしているこ

とが大丈夫かなと不安に思っています。御議論いただいたほうがいいかなと思いますが、いかがでしょうか。

○能美座長 どのページになるか示していただけませんか。

○小林専門委員 14ページの25行目はラットの試験で、CASナンバーが68515-48-0、済みません、上にもありました。5行目のところ。こちらと同じCASナンバーです。CASナンバーがわからないというものが含まれていますが、そちらは飛ばします。

ヒトで使用されているのが16ページの3行目でCASナンバー28553-12-0でDINP-2で、15行目が同じく書かれています。また、下に来て同じですけれども、68515-48-0というものが出てきます。あとはもとなっている論文が共通ですので全て挙げることは必要ないと思うのですが、CASナンバーが同じであってもmixtureであるというあたりからどれほど意味合いがあるのかわからないのですが、違うということに注意しておく必要があるかなと思いました。

○中江専門委員 まさにそのことを指摘をしようと思って先に言われてしまったのですけれども、例えば21ページの33行目からラットですが、これに至ってはCASが2つあって「または」となっている。意味が全くわからない。要は今の御指摘と同じで、しかも、先ほどの議論で同じCASのものの中でも混合比が一定の混合物でなしに、すごく幅のある混合物なのだということであれば、そういうようなもので微妙に差があるからといって、尿中代謝に本当に明確な種差があると言っていいのかどうかというところが疑問です。私は代謝の専門家でないで、「こういう場合、言っているんです」と専門家に言われればそれで終わる話ですけれども、scientistとしては非常に疑問に思います。

だから結局、話を大きく戻して申しわけないですけれども、こういうことがあるので最初の第Ⅱ章の終わりのところで、要は例えばDINP-1にしる2にしる3にしる、例えばDINP-1だとか言ったところで一定の混合比でやるわけではないので、表Ⅱ-2のようにDINP-1とDINP-2で何とかが何%から何%という割合とか書いてありますが、は何となくprofileに違いはあるのかもしれないけれども、そもそも論として分け得ないでしょう。だから、DINP-1・DINP-2・DINP-3を評価対象にするのはいいですが、それらを一括して実質的に同じものとしてここでは評価しますということをおけば、今のこの議論は要らないのです。だから私は先ほど議論が後でということになったし、小野先生もちょっとおっしゃっていたけれども、第Ⅲ章に入る前に、これこれこういう理由でうちはこれを評価しますよと言っておけば、後々でややこしくなったり、例えば毒性が入ってからもう一回話を戻しましょうみたいに行ったり来たりしなくてもいい。そもそも私があそこでコメントしたのは、そういうことがあったからですから、まさにこの議論が出てきたのでちょうどいいので、私としてはもう一回第Ⅱ章を見直していただきたいと思えます。

○能美座長 どうぞ。

○内山係長 中江先生からのコメントで1点、ちょっと説明させていただきますが、21ページの33行目のCAS番号の「68515-48-0または」でございますが、これにつきましては原著にその旨が記載しております、①の概要、体内動態の281ページに原著がございますが、2番のexperimental proceduresという項目がございます、そこの2.1、animal experimentsの12行目に用いたDINPのCASナンバーの記載がございます。そこはorという形で記載されておりますので、「または」と評価書には記載させていただいております。

○中江専門委員 いやいや、私が言っているのはそんなことではないです。それはそう書いてあるからこう書いたのでしょう。そんなことはどうでもいいです。私が言っていることの意味わかりますか。それはここに書いてあるからここにはこう書いてあるでしょう。訳したんだから。それはそうでしょう。そうではなくて、結局CAS番号が違うものをorと書かれたら、どちらを使ったかわからないではないですか。だからそういうものも含み、あるいは先ほど御指摘があったように、このヒトの試験ではこれを使い、このラットの試験ではこれを使ってやっていますよというものをひっくるめて、結果が微妙に違ったからといってDINPの尿中代謝物のプロファイルに種差がありますという結論をしていいものですかというのが今の議論です。

○能美座長 確認ですけれども、ヒトの場合とラットの場合で使っているCAS番号は違っているわけですか。ヒトに使っているのはどちらのCAS番号を使っているのですか。

○小林専門委員 16ページに2つの論文から引用されていまして、2行目と15行目でどちらもDINP-2に相当するCASナンバーがヒトでは投与されています。

○能美座長 ラットではDINPのデータはないということですか。

○小林専門委員 不明という論文はありますが、明記してあるものはDINP-1のみです。

○能美座長 この点どうなのでしょう。

○松永専門委員 よろしいですか。これはCASナンバーが違いますけれども、入っているのは先ほど非常に問題になっている、いろいろなものが混ざっているということですので、1つはこの最後の22ページの4行目だとか、あるいはまとめのところに書いてあります22ページ目の28行目にありますように、明確に種差があるというのではなくて、相対的に違

いがみられたただとか、可能性があると思われていますから、1つはいいのではないかと思います。

それと、投与量が全く違いますので、そういうこともありまして、種差の可能性がありそうですよというのではいいかなと私は思っています。

○能美座長 小林先生、いかがですか。まとめのところに記載する。今、松永先生からは可能性があるということなので。

○小林専門委員 可能性があるということには多分間違いはないのでいいのですけれども、全体としてCASナンバーの扱いをどうするか決めた後の話かもしれませんが、もし区別するというのであれば、ヒトとラットでは異なるCASナンバーのものを投与された結果によるものなのだという、何でしょう、説明をちょっとつけてもいいのかなと思います。

○能美座長 どうぞ。

○中江専門委員 可能性があると言ったら何でも可能性があるもので、今の小林先生の話もあって、これこれの条件下でラットとヒトでは違いましたよ、違うという報告がありましたよというのは事実なので、それは書いてもいいけれども、先ほど言ったように、それをどうexpert judgeするかということが問題なのに、judgeできませんよねというのが今、我々が言っていることです。Judgeできないものをjudgeしてはいけないのです。だから事実を書くのは事実を書くので構いませんけれども、そこにとどめるべきであって、そこをjudgeしてしまっただけはjudgeする。では何を根拠にjudgeしたんですかと言われたとき、答えられない。そう私は少なくとも思うので、そのようにしていただきたいと思います。

話が重複、というか繰り返して申しわけないけれども、だから先ほど言っているように第Ⅱ章でその辺をクリアにしておけば、こんな議論はしなくてもいいんですよと言っています。

○能美座長 何と言うのでしょうか。ここのヒトとラットの違いというのは事務局と代謝の先生とで。

○山添委員 ここで1つ、代謝で注意しておかなければいけないのは、先ほども言いましたようにアルコールの部分はたくさんの異性体のmixtureなのです。そうすると、どうやって測定をして動態をはかったかという、そこまで言えば皆さんおわかりだと思のですが、フタル酸の部分だけを消失を見ているのです。ですからフタル酸部分の消失についてどうであったかということで代謝を見ているのであって、フタル酸部分のない部分についてどうであったかについてはわかっていないということも含んだ上で、それは同じとするかし

ないかということを含めて判断をしていく必要があるということ念頭にに入れておかなければいけない。

○横井専門委員 動物のほうはかなり不明のものが多くて、ですから動物のもので明記してあるものはそうですけれども、そういうことが明記されていない、どちらを投与したかわからない論文がありますので、そうすると余り明確に区別する場合は明記していないものが論文をここに採用できなくなりますし、ですから少し扱いをもう少し考えたほうがいかなと思います。

○能美座長 事務局、何かお考えはありますか。

○今井課長補佐 今回の種差の部分につきましては、また先生方と御相談させていただければと思います。

○横井専門委員 それほど大きな種差ではないので、ですからCASがわかったものとわからないものが動物である。そして、ヒトではこういうことだということを明記して、余り大きくない程度の種差があったという形で記載して構わないのではないかと思います。

○能美座長 あと、投与量というのは違うでしょうね。ヒトの場合ですと。だから先ほど先生がおっしゃられたように動物だったらたくさん投与しているから、未変化体はたくさん出てくるでしょうし、ヒトの場合ですと低用量でしょうから。

あと、先ほど中江先生からコメントがあった点なのですが、今日は毒性のほうには入らないのですが、そちらがどうなっているかというのは見ておいたほうが。その上でもとに戻って記載を変えてはどうかと思うのです。

実際に毒性のほうでデータを見てみますと、DINP-1と2の差が明確になるというデータはないと思うのですが、ただ、実際にふたをあけてみれば、よく精査してみると区別してとかいう場合もあるでしょうし、あるいはさらにDINP-2のほう、CAS番号の2つ目でしたか、そのDINP-3というものについて個別に毒性を見たという文献があるのであれば、またそこも個別に評価しなければいけないということもあると思いますので、ですから最終的な評価書にどういうふうを書くかというのはあると思うのですが、議論の進め方としてはこのまま毒性のほうへ進ませていただいて、それでもう一度翻って先ほどの概要へ戻っていくという形にさせてもらえればと思いますが、いかがでしょうか。

ほかに何かございますか。

○曾根専門委員 わからないところがあるので質問なのですが、16ページの脚注7、低用量摂取に対する高用量摂取のMINP尿中排泄量は有意に大きかったという、これはなぜ

脚注でなければいけないのですか。文章中にないほうがいいのでしょうか。それとも原著がそうだったという。

○今井課長補佐　ここは原著から引っ張って書いておりますが、本文中の記載が16ページの24行目なのですけれども、合計については有意差はなかったのですが、低用量摂取と高用量摂取のMINPを比べたときに高用量摂取のほうが大きかったと原著にあったので、確認をさせていただきます。たしか比較対象が違ったのだと思います。

○山添委員　胆汁排泄、グルクロン酸抱合を受けて排泄されるcapacityが飽和してしまったので、高用量側では尿中排泄にこのもののモノカルボン酸体が出てきたということだけです。だからそれは単なるシフトで、用量によるシフトだけだと思います。

○曾根専門委員　それは本文ではなくて、脚注で結構重要な。

○山添委員　大した問題ではないと思います。

○能美座長　外してしまってもいいということですか。置いておいても。

○山添委員　置いておいてもいいですし、それは用量で飽和しているんだなということはおわかりすけれども、要するに飽和するような条件下での動態を見ているんだなということです。

○能美座長　もう少しわかりやすい文章にしたほうがいいのかもしいですね。これは訳文になっているから。

○曾根専門委員　早読みすると、有意差はなかったと書いてあったところに脚注7となっていて、下で有意差が大きかったと書いてあるので、ざっと流し読みすると引っかかりました。

○吉永専門委員　これはDINPの代謝物の合計では差がなかったけれども、MINPだけを見たら差があったということと言いたかったのかなと思うのです。

○曾根専門委員　MINPだけを見るということは重要ではないのですか。

○吉永専門委員　いや、よくわかりません。

○能美座長 どうぞ。

○今井課長補佐 今、先生におっしゃっていただいたとおりでして、比較対象が合計のものとはMINPを対象にしたもので記載が違ったので書いたのですが、脚注に持つことなく本文中に記載することも考えられますので、そこは御指示いただければ修正いたします。

○中江専門委員 本文中に記載するのなら、先ほど山添先生がおっしゃった意味を書いておかないと、余計に混乱します。

しつこいようですが、まさにhigh doseでの飽和してしまってMINPの量が変わっているというのが先ほどの見かけの種差の1つの原因なので、種差は余り触れないほうが良いと私は思ったのです。それは蛇足です。

○能美座長 代謝物の合計量は変わらないのだけれども、その中のMINPの比率が多かったということですね。ですから、何か読みやすいような形で直してもらえればと思いますので、山添先生と相談の上、修正してください。

ほかには何かございますでしょうか。よろしいですか。どうぞ。

○山添委員 16ページの1~12行目の論文は、この代謝の論文のところでファイルの252ページあたりのところを見ていただければいいのですが、概要、体内動態の論文から来ているのだと思うのですが、このところで記載でCASナンバーの28553-12-0と書いてあるのですが、実は重水素体を使っています。そうするとそのCAS体と全く同じかどうかということは実は保証していないのです。これはこういうmixtureにある標識体を入れてはかるためにやるので、やむを得ないと思うのですが、あるisomer、ここで表のところの構造式を見ていただくとわかると思いますが、これで4-メチル体と先ほど言いましたけれども、メジャーなものなのですが、そういうものを捕捉していつているのです。

ですから先ほど種差のお話もあったのだけれども、こういうデータ、Midwest Research Instituteも多分あそこは合成がうまいので、多分4-メチルだけをつくってそういう形でラベルをしたC14をつくっているのですが、そういうことになっているので、ホットのデータとかそういうものを見ていくときに、今回のデータは全てのprofileのisomerと違う可能性があるということも含んだ上で、判断をする必要があるということなのです。だから代謝の人にとってはふだんの扱いとは違うということを少し頭に入れて評価をお願いしたい。

○能美座長 ありがとうございます。

ほかには何かありますか。よろしいでしょうか。

そろそろ時間になってまいりましたけれども、今日幾つか先生方からコメントをいただ

きましたので、事務局ではその点を踏まえて修正案をつくっていただければと思います。特に代謝の面については山添先生からアドバイスいただいて、直していただければと思います。

事務局のほうよろしいですか。では、その他については何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の調査会でございますが、6月22日に開催予定であります。

○能美座長 それでは、以上をもちまして本日の第36回「器具・容器包装専門調査会」を閉会いたします。どうも御苦労さまでございました。ありがとうございました。