

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第37回会合議事録

1. 日時 平成27年6月22日（月） 10:30～12:26

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、石原専門委員、小林専門委員、曾根専門委員、田中専門委員、  
中江専門委員、那須専門委員、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、

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 器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル

資料2 実験動物等における影響

参考資料1 DINP毒性試験一覧表（亜急性毒性試験）

参考資料2 DINP毒性試験一覧表（慢性毒性/発がん性試験）

参考資料3 DINP毒性試験一覧表（生殖発生毒性試験）

6. 議事内容

○能美座長 それでは、ただいまから第37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11名に御出席いただいております。

小野専門委員は、御都合により欠席との連絡をいただいております。

参考人として、井口先生に御出席をいただいております。

また、食品安全委員会から山添委員、佐藤委員に御出席いただいております。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。

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 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに5点ございます。

資料1「器具・容器包装評価書（案）フタル酸ジイソノニル」。

資料2「実験動物等における影響」。

参考資料1「DINP毒性試験一覧表（亜急性毒性試験）」。

参考資料2「DINP毒性試験一覧表（慢性毒性/発がん性試験）」。

参考資料3「DINP毒性試験一覧表（生殖発生毒性試験）」。

以上でございます。

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。

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。よろしいですか。

それでは、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「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」のうちの「2. 実験動物等における影響」に  
ついて中心に議論していきたいと思っております。

前回の会合では「Ⅱ. 評価対象物質の概要」「Ⅴ. 国際機関等の評価」「Ⅲ. 安全性に係  
る知見の概要」のうちの体内動態について御議論いただきました。

最初、資料1のうち、前回以降の修正点を事務局から説明してください。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1の6ページから御覧ください。「Ⅱ. 評価対象物質の概要」につきまして、前回の審議を受け、分子式・分子量の記載につきまして、六鹿先生から修正をいただきまして「主要成分であるC9アルキルエステル体として」と修正いたしました。また、フタル酸ジイソノニルの「イソ」の意味につきまして、6ページの脚注1に記載させていただきました。

続きまして、7ページ、8ページの表Ⅱ-1でございますが、六鹿先生から、ポンドはなじみがないので、キログラム単位またはトン単位での記載があってもいいという御意見をいただきましたので、修正いたしました。

次に11ページですが、新たに「6. 評価対象物質に関する考え方」という項目を設けました。

記載内容としまして、4種類のCAS番号の異なるDINPが存在するが、DINP-A及びNAにつきまして、プラスチックの添加剤として商業生産されていないため、本評価の対象外とする。一方、DINP-3も現在は製造中止となっているが、そのCAS番号はDINP-2と同じであり、一部の報告ではいずれのDINPが使用されていたか判断できないため、CAS番号68515-48-0及び28553-12-0、DINP-1～3でございますが、こちら3つを本評価の対象とすると記載させていただきました。

次に2行目からですが、ただし、これらにつきまして、含まれる成分は重複しており、前のページにあります。表Ⅱ-1及び表Ⅱ-2から報告されているアルコール部分の組成比に幅があるため、DINP-1～3を明確に区別することが現実的に困難であることから、これら3種のDINPの毒性学的な影響の差異については、後述の「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」に基づいて判断することとしたと記載いたしました。

また、見え消しになっておりますが、先生方に最初に送らせていただいた案では、DINP-1～3の毒性の比較についてこちらのほうに記載しておりましたが、能美先生から、13ページのコメントにあるとおり、表Ⅲ-4については毒性のデータですので、毒性の部分に入れてもよいのではないかというコメントをいただきましたので、現在はDINP-1～3の毒性の比較については資料2のほうに移して記載しております。

また、これにつきまして、曾根先生からもコメントをいただいております。

14ページからは体内動態についてですが、こちらにつきましては井口先生から14ページのとおりコメントをいただいております。

次に16ページでございますが、前回の資料では脚注9について御議論いただきましたが、こちらについては脚注を削除いたしました。

続きまして19ページでございますが、前回の議論でこちらのDINPの代謝マップについて、構造式の一部不正確ではないのかという御指摘をいただきましたので、新たに19ページのとおり作図をしております。

体内動態については、主な修正点としては以上でございます。

続きまして、24ページからの「V. 国際機関等の評価」でございます。

25ページの脚注ですが、曾根先生から前回の議論でベンチマークドーズについても脚注を記載すべきという御意見をいただきましたので、ベンチマークドーズの説明について記載しております。

また、27ページには井口先生のコメントをいただきましたので、記載させていただいております。

29ページでございますが、表V-1につきまして田中先生から御意見をいただいております、28ページの脚注13を記載いたしました。

31ページでございますが、脚注15にAGIについての説明も新たに記載させていただきました。

変更点としましては以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま事務局のほうから、資料1について前回からの修正点の紹介があったわけですが、何か先生方からコメントあるいは御意見をいただければと思います。

私のほうから、13ページのところでコメントを記載しておりますが、このDINP-1～3の毒性に関する表というものが12ページのところで出ていたのですけれども、これについては毒性データであるので、後のほうで紹介がありますが、資料2の18ページに移してはどうかということで、事務局のほうでそのようにしていただいているということです。

DINP-1～3をどういうふうに取り扱うかということは、これもまた今日の後のほうで議論、紹介があると思うのですけれども、まとめのところにどういうふうに、この評価書の中でDINP-1～3を扱ったかということをもとめて記載しているところです。

それから、曾根先生から13ページのところにコメントをいただいているのですけれども、ちょっと紹介していただけますでしょうか。

○曾根専門委員 私のほうは、能美先生と同様な考えなのですけれども、評価対象物質に関しまして3種類のDINPを言及するということはここすべきかと思うのですが、毒性の表を出すと、その後の毒性評価の、そこにあること自体が意味がなくなるような、読み手側のほうで少し混同するような気がしまして、そういうことと、細かく見ますと幾つか毒性の性質も少し違う点もありますので、ここではやはり能美先生と同じように、ここに毒性の比較はするべきではないのではないかと思います。

それで、2003年のほかのEUの評価書を見ましても、最初の説明では物理的な性質の違いだけにとどめていると思うのです。それにおいて毒性、あるいは次の項で毒性評価を見て結論づけるというストーリーではないかなと思いますので、やはりここでは毒性の表記はないほうが良いと思います。

○能美座長 ありがとうございます。  
どうぞ。

○中江専門委員 11ページの6項を立てたのはそもそもこの評価書で何を対象とするか、それはどういう考え方に基づいてそうしたのか、ということを書いて書かしようという趣旨であったと私は記憶しています。その場合、この6項において何らかの結論を出さねばいけないといえますか、6項は自己完結していないといけませんし、そのためにはその根拠が必要です。

それで、今のお話で、毒性のところはまだ議論されていないので、それによつては変わるかもしれないとのことでしたが、それはただ我々の議論の方法の問題なのであって、でき上がったときにこの評価書を読む人がどう読むかはまた別の話です。すなわち、ここでは、これこれの理由で、この評価書においてこういうものを対象にして評価しましたということを書くべきであり、また、その根拠を書いておく必要があります。

その根拠は何かといいますと、それは毒性のデータなので、毒性のデータを評価した後でここへ戻ってきて議論するというのならわかりますけれども、現在の書きぶりのようにそこは書かないということにすると、この項そのものが何のためにあるのかわかりません。私としては、とりあえずはもともとの文章に戻しておいて、毒性の評価をした後に、そのままいいならそのままいく、違うなら変えるというのが前回の議論の結論であったと私は理解しています。

○能美座長 書き方の問題かなとも思うのですけれども、私の理解としては、6. のところで評価対象物質に対する考え方を入れたというのは、一つには毒性のこともあるのですが、もう一つはDINP-A、それから、NAが商業的には生産されていないということなので、対象外とします。それから、DINP-3については製造中止となっているけれども、DINP-2と同じなので、DINP-1~3を評価対象といたしますという宣言です。そのDINP-1~3というのは毒性的に、結論としてはそれを区別して一つ一つ評価するというのはこの調査会としては行わないということが結論なのですが、それについては毒性の項で改めて議論しようという書きぶりになっていると私は考えました。前回も、そういう形ではどうですかということで私のほうはそういうふうに提案させていただきました。

それでまとめなのですから、毒性的に見てDINP-1~3というのはどうなのだということは、先ほど紹介させていただきましたが、資料264ページに「(6) 実験動物等における影響のまとめ」があって、ここがこの調査会でこの毒性をどういうふうにまとめるかというところなのですから、後でまた議論をすればと思うのですが、その冒頭に、3種を区別せずに評価しますということに記載するというふうに考えています。

ですので、読んでいる人にとしてみると、DINP-AとかNAというのは生産されていないので、ここでは対象とはしていない。ここではDINP-1~3について対象としているけれども、その

毒性については毒性の項を読んでくださいということで、資料2をずっと読んでいって、最後のまとめのところになると、個々の毒性データを見て、このDINP-1~3については区別せずに評価するのが適当であろうということでTDI設定に向かっているという流れになっているということです。

ですから、ここに毒性の表を出してくるといいますと、ここで毒性について議論して、しかも毒性のデータというものが、私も見ていて、後のほうで議論になると思うのですが、単純にDINP-1~3というのはいつも同じですねというわけでもないのですよ。ですから、やはりそこは細かく議論していかなければいけないので、ここでのっけから毒性データを詳細に議論するのはふさわしくないのではないかとということで、DINP-1~3を対象物質にするけれども、その毒性についての区別あるいは同一性については毒性の項で議論しますという書きぶりになっているということです。

いかがでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 先ほど言ったことの繰り返しになりますけれども、私が言っているのは、今、ここで毒性の議論をしようということじゃなくて、6.を先ほど申し上げたような概念で書くのなら、その根拠が要りますよということです。

だから、先ほど申し上げたことの全く繰り返しになりますけれども、資料2について議論した後にその結果をここに反映すればいいと言っているのであって、今ここで結論を出しましょうと言っているわけではないので、そこは誤解のないようにお願いします。

それから、もしそれについて、そのほうが私はユーザーフレンドリーだと思うのですが、それはそれとして、毒性について触れないということなのであれば、つまり今、能美先生がおっしゃったように対象をここで決めるということなのであれば、むしろ12ページのそれこそ2行目もしくは7行目まででとめるのがよろしいのではないですか。そうすれば毒性云々の問題は起きないです。

○能美座長 ただ、読んでいるほうにしてみると、それは読む人の立場・考え方によって違うかもしれませんが、結論としてDINP-1~3というものがかなり毒性的には重複したようなプロファイルを持っているということなので、そこについて、差異については後述する「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」に基づいて判断することにしましたので、そちらを読んでくださいというイントロダクションをつけてもそれほど大きな障害にはならないのではないかなと思うのです。

ですから実際の、現在、商業的に生産されていませんという形で、除くものははっきり除きますが、それ以外のものについて、重複するところもあるのですけれども、それを対象とします。その毒性については資料2のほうを読んでくださいという流れになっているのだと思います。

資料2のほうをさらに読んでいくと、一つ一つデータが出ていて、それはこれから議論するわけですが、事務局の案としては、DINP-1～3については区別せずに評価していいのではないかというところをまとめて書いていると思います。そこはこの調査会の意見ですので、またこの後、議論をしていただければと思います。

どうでしょうか。こういう形でまとめさせていただいてよろしいでしょうか。

それでは、そのほかのところについて、14ページ以降、専門参考人の先生、それから、委員の方からいろいろ議論が出るころかなと思うのですが、コメントをいただいていると思うのですが、何か御議論はございますでしょうか。

この19ページの構造については、山添先生、この構造については構造式が正しくないということですが、ただ、専門外の人から見ると、やはり構造式を入れていたほうがわかりやすいということもあってと思うのですが、ここら辺はいかがなんでしょうか。

○山添委員 努力をしていただいて、19ページのところに書いていただいたのだと思います。Chem Drawの使い方を習得して、御苦労さまでした。

○能美座長 井口先生からも幾つかコメントをいただいていますけれども、何かありますでしょうか。

○井口専門参考人 いえ、少し気になったので、例えば14ページのほうはあえて「1匹を除き」などと書いてあったので、では、この1匹はどうであったのかというのが読んでいて気にならないかなと思っていました。尿のところは減っていなかったけれども、多分、糞中では減っているというふうになっていて、何も書いていないので、これでいいかと思えます。

もう一カ所は、27ページのところで、EFSAの2005年の報告書でいろいろ議論されていますけれども、もう10年たっているので、その間に何か進展はなかったのかなというのがちょっと気になったので、調べていただいたのだと思うのですが、ありがとうございます。その間は何もなかったということです。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは、資料2のほうに移らせていただきまして、資料2の「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」のうち「2. 実験動物等における影響」の部分について、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 実験動物等における影響の資料でございますが、資料2にまとめてございます。事務局におきまして、DINPの実験動物等を用いた毒性試験に関する情報を収集い

たしまして、それらの試験概要をまとめまして、参考資料1から参考資料3まで分野ごとに示しております。事前に毒性の御専門の先生方と御相談いたしまして、これらの試験のうち、評価書に記載する必要性が高いと判断されたものを資料2の評価書(案)のほうに記載しております。

これからは、この資料2の概要について御説明させていただきます。

○能美座長 では、お願いします。

○内山係長 説明させていただきます。

資料2を御覧ください。資料2は実験動物等に影響をまとめた評価書(案)でございます。評価書(案)のつくりとしましては「(1)急性毒性試験」、6ページから「(2)亜急性毒性試験」、22ページから「(3)慢性毒性試験及び発がん性試験」、49ページから「(4)内分泌系及び生殖・発生への影響」、60ページから「(5)遺伝毒性」、64ページから「(6)実験動物等における影響のまとめ」を記載しております。

「(1)急性毒性試験」から「(5)遺伝毒性試験」までにつきまして、原著や評価書等に記載された内容をもとに記載しておりますので、現時点では調査会としての見解等は記載しておりません。

「(1)急性毒性試験」でございますが、小野先生から1ページに「本調査会の判断は、ここでは書かないのでしょうか？」というコメントを頂いていますが、「説明させていただきましたとおり、急性毒性も含めて(1)から(5)までの毒性試験についての調査会としての判断につきましては「(6)動物実験等における影響のまとめ」に記載しております。

2ページに「表III-1 急性毒性試験一覧」ということで、急性毒性試験についての得られた知見を記載いたしました。

5ページには、表III-1について中江先生からコメントをいただいておりますので、記載しております。

6ページを御覧ください。次が亜急性毒性試験の結果になります。

「① 4週間亜急性毒性試験(マウス、混餌)」でございますが、こちらにつきましてはEU-RAR(2003)をもとに、Hazletonらによるマウスにおける4週間亜急性毒性試験の結果を記載しております。また、①の試験は②の予備試験として行われました。

認められた所見につきましては、13行目から20行目に記載しております。

EU-RAR(2003)の評価は、22行目から27行目に記載しております。

①の試験につきまして、7ページでございますが、小野先生からコメントをいただいております。読み上げさせていただきますと「EU RARでは、本試験について最高用量における子宮や卵巣への影響も記載されていますが、最高用量のみなので記載しなかったということでしょうか？」というコメントをいただきましたので、このコメントを受けまして、6ページでございますが、19~20行目に子宮や卵巣への影響について見られた所見を追記い

たしました。

次に「② 13週間亜急性毒性試験（マウス、混餌）」でこの試験は、①の予備試験の後に行われた本試験です。EU-RAR（2003）の記載の内容をもとに、Hazletonらの試験、13週間混餌試験の結果を7行目以降に記載しております。

認められた試験結果につきましては、表Ⅲ-2に記載しております。

EU-RAR(2003)の評価を、7ページの13行目以降に記載しております。

この試験につきまして、8ページですが、中江先生からコメントをいただいておりますので記載いたしました。

次に、10ページですが「③ 13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）」で、その結果になります。こちらにつきましてはEU-RAR（2003）をもとに、BASF社が実施しましたラットにおける13週間亜急性毒性試験の結果を記載しました。

認められた所見につきましては、表Ⅲ-3に記載しております。

この試験につきましては、「(6) 実験動物等におけるまとめ」でTDI設定に当たり重要な試験と考えておりますので、少し説明させていただきます。表Ⅲ-3を御覧ください。雄で512～1,101 mg/kg体重/日、雌で666～1,214 mg/kg体重/日投与群において、雌で飲水量の増加、また雌雄で血液の所見、尿の所見、腎臓の所見、肝臓の所見等が認められております。

さらに最低用量で、血液ではトリグリセリドの低下傾向、肝臓では小葉周辺部分の肝細胞における食事性脂肪沈着の減少が認められております。なお、最低用量で認められたこの2つの所見ですが、脚注にありますとおり、ペルオキシソームの増殖によるものと著者らは考えております。

また、この試験につきましては、13ページに記載いたしましたとおり、中江先生から3つほどコメントをいただいております。

続きまして、14ページでございますが「④ 13週間亜急性毒性試験（ラット、混餌）」で、こちらにつきましてはEU-RAR（2003）をもとに、Hazletonらが実施したラットにおける13週間亜急性毒性試験の結果を記載しております。

試験結果につきましては、表Ⅲ-4に記載いたしました。

また、EU-RAR(2003)での評価につきましては、14ページの13行目から記載いたしました。

続きまして、17ページの「⑤ 2週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）」でこちらの試験結果につきましては、先ほど資料1で見え消しの部分にありましたとおり、資料1から資料2に記載を移しかえております。EU-RAR（2003）をもとに、Hüls社によるラットにおける2週間亜急性毒性試験の結果を記載いたしました。

試験結果につきましては、表Ⅲ-5に記載しております。

続きまして、18ページの「⑥ 非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験」ということで、こちらについてはマーモセットを用いた試験と、イヌを用いた試験概要を記載しております。

以上が亜急性毒性試験の概要になります。

続きまして、22ページから「(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験」で、こちらの結果を記載しております。

まず①につきまして、2年間慢性毒性試験/発がん性試験の結果を記載いたしました。こちらにつきましてはEU-RAR (2003) 及びNTP-CERHR (2003) をもとに、Aristech社が実施したマウスにおける慢性毒性試験/発がん性試験に関する試験概要を記載しております。

認められた所見につきましては、表Ⅲ-7、24ページ以降に記載しております。また、この表につきましてはEU-RAR(2003)で記載された内容とNTP-CERHR(2003)に記載された内容について、それぞれ分けて表を記載しております。

NTP-CERHR(2003)の評価結果につきましては22ページの25行目以降、EU-RAR(2003)の評価結果につきましては28行目以降にそれぞれ記載しております。

この試験につきまして、中江先生から23ページにありますとおりコメントをいただいております。

続きまして、31ページ、2行目から「② 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット、混餌)」で、こちらにつきましては、「(6) 動物実験等における影響のまとめ」に記載いたしましたTDI設定に当たり重要な試験と考えております。Lingtonらによると、Fischer344ラットを用いて、混餌試験による2年間慢性毒性/発がん性試験を実施しております。

こちらの試験で認められた所見につきましては、表Ⅲ-8、33ページの後ろからですが、記載させていただいております。

所見を簡単に説明させていただきますと、35ページになりますが、雄で152 mg/kg体重/日、雌で184 mg/kg体重/日の投与群におきまして、雄で体重減少、雌で生存率の低下、雄で、血液の所見でございますが、血清AST、ALT、ALPの上昇、雄で尿中のカリウム及びグルコースの上昇、雌雄で腎臓の相対重量の増加、雌雄で肝臓の相対重量の増加と肝病変、限局性壊死等が認められております。また、雄だけですが、脾臓の絶対及び相対重量が増加しております。雌雄で単核細胞白血病の発生頻度が増加しております。また、雄で腎臓移行上皮癌が認められております。

この試験につきましては、32ページの12行目ですが、著者らは当該試験のNOELを肝重量の増加等を根拠として17 mg/kg体重/日としております。

また、15行目でございますが、腫瘍性変化として、雄で腎臓の尿細管がん、腎臓移行上皮がんが、また雌雄で単核細胞白血病の増加が認められておりまして、こちらの腫瘍性変化に関して18行目以降の2報が報告されております。

まず18行目の a. 雄ラットの腎臓腫瘍についてですが、Caldwellらの報告について記載いたしました。また、 $\alpha 2u$ グロブリンの記載については那須先生からコメントをいただいております。

25行目からは、 b. Fischer 344ラットの単核細胞白血病について、こちらもCaldwellらの報告を記載いたしました。

また、単核細胞白血病については、33ページの6行目ですが、CPSCの報告書にも考察がさ

れておりましたので、こちらについても記載しております。

33ページの11行目以降につきましては、EU-RAR(2003)でのNOAELの考察を記載しております。

また、24行目からはEFSAの考察を記載させていただきましたが、EFSAについてはこの試験をTDIの設定根拠としており、この試験では雄の肝海綿状変性の発生頻度の増加、雄の肝酵素の血清中レベル上昇並びに雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められ、こちらの所見についてはペルオキシソームの増殖に関連しない肝臓及び腎臓の慢性影響に関するNOAELに不確実係数100を適用しまして、TDIを0.15 mg/kg体重/日と設定しております。

また、36ページにはこの試験についての中江先生のコメントを記載させていただいております。

続きまして、37ページ「③ 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット、混餌）」の結果を記載しております。この試験はEU-RAR(2003)及びNTP-CERHR(2003)をもとに、Aristech社が実施したラットにおける2年間慢性毒性/発がん性試験に関する試験概要を記載しております。試験結果につきましては、39ページの表Ⅲ-9に記載しております。

この試験についてのNTP-CERHR(2003)のNOAELを21行目から記載いたしました。

また、EU-RAR(2003)の考察については23行目以降に記載しております。

この試験について中江先生からコメントをいただいております、コメントについては38ページに記載しております。

以上が慢性毒性試験及び発がん性試験の試験概要になります。

続きまして、49ページから「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」についての試験の概要を記載しております。

まず①として、一世代繁殖毒性試験の結果を記載いたしました。こちらの試験につきましてはWatermanらの2000年の報告によりますと、SDラットを用いて、DINPの混餌投与による一世代繁殖毒性試験を実施されました。

試験結果につきましては、50ページにありますとおり、表Ⅲ-0に記載しております。

この試験につきまして、著者らの考察を19行目から記載いたしました。

また、EU-RAR(2003)の考察を25行目以降に記載しております。

続きまして、51ページでございますが「② 二世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）」の概要を記載しております。この試験につきまして、まとめに記載いたしましたTDI設定に当たり重要な試験として考えておりますので、詳細を説明させていただきます。Watermanらの2000年の報告によりますと、SDラットを用いて、混餌投与による二世代繁殖毒性試験が実施されました。

試験の結果につきましては、52ページ、表Ⅲ-11に記載いたしました。

親動物につきましては、53ページでございますが、雄で交配前165～189 mg/kg体重/日、雌で交配前182～197 mg/kg体重/日投与群において、雌でF0腎臓の絶対重量の増加、また、

肝臓の所見が認められております。また、F0の一腹当たりの産児数の増加が認められております。

児動物につきまして、低い用量で認められた所見としましては、54ページでございますが、F1の体重減少が認められております。

こちらの試験については、一方、最高用量でも、交尾率、授精率、受胎率、妊娠期間等の生殖指標には影響はございませんでした。

51ページでございますが、著者らの考察を51ページの29行目以降に記載させていただきました。

また、52ページの1行目からはEU-RAR(2003)の考察を記載しております。

続きまして、54ページの「③ 出生前発生毒性試験（ラット、妊娠6～15日、強制経口）」で、この試験はHellwigらの1997年の報告でございます。、Wistarラットを用いて、DINP-1～3を強制経口投与された試験です。

55ページの9行目からEU-RAR(2003)の考察を記載いたしました。

また、16行目からはNTPの考察を記載しております。

こちらにつきましては、57ページに小野先生からコメントをいただいておりますので、コメントを記載させていただいております。

続きまして、57ページの「④ 発生毒性試験（ラット、妊娠15日～出生後10日、混餌）」でございます。こちらについてはMasutomiらが2003年に報告された論文でございますが、SDラットを用いて、DINPの混餌投与による発生毒性試験を記載いたしました。

この試験結果につきましては、表Ⅲ-13に記載いたしました。

また、17行目からはCPSCの考察を記載いたしました。

以上が「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」の概要になります。

続きまして、60ページから「(5) 遺伝毒性」の結果を記載しております。

表Ⅲ-14が、DINPのin vitroにおける遺伝毒性試験の結果を記載いたしました。いずれの試験につきましても、試験結果は陰性でございます。

63ページでございますが「② In vivo試験」としまして、2報の報告がございましたので、その2報の結果を記載させていただきましたが、いずれにしましても試験結果は陰性でございます。

最後に、64ページでございますが「(6) 実験動物等における影響のまとめ」を記載させていただきました。

3行目からでございますが、まずDINPの急性毒性は低く、慢性毒性/発がん性試験による主な標的臓器は肝臓及び腎臓であった。また、発生毒性試験において変異等が認められておりますので、5行目から6行目に認められた所見を記載させていただいております。

続きまして、9行目以降につきましてはTDI設定に当たり重要な試験結果ということで、各試験の種類ごとに1つずつ選定しまして、こちらについては本調査会としてのNOAEL、LOAEL及び毒性所見として記載しておりますので、御議論いただけたら幸いです。

表Ⅲ-16の内容につきましては、66ページでございますが、事務局から事前に、毒性所見に記載した所見は全て毒性所見と見てよろしいでしょうかという質問をさせていただいたところ、田中先生から、生殖発生毒性試験のところにつきまして、一腹当たりの産児数は、コメントにあるとおりの理由から、毒性所見としてとらなくてもよろしいのではないかというコメントをいただいております。

また、66ページの3行目からでございますが、13週間の混餌投与試験で認められたトリグリセリドの低下傾向、小葉周辺部分の肝細胞における食事性脂肪沈着についての、この調査会としての見解を記載させていただいております。

また、67ページの4行目からは、この調査会としてのMNCLの見解の案を記載させていただいております。

10行目からは、この調査会としてのNOAELを記載させていただいております。

17行目からは、この調査会としての遺伝毒性の見解を記載させていただいております。

最後に、22行目でございますが「(7) 3種のDINPの毒性学的影響の比較」という項目を設けまして、これまで見てきた試験結果から、3種を区別せずに評価することが適当であると判断したという案を記載させていただいております。

説明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。

資料2の全体について説明をしていただいたわけですが、かなり膨大ですので、もう一度、最初に戻って議論していきたいと思っております。

事務局のほうから説明がありましたように、急性毒性、その後が亜急性毒性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性、最後にまとめという順番になっています。それで最初、資料2の2～4ページの横に表になっているのは急性毒性の一覧表ですが、それ以外の亜急性毒性ですとか慢性毒性/発がん性、それから、生殖発生毒性については量が多いので、別途、参考資料1～3という形で全部を網羅しているということです。こちらの、事務局のほうで調べた文献を網羅しています。その中で、事前に毒性が御専門の専門委員と相談し、特にこの中で重要ではないかというものがこちらの資料2の中に転記してあるということです。ですので、エッセンスを資料2の中に書きましたという切り分けになっています。

では、資料2の頭のところから見ていきたいと思っておりますけれども、最初、小野先生のコメントとして、調査会の判断は書かないのですかということで、調査会の判断というのは、先ほど事務局の説明でもありましたが、最後のまとめのところ、(6)のところ調査会の判断というものを記載しているという形で、こちらに書いてあることは基本的にはそれぞれの評価書の評価の結果を淡々と記載しているというふうに考えていただければと思います。

5ページのところで、中江先生から。

どうぞ。

○中江専門委員 その前に、小野先生も書いておられますけれども、そもそもそれぞれの試験について触れないやり方なのか、それぞれの試験について見るのかというのを決めていただかないと。多分、小野先生もそうだったことでしょうか、私もコメントしづらかったのです。我々ははっきり言えば従来のルールに従ってやったので、それぞれの試験についてどう思うのかという立場でコメントをしていますけれども、そうでないのだというのでしょうか。それぞれの試験について触れないやり方は、1つ前の案件でそのスタイルをとりましたけれども、今回もそうなのかというのを我々は知らされていません。といいますか、それを議論していないので、それをまず議論していただきたいのが一つ。

もう一つ、この参考資料の3つの表は、最終的に評価書に載るのですか、載らないのですか。

○関野評価第一課長 今、御指摘いただいた二つ目の点ですが、これも御相談の範疇に入りますけれども、基本、資料2の中に言及してある原著といいましょうか、情報は審議の対象あるいは評価の際に用いたということが、最終的に評価書ができ上がった際も明らかにわかると思います。

一方、参考資料に記載されているものの、評価書案に記載されていない試験について、評価書の中にリファレンスも含めて書かないとなった場合に、本調査会の議事録ですとか配付資料、これは後ほど公表されますけれども、それを見れば何らかの形で触れているといいましょうか、ワンタッチした上で評価書がつくられているということはわかりますが、評価書だけを見た方にとっては、場合によっては全く評価書に書かれていない参考資料に書かれている情報に関しては、本調査会がそれらの情報を知らない中で評価したのではないかという誤解も与えかねませんので、そのあたりは何らかの形で最後の末尾のところかにか書くというのは一つの方法かなと今のところは考えておりますので、またそのあたりに関してメリット・デメリット等がございましたら御意見をいただければと思っております。

○中江専門委員 それは両方の考え方があって、今、おっしゃった懸念と、もう一つは逆に、この表を評価書につけなかったとして、議事録等を読んだ人が、そういうものがあつたのになぜ外したのかという疑問を持たれることもあるのです。ですから、私としては、評価書の最後に、今おっしゃったように、こういうものがあつたけれども、これこれの理由で載せていません、もしくは評価に用いていませんという言及をしておいたほうが公平でもあるし、要らざる問題を起こさないと思います。

○能美座長 どうぞ。

○関野評価第一課長 その一方で、これまでフタル酸エステル類で言いますと、今回で4剤目ですけれども、前回のベンジルブチルと今回、若干、評価の仕方、審議の仕方は似てはいるのですが、さらにさかのぼった2つに関しては、把握できた論文についてすべて否定する意見も書き連ねてきたところがありまして、これはむしろそこまでやってしまうとかえって、なかなか評価書のつくりも、一報一報にかける時間の関係もあって難しいということで、前回あるいは今回に関しましては重要なものをむしろピックアップするということに力点を置いた考え方でやってきています。

ですので、参考資料に書かれていて、実際の評価の際にはさほど重要視していないという判断がなされたものに関する評価書内での取り扱いに関しましては、若干、載せる、載せないということは考えるにしても、一つ一つで否定するような形の記述が必要かどうかということに関しては、事務局としては現在、否定的に考えているところでございます。

○中江専門委員 私は、別に一つ一つ否定しろと言っているわけじゃありません。ざっくり一括した理由で、例えば、これだけあったけれども評価に値しないとか、重要でないと考えたとか、その一言があればそれでいいのです。それで、例えば100報あったけれども、そのうちの60報が評価に値すると判断したから、それらを使って評価することにしましたということを書けばいいと言っているのもであって、一報一報について言及しなさいとは言っていないです。

それから、前々回までのやり方が、私は正しいやり方だと思っています。といいますのは、評価書をつくる側の立場より読む人、その評価の内容を見る人、つまり国民の立場のほうが大事だと私は思っているのもので、理由は明記しておいてください。

○関野評価第一課長 ありがとうございます。

○能美座長 ほかの方はよろしいですか。

まとめますと、今回の評価書については、特に毒性のところについては評価書評価といえますか、EU-RAR(2003)ですとか、そういうところでの評価をそのまま記載している。それをもとにして、最後にまとめというところでこの調査会の意見をまとめているという形ですけれども、それでよろしいですかということです。

ただ、当然、まとめのところは途中で出てくる毒性のデータに基づいて議論しますから、途中ではどうしても、これをNOAELにしているのかという議論は出てくるのではないかと思います。ですから、厳密に前半部分はただ淡々と、書いてあることで間違いはないですかという、和訳されていますかということだけというわけにはいかないと思うのですけれども、ただし、重点的には最後のまとめのところでは、これをNOAELにしているのか。それをもとにしてTDIを決めているのか。そういう議論をしていければと思います。

ですから、文献の一つ一つについて詳細に記載して、個々の記載はこれで正しいかというのを議論していくわけではないということです。ですから、そういう方針でよろしいでしょうかということです。

どうぞ。

○曾根専門委員 済みません。一つ質問なのですけれども、評価書評価の場合にその評価に納得がいかない場合はどのように考えたらいいのでしょうか。その評価書の評価について納得がいかないといいますか、ここは違うのではないかと場合には立ち戻って原著論文等で議論してもいいのですか。

○能美座長 それはそうだと思います。ただ、戻っても、例えば評価書の記載や論文しかないとか、そういう場合はあると思うのです。それは必ずしもGLPの試験施設でやられたものではないという場合がありますから、得られる情報にはある程度限りがあるところがあると思います。

ですから、もう一つはやはり最後のまとめのところでこの調査会の意見というものを出していきますので、そちら側に例えばEUなりでの評価とは違ったものが出てきたとしてもおかしいことはないのではないかと思います。ですから、EUはこれを毒性ととっているけれども、これは毒性ではないですというのがこちらの調査会の意見であれば当然、そこは変えて、まとめのところで変わってくることはあると思います。

いかがでしょうか。

どうぞ。

○横井専門委員 今、お聞きしていて具体的にわからないのですけれども、事務局のおっしゃるこの参考資料1～3というのは、評価書の中に入れないということはわかるのですが、どの論文をフォローしたかというのは評価書の中にリストとして最後にあるべきだと思うのですけれども、それについてはいかがなのですか。

○関野評価第一課長 まさに、そのやりとりを中江先生と先ほどやらせていただきました。全く書かないとそれらの文献について知らなかったという誤解も与えかねませんので、ただ、その扱いに関しては評価書全体で一旦、議論が最初から最後まで行き着いた段階で、まとめるときにどういうふうにするかということは確認させていただきたいと考えております。

○横井専門委員 だから、今回はついていないのですね。

○関野評価第一課長 今回は全て参考資料の中に一応、把握できたものは要約したものを

表にしておりますので、参考資料1～3が全てということで、そのうちの一部が、資料2の中に記述として引用されているという資料のつくりになっております。

○横井専門委員 前回でも、論文としては全部、評価書の中にリストアップしていますので、どの論文を一応フォローしたかというのは全部、参照としてわかりますので、そういう形がいいのではないかと思ってお聞きしたのです。

○能美座長 先生、これを全部書いてというわけではなくて。

○横井専門委員 いえ、論文がリストアップされて、これです。

○能美座長 後ろのほうですね。

○関野評価第一課長 また最終的に全体の審議といたしましょうか、評価書全体を1つの資料にまとめた際に御確認いただくとして、今の御意見は一つの御提案ということでお聞きしておきたいと思います。

○能美座長 最近論文も、サプリメントデータのほうが大きくなったりするのが、それに近いようなイメージかなと思うのです。

では、もしよろしければ、急性毒性から順次コメントをいただければと思うのですが、中江先生のところは5ページですか。コメントをいただいていますけれども。

○中江専門委員 これは㊸と㊹ですから、どこですか。

○能美座長 3ページの「変色」です。

○中江専門委員 Hazletonのものですね。変色とは何ですかということですが、discoloredであるということは「変色」ではなくて「退色」です。

○能美座長 では、これは「退色」に直したほうがいいのではないかとということですか。

○中江専門委員 はい。discoloredですからね。

ですから、lung、liver、spleen、stomach、全部ですから「退色」でしょう。

○能美座長 ほかにはよろしいですか。

では、その後、6ページから亜急性毒性試験ですが、ここについても中江先生、小野先生

からコメントをいただいています。

○中江専門委員 6ページの私のコメントは先ほどの議論と関係するわけでありまして、ここでは言っていることそのまましか書かないということであれば、このコメントは必要なくなります。

なので、どうしたらいいのですか。ここで議論するのか、しないのか。

○関野評価第一課長 御指摘ということで参考にはさせていただきますが、一つ一つについては議論しないということで進めていきたいと思えます。

○中江専門委員 では、それならそれでいいですけども、そうしたら、それを最後、まとめのところでもう一回戻るわけですか。

つまり、おっしゃっているのは、委員からのコメントは聞くだけ聞くけれども、知らないということですか。そうではないでしょう。だから、ここで議論しないのなら、いつ議論するのですか。

○関野評価第一課長 例えば、今のパートは亜急性毒性試験ですので、亜急性毒性試験の全体を見るか、あるいは慢性毒性/発がん性試験等も含めて全体のまとめのところの際に、ここでのコメントが、我々が評価結果をまとめる際の重要なウエートがあるかどうかというところで、場合によっては当然、それについて深い議論が必要かとは思っております。

○中江専門委員 ということなら、ここではコメントについて触れません。そのかわり、まとめの時にしてください。

○能美座長 これは、後のほうでも出てくると思うのですけれども、臓器ごとにNOAELを出しているというところがこのEUの評価書の一つの特徴であるということですね。

あと、8ページとかも中江先生からコメントをいただいています。

○中江専門委員 同じです。これもここでは議論しないなら、後でしてください。

○能美座長 これも同じことで、臓器別にNOAELを出しているけれどもということですが。

○中江専門委員 いや、先生、ここでは議論しないということですが、例えば6ページについて肝臓の変化ではどうですかとか、8ページについて個々の変化についてはこの解釈でいいのですかというコメントを出していますので。NOAELがどうこうというのは、それがEU-RAR(2003)の方針ですと言われればそこまでなので、どちらかというとう

でもいい話ですから。むしろそれ以外のほうが私としては重要視していますけれども、繰り返しになりますが、ここでは議論しないということなので、後ほど議論してください。

○能美座長 特にそれぞれの項目で、後でまとめのほうで出てきますけれども、例えば亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験、それから、生殖発生毒性試験、それぞれについて、ある意味では代表的なといいますか、TDI設定にかかわる一番よいといいますか、一番候補になる論文はどれでしょうという、そういう選定はしているのです。

ですから、ここでもし議論するべきことであるとすれば、この亜急性毒性試験、幾つか事務局のほうで参考資料の中からピックアップしていますけれども、これの中で、後で議論してもいいのかもしれないですが、TDI設定にかかわる論文としてベストペーパーはこれだろうというものを選んで、これでよいかという、それはやはりここで議論する必要があるかなと思うのです。

どうぞ。

○関野評価第一課長 済みません。そういった中で1点お断りをさせていただきたいのは、かなりEU-RAR(2003)等の評価書から引用している部分が多いので、原著があるもの、ないものを含めて、場合によってはEU-RAR(2003)の評価の考え方について、EU-RAR(2003)に言及がない部分もあったりとかで、かなり限界があるということも念頭において御審議いただきたいと思っています。

そういう意味では、いただいたコメントの中には事実関係の確認ですとか、評価書の中にはさらに深い記述が別なところにあるのか、ないのかというコメントも多くいただいていますので、そういった点については限界があるということも御理解いただければと思っています。

○中江専門委員 限界があるとはどういう意味ですか。

○関野評価第一課長 例えばEU-RAR(2003)からいろいろ引用する形で評価書(案)を作っておりますけれども、EU-RAR(2003)が引用した原著に立ち戻れないものもあり、また、EU-RAR(2003)の中に言及がないものもあるので、そういったものはちょっとわからない。事務局のコメントをボックス中に書いてございますが、記載があるのかという御質問に対して「記載がございません」という答え方をさせていただいているものも結構ありまして、これは我々にもわからないということで限界があるという意味でございます。

○中江専門委員 ほかの調査会の話ばかりして申しわけないのですが、調査会個々の個性があるのは別に構わないのですが、私が入っているほかの調査会では各項目でやっていて、評価書を見て、そのままでよければそのままでいいけれども、必要なものについ

ては原著をとってくださいとお願いして、原著がとれないものはしようがないけれども、とれるものはとってもらうことになっていますが、今おっしゃっているのはそういうやり方を後ほどするという意味でいいのか。それはしないというのか。どちらですか。

○関野評価第一課長 前者のつもりで申し上げました。

○中江専門委員 わかりました。

○関野評価第一課長 中江先生が入られているほかの調査会は一応、私の関係の部分でございまして、そこは共通ということではよろしいかと思えます。

○能美座長 この亜急性毒性試験のところについて、ほかにコメントというのはございませうでしょうか。

特に、先ほど申し上げましたように、この亜急性毒性試験の中で、一つの論文をまとめるほうにTDI設定の根拠とする候補として挙げているのですが、それが11ページにある表Ⅲ-3というもののなものです。ですから、これについては、もしあれでしたらここでもう少し細かく議論する必要があるれば議論してもと思うのですが、あるいはもう少し広げて、これよりもこちらの論文のほうをTDI設定の根拠にすべきではないかという議論があれば提案していただければと思えますけれども、その点、いかがでしょうか。

13ページには中江先生から、この論文、表Ⅲ-3の13週間亜急性毒性試験に対してコメントを、㊸、㊹、㊺等がありますけれども、これはこのまま、事務局のほうからの返答で問題ないですか。

○中江専門委員 これも、例えば㊸というのは11ページの一番上のほうから4つ目ですか。瞳孔膜残留物とは何ですかという質問で、「Increase of the residence of the pupillary membrane」で「瞳孔膜残留物」としましたと。それはそうですね、でもそれではそれが何かわかりませんね、ということです。ではこれが毒性なのかどうなのか。私は眼科をよく知りませんが、それにしても、これが何であるのかというのが現段階ではわかりませんので、毒性かどうか評価できないですね。

それから、㊹というのはどれですか。

○能美座長 11ページの腎臓です。

○中江専門委員 「損傷」とは何ですか、壊死ですか、というのが私の質問で、それに対するお答えは、damageだから損傷であると。それはそうですね。ただ、細胞質の空胞とか小胞構造・染色性の変化と書いてあるので、これはたぶん変性ですね。ですから、これは

「変性」と変えていただければいいかなとは思いますが。

その次の㊸は、何でしたか。これも「変色」は「暗色化」にしておられます。もう既に直されていますから、これはこれで結構です。

ですから、㊸と㊹はそれでいいですけども、㊺は今のところ、何のことかわからないです。ただもちろん、これはこれでわからないままでいいです、ほかの指標がいっぱいありますから。たとえば血液学的な変化がどうか、ほかの変化が全部いろいろあるので、評価そのものには、これが何であるかわからなくてもいいので、そのままでいいです。

○能美座長 ありがとうございます。

あとは、18ページ以降は非げっ歯類を用いた亜急性毒性試験ということで、非げっ歯類の試験の結果が記載されているということです。

それで、この亜急性毒性試験の中では表Ⅲ-3というものをまとめて、64ページのほうに記載しているところですか。

これを選んだ理由というのは何か事務局のほう、亜急性毒性試験が幾つかあるわけですけども、これをTDI設定の根拠に、亜急性毒性試験という枠の中で、これがいいのではないかと、まとめて議論すべきではないかというふうを選んだ理由はどういうものがあるわけですか。やはり用量が低いところのデータがあるとか、そういうことなのですか。

○今井課長補佐 事前に御相談した中で、統計学的な有意差があるというのがわかっていて、比較的低い用量で所見が見られている試験ということで、これを提案させていただいている状態です。

あと、このDINPの特徴的な所見かということも見ていただいております。

○能美座長 特徴的な所見というのは具体的にどういうものですか。

○今井課長補佐 もし、この判断でよろしければですけども、64ページの3行目から5行目ですが、DINPの慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓及び腎臓であったということでよろしければ、肝臓と腎臓によく影響が見られているということも加味して御相談させていただいております。

○能美座長 この論文といいますか、この表Ⅲ-3については10ページの20行目のところからですか。EU-RAR(2003)の判断というものが書いてありまして、22行目のところですか。LOAELが3,000 ppmで、NOAELは設定できないという形にしているということです。

先ほど申し上げましたように、まとめのところでのこの調査会としての意見といいますか、考え方を示していくということですので、今、ここで詳細に議論する必要はないとは思いますが、ほかにもむしろ、これよりもよりよい亜急性毒性試験の結果があればとい

うことで、もし提案があれば提案していただきたい。そうでなければ、亜急性毒性試験についてはここで議論を終わりにして、その次の慢性毒性/発がん性試験について議論を移していきたいと思います。

いかがでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 私も記憶が定かでないのですが、以前にした質問の繰り返しになるかもしれないのですが、例えば参考資料1の5ページの「評価書案に記載していない試験」の3番を選ばなかったのはなぜでしたか。

なぜ何うかといいますと、これは一応正しいかどうかは知りませんがNOAELが出ているというのと、それが77 mg/kg体重/日ですから、今、言っているものより低い。そちらはそもそもNOAELがないわけで、それでLOAELが152 mg/kg体重/日ですから。この試験ではそれより下でNOAELが出ています。

多分、これは公比が大き過ぎるということで外したのですか。77 mg/kg体重/日の上が227 mg/kg体重/日まで上がってしまっているからという意味でしたか。

○今井課長補佐 個別というよりも、全体を見ていただいた中で評価書に記載する必要性が高いものを選んでいただいておりますので、この3番の試験について直接的な理由があったわけではなかったと思います。

○中江専門委員 例えば、言っていけば、その上の2番だって150 mg/kg体重/日のNOAELが出ているわけですね。

これも5倍だからということですか。

○今井課長補佐 2ページの(2)③の試験のLOAELが152 mg/kg体重/日というふうにEU-RAR(2003)が評価していましたので、こちらのほうがLOAELを見れば低いので、今、こちらを評価書案に採用して記載しているというふうに理解しております。

○中江専門委員 公比が5だからということではなくて、そちらのLOAELとこちらのNOAELを比べてということですか。

○今井課長補佐 はい。

○中江専門委員 そうしたら、3番はそれより低いです。77 mg/kg体重/日でNOAELがとれていますけれども、これも13週で15匹使っている試験だから、規模的にはそんなに悪くないですね。唯一問題なのは…でも、これは公比3ですね。違いますね。もっと細かいのですか。

これはなぜとらなかつたのでしたか。私も記憶が定かでないので、申しわけないです。

○今井課長補佐 2ページ目の(2)③の試験が、LOAELが152 mg/kg体重/日でしたので、5ページの3番の試験のLOAELの227 mg/kg体重/日よりも低い用量での所見が見られていたので、こちらをとるというのも一つの考えであったのではないかと思います。

○中江専門委員 それはわかりますけれども、これを評価書に入れていないというのはどういう意味ですか。

○今井課長補佐 これらの試験の中で必要性が高いものをピックアップしていただいたので、5ページの3番の試験が悪いというよりも、重要性を比較していただいて、評価書に記載すべき必要性がより高いと判断された試験を載せているというものです。

○中江専門委員 今さら蒸し返すようで申しわけないのですが、これを見る限り、これをTDIに使うかどうかは別として、このものを10ページのBASFのものだけ比べたらそれはまた別の議論になりますけれども、ほかのものも載せているわけですね。これしか載せていないわけではないのでね。それなのに、こちらの5ページの3番の試験を載せない理由が、今、ぱっと見るとはっきりわからない。

繰り返しますけれども、このBASFの試験とこれと1対1で比べてどうかということを行っているのではないのです。この亜急性毒性試験に載っている幾つかの試験と比べて、この表だけで見るとそんなに遜色があるようには思えませんし、NOAELはそこそこのところでとれていますし、先ほども言いましたけれども、13週で15匹使っていて。単性だからですか。違いますね。雌雄ですね。見た限りでは公比もそんなに悪くないですし、何でこれが落ちているのでしょうかねというのがちょっと不思議なのです。

○今井課長補佐 あとは、信頼性がある程度確認されている試験というものも御判断していただく際に見ていただいております。

○能美座長 ちょっと事務局のほうで確認してもらおうというのでいかがですか。

○中江専門委員 そうしてください。

もし、これを戻すのであれば、NOAELが77 mg/kg体重/日、LOAELが227 mg/kg体重/日ありますが、LOAELは確かに低いけれども、その半分の値でNOAELがとれているわけですから、それは別に矛盾しませんから、どちらかというとならばLOAELでいくよりもNOAELのほうがいいので、不確定係数が少なく済むのでね。

もう一回確認してください。もし、信頼性に問題がないのなら、むしろ、こちらのほ

うがTDIでいいのではないのかという話になってしまいます。

○今井課長補佐 今の御意見を踏まえまして、また改めて御相談させていただきたいと思  
います。

○能美座長 どうぞ。

○曾根専門委員 かすかな記憶では、原著論文に当たる、当たれないで、これは  
Bio/dynamics、ExxonMobilなので、そういうことだったような、採用しない根拠というも  
のは原著論文がしっかりしているかどうかというのも判断の基準としていたような気が私  
の記憶ではしています。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 今、議論になっているLOAELの根拠になっている試験の対象は、どう見ても、  
この10ページの20行目から22行目の記載であるとすれば、これは明らかにPPARの作用です  
ね。そうなりますと、この作用をヒトへ外挿するか、しないか。ヒトでも起きる作用と見  
ればいいですけれども、その辺のところの判断をしておかないといけないわけですね。

そうでないと、先ほどの評価書に記載していない3番のところとっている値も含めて、  
全てとる、とらないなのですが、それがいわゆるヒトにも適用すべきPPARの作用なのか、  
そうでないのかも踏まえて判断しないと、選んだはいいけれども、ヒトに外挿できないと  
いうことになるので困ってしまうので、それも踏まえた上で判断していただくのがいいのか  
なと思います。

○中江専門委員 まさにおっしゃるとおりだと思います。

一つ一つ議論しないということなので何も言っていませんでしたが、それは最後の議論  
のところだなさるのかなと思っていたので。あくまでも今の進め方がその試験を入れる、  
入れないという話だったので申し上げたわけですが、このBASFの試験の合理性については  
もちろん、山添先生のおっしゃったとおりです。これはPPARですね。ですから、これをTDI  
にとっていいかどうかは若干いろいろあるのでしょうけれども、それは後の話だと思っ  
たので黙っていました。

こういうことになるので、私は一つ一つやったほうがいいと思います。

○能美座長 そういう形もあると思うのですけれども、ただ、あとは進め方、方針ですね。  
ですから、もちろん一つ一つやっていって、最後にまとめを検討するというのも一つでし  
ょうし、ここでは紹介といいますか、どういう論文をまとめとして議論すべきかというこ

とを選んでいって、最後の段階で、ある意味ではもとへ戻って、でも、ここでそういう非常に重要な論文であるということであれば立ちどまって議論するのを絶対的に排除するものではないとは思いますが。

あと、17ページのところで「⑤ 2週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口）」というものがあるわけですが、これについては珍しくDINP-1～3というものを分けて試験をしているのですよ。ですから、これが一つ、雌のラットだけなのですが、このDINP-1～3について試験をして、これが一つの根拠になって、DINP-1～3を1つのものとして議論してもいいのではないかとというまとめ方をしているのですが、この17ページの⑤の試験について、何か御意見があれば。

こういう個々に見ればDINP-1～3で細かい差異はあると思うのですが、大局的に見てDINP-1～3というものは毒性的に似たような所見を出すものなのだ。そういうふうなまとめ問題ないものなのか。そこは毒性の先生方、いかがでしょうか。

どうぞ。

○中江専門委員 問題ないでしょう。

○能美座長 ほかの先生方、いかがですか。

これは結構、最後のまとめのところでDINP-1～3というものをまとめて評価しましたということはこの調査会の意思として記載するわけですが、その一つの根拠になっていきますので、そういう意味では重要な点ではないかと思えます。

あと、もし亜急性毒性のところ、先ほど表Ⅲ-3についてはヒトに対して外挿できるかというのは一つの問題点ですねというコメントが山添先生、中江先生からあったわけですが、それは宿題としてまとめのところへ積み残していくとして、22ページからの慢性毒性及び発がん性試験についてコメントをいただければと思います。

こちらについても、中江先生、小野先生、那須先生からもコメントをいただいていると思えますけれども、中江先生、こちらについて何か、訳とかは事務局のほうでもいろいろ配慮しているかと思うのですが、大局的に見ていかがですか。

○中江専門委員 先ほど同じようなことになりましたけれども、23ページのこれは「腫瘍」と言われてもいかがかというのがあったので、これは何ですか、「腫瘍」ですか、という質問をしたのです。下にその原文が書いてあって「liver masses」であるということですが、さらに下のほうの話とかを見ますと「腫瘍」にしておいたほうがいいのではないかと思います。それが㊦の問題です。

㊦は色素ですね。色素は色素ですから、これでしょうがないですね。

36ページは「renal epithelial cells」についてで、それはそのとおりでございます、これは原文がそうなっているのですからそれ以上どうしようもありません、と言われれば、

それはもちろん、そのとおりです。

38ページのコメントの一つ目のものは先ほどと同じです。これもEU-RAR(2003)がそう書いているのなら仕方がないです。

2番については後ほどの議論にして、現段階では何も言いません。

それと、47ページに幾つかありますけれども、これもそう書いてあるのだからしょうがないねという話です。

基本的には以上です。ただ、これも事前にお話をしたことですが、全部拾えているかわからないですけれども、32ページの15行目と35ページの上から、本体の3行目、そして37ページの32行目、これらの前2者では「尿細管癌」となっていて、37ページは「尿細管腺癌」に私が直しています。その意味をこの前に御説明しましたが、別にどちらでもいいですけれども、統一したほうがいいでしょう。

とりあえず、今のところのコメントとしては以上です。それ以上のコメントは先ほどと同じ理由で、後ほどの議論のときにいたします。

○能美座長 あと、那須先生のほうからコメントをいただいています。

○那須専門委員 私は「u」の、何を省略しているのかがわからなかったから、字の変換で「μ」かなと思ったのですけれども、評価書も「u」になっているというので、ちょっと調べてみます。何だかよくわからなかったの。

○能美座長 ありがとうございます。

ここにつきましては、慢性毒性/発がん性についてはまとめのところで取り上げているものが31ページの「② 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット、混餌)」というものがまとめのところでは取り上げておまして、これをTDI設定の根拠にしてはどうですかという、この慢性毒性/発がん性の分野で、そういう事務局からの提案なのですけれども、先ほどありましたように、これよりももっといい論文があるのではないかとか、あるいはこの論文について、先ほど亜急性毒性のところだと、これは本当にヒトに外挿できるのでしょうかという質問・コメントがあったかと思うのです。

このLingtonの論文については、後でまとめのほうで出てきますので、今、ここでもし何かコメントされることがあればコメントされてもと思います。また後でまとめて、まとめのところでやるからということであればそれでもよろしいかと思えます。

よろしいですか。

その後が続くのが、49ページから「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」ということで、こちらについては小野先生と、田中先生、何か。修正はいただいているかと思うのですけれども。

○田中専門委員 このWatermanらの論文を取り上げているわけですが、この論文は、その論文の中にも書いてありますように、OECDのガイドラインと、あと、EPA等のGLPに基づいてやっているという記載がありましたので、それと、論文の実際のタイトルが「Two-generation reproduction study」というものですので、最初の評価書（案）の中では「2世代生殖毒性試験」で、そのまま訳せばそのとおりなのですが、ガイドラインの試験名に関しましては、日本の生殖発生毒性試験、例えば農薬ですとか化学物質なんかの試験名は「二世世代繁殖毒性試験」というものを通常は使っていますので、そちらに合わせたほうがいいと思ひまして、修正させていただきました。

これについては、先ほど最初の資料1のほうでのまとめのところにも引用されていますので、そこまで目が届かなかったのですが、それに関しても使われている言葉は合わせたほうがいいと思ひます。どこだったか忘れましたが「2世代生殖毒性試験」という言葉のまま使われているところもあったので、そこは「二世世代繁殖毒性試験」にさせていただければと思ひます。

あと、評価書の中の文章でいろいろな指標の記載があるのですが、それで使われている言葉が余りない、いわゆる生殖発生毒性試験のほうで一般的ではないかなと思われるような使い方がありましたので、それについては通常使われている用語とかに直させていただきました。

○能美座長 ありがとうございます。

あと、ここの「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」というところでは、51ページの②の試験というものがまとめのところに出ておまして、後でTDI設定の根拠の一つとして考えるべきかどうか、あるいはこの内容で問題ないかということについて御議論いただければと思ひます。

それから、55ページの表Ⅲ-12については、DINP-1~3というものが分かれて試験されているのです。それでこれは、先ほどの雌のラットを使った試験と、ここに書いてあるWistarラットの発生毒性試験が、2つがDINP-1~3を分けて試験している試験でありまして、この試験の結果、表Ⅲ-12で、田中先生、これは55ページ、56ページにまとめが出ておりますけれども、こういう結果からこれは、DINP-1~3というものは毒性的に、この試験は基本的に同様の毒性所見を示しているのだというふうに言ってまとめて問題ないのでしょうか。

○田中専門委員 最低用量の40 mg/kg体重/日のところで小野先生が直していただいていますけれども、これに関してだけ評価のところではかかわってくるころでしたので、それに関して、これはEU-RAR(2003)のほうで取り上げていないということで削除したということであれば、基本的には先ほど言われた結論の違いはないということだと思います。

○能美座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○中江専門委員 これは実を言うと微妙なところで、何が微妙かといいますと、EU-RAR(2003)はこう書いていないからこうですというのなら、それはそれでいいのですが、私も、これについては原文を読んでいないのですが、この40 mg/kg体重/日のものに関してはDINP-2で、例えば一腹当たりの着床痕数が減っているとか、生存胎児数が減っているとか、腎臓は相対重量だからいいですけども、そういう変化は書いてあるけれども、EU-RAR(2003)及び著者らはNOAEL設定の判定基準に入れていない。そういう意味ですか。

それはそうですね。所見としては書いてはありますね。それをNOAEL判定の根拠にしない根拠というのは書いてあるのですか。

○今井課長補佐 なかったと思いますが、確認します。

○中江専門委員 それで、私が微妙なところだと言ったのはそういうことだからという話になりますで、そのよしあしについては後で議論するという事ならここで黙りますけれども、座長どうしたらいいですか。

○能美座長 事務局のほうでお答えするような資料があれば。

○中江専門委員 いや、そうではないです。

○山添委員 今、言っておかないと、後でまたおかしくなります。

○中江専門委員 それでは、それは一応お調べいただくとして、田中先生にお聞きしたいのは、EU-RAR(2003)がどうこうと関係なく、御専門の立場から、これらの変化は排除といえますか、削除していいものかどうかということですか。

それから、その前の段階かもしれないけれども、事務局にお調べいただいた結果にもよりますが、所見としては書いてあって評価には使われていないという場合、我々の感覚は無視して、EU-RAR(2003)はこう書いているということを書く場合には、消してしまうのではなく、脚注か何かで、これは所見としては書いてあるけれども毒性ととっていないみたいな書き方をすべきであって、これをなくしてしまっているということがあります。専門家としてこれは外していいですかということと併せ、この2つについてお答えください。

○田中専門委員 今の話で言いますと、これは先ほど調べ直しますと事務局のほうで言われたものがあるのですけれども、一つは、これもたしか原著を確認できなかったのではな

かったかと思うのですが、原著はありましたか。

○今井課長補佐　　ございます。

○田中専門委員　　それで出たとしますと、その数字とかそういうものは確認できるのですか。

○今井課長補佐　　原著は、この毒性の資料の。

○田中専門委員　　それで、今の中江先生の質問に関しては、私は実際の数値をそのときはたしか確認できなかったから、これに関しては言われるとおりにしかないといいましたのですけれども、自分のところで原文まで戻れて評価できるのでしたら、当然、それを評価した上での結論になると思います。

○能美座長　　これは何ページですか。

○今井課長補佐　　この文献集③の233ページからです。

○能美座長　　243ページですか。

○今井課長補佐　　確認します。

233ページです。

237ページのTable11にDINP-2の毒性所見がございまして、40 mg/kg/dayの所見で、腎臓の相対重量の増加のところには有意差がついております。

あと、着床痕数のところは、低下ですけれども、有意差がついております。

あとは、生存胎児数のところは低いという有意差がついておりますが、200 mg/kg/dayの投与量ですと統計学的有意差はないという結果になっております。

○中江専門委員　　つまり、それらについては、一次的な用量相関性がなくて、かつ変化の度合いが小さいという判断ですね。それでよろしいということですか。

○田中専門委員　　はい。

○中江専門委員　　それなら、そのように書くべきではないですか。全く表からとってしまうと、見ていないのかという話になりますから、表からはとっていてもいいけれども、脚注か、あるいは、本文でこういう変化があったけれどもこれはこうでと書く。これは書いたらル

ールに反するのですね。

○能美座長 ですから、例えば脚注に書くという形で。

○中江専門委員 でも先生、これはEU-RAR(2003)もこの原著でもそう書いていないから、ルール上、脚注では書けないですね。ですから、後のところで言わないとしようがないですね。

○能美座長 はい。ですから、後のところで戻って、ここには書きましょうという議論になればいいのではないですか。議論するのは後でまとめてやりましょうという話ですけれども、記載そのものにこちらの意見を反映させるというのでしたら、やはりここは書いておかないと話が、つじつまが合わなくなってしまいます。

ここに、40 mg/kg体重/日でもってこういう着床痕数に変化があったというのでしたら、これをとるべきであるという話になってしまって、だけれども、うちの調査会としては、いや、これは毒性的な意義はないのだということであれば、やはりどこかにそれは記載しておかないとまずいですよ。

○中江専門委員 それはそうだと思いますけれども、私が言っているのはここで書いちゃまずいですね。書いちゃまずいのかどうかはわかりませんが、今、ここで議論すべきではないわけですねという話です。

といいますのは、今日の最初の話で、個々の項目での議論をやめておきましょうという話になったのですから、ここもやめておきましょうということですよ。こういうことがあったというのは、わかるからいいですけどもね。

○能美座長 ただ、座長として専門委員会の方に対する質問は、DINP-1~3というものは、この試験から見て大きな毒性学上の差異はないのだ。そういうふうに結論していいですねということをお聞きしたのです。ですから、そうだというのであればそれで問題ないと思います。

その後、まとめのところで、ただ、このデータについて、まとめのところでは出てこなかったのではないですか。

出てこないですね。ですから、もしここが気になるということであれば、まとめのところで議論してもいいですけども、ここにやはり脚注なり、今のような状態で削除して、最終的な評価書をまとめるか、あるいはこちらの国外の評価機関がまとめた形で記載するけれども、こちらの調査会としては40 mg/kg体重/日というものは所見としてはとらないのだ。そういうことを脚注で記載する、あるいは本文に記載する。そういうふうに修正していくべきではないかと思います。

どうぞ。

○関野評価第一課長 最後の書きぶりについては事務局で、ほかのところとの関係でどういう整理が妥当かということは全体の統一性が必要だと思いますので、預からせていただきます。

ただ、今、ここで重要な御議論をいただいたと思っていますのは、今、見え消しのような状態にしてあるこれらの所見に関しては、特段DINP-1～3の差を見るに当たっては、情報としてはさほど重要ではないということが確認できましたので、あとは、書きぶりについて前後左右、ここだけ脚注にした場合にほかのところでもまたちょっとつらくなってしまう場合もあるかもしれませんので、少しそこは全体の中でこちらのほうで預からせていただきたいと思っています。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 直接、今のことと関係ないのですけれども、田中先生、今、議論している表Ⅲ-12のところ、DINP-1～3の比較をしているところで、低いところの40 mg/kg体重/日の問題は私は差はないと思うのですが、一番高い1,000 mg/kg体重/日のところから出てくる奇形の変異の問題の頻度が多少、DINP-1～3で違っていると思うのですけれども、その辺のところと、実は18ページの表Ⅲ-5、先ほど移したというところで、DINP-1だけが赤血球とヘモグロビンだけに、血球系にも出ているのですよ。ほかのものは出ないのですよ。いわゆる細胞分裂が非常に盛んに起きているところには、DINP-1は高い用量では出てくる可能性があると考えられないのかどうか。先生、その辺のところはいかがなんでしょうか。

○田中専門委員 今の山添先生の話の中で、最高用量でDINP-1とDINP-2でということなのですけれども、出てくる所見というものがいずれも奇形ではなくて変異なのです。それで、変異の出現頻度が違ってくるところに関してはそんなに生殖発生毒性試験において差があるとは思えません。

○山添委員 確認だけです。

○能美座長 ありがとうございます。

その後は遺伝毒性ということで、60ページから63ページまでであります。これはin vitro、in vivoともに陰性ということで、私は問題ないと思うのです。

よろしいですか。

それで、64ページからがいよいよ本格的なまとめになるのですが、ただ、時間がだんだんと終わりに近づいてきて、ですから議論の仕方で、まとめのところを10分でというのは

ちょっと無理な話なので、できれば次回にまとめのところを持ち越させていただいて、ですけれども、この次の会議のときにまとめはいかがでしょうかと言われても、一体どういう議論があったのかという話になりますから、今日の議論を事務局のほうで、まとめていただいて、それを冒頭に紹介していただいて、その上でまとめのところでも毒性について議論いただければと思います。

ですから、ポイントとしてはやはり、こちらの事務局のほうでそれぞれの亜急性毒性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性について、この64ページ、65ページのほうに記載していますが、それぞれ、これが一番TDI設定にとって重要ではないかというものを選んでいますが、これよりももっといい論文があるのではないかとか、あるいはもちろん、中身的に、この選んだ、亜急性毒性や慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性について、この事務局のほうでまとめているようなまとめ方で本当に適切なのか。こういう書きぶりではまずいのだ。あるいはこれはヒトには外挿できないのだ。そういう議論があれば、この次の調査会でぜひ御議論いただきたい。ですから、その場合には、今日見ていただいた前のデータにさかのぼって、ここの書き方はちょっと直したほうがいいのか、そういうことは当然出てくるのではないかなと思います。

今日は時間的に中途半端な形になってしまったのですが、主には資料2のところを見ていただきまして、議論というよりはむしろ記載内容についての適切性ということについて議論いただいた。それで、亜急性毒性、慢性毒性/発がん性、生殖発生毒性、それから、遺伝毒性について見ていただきましたということで、亜急性毒性のところについては中江先生と山添先生から、事務局のほうで選んだ論文というものが本当にヒトに外挿できるのでしょうか。そういうコメントがあったと思います。ですから、この次の議論のときには、亜急性毒性については、そこら辺が一つの議論になると思います。

慢性毒性/発がん性については、31ページのところに書いてあるLingtonらの論文がTDI設定の根拠になるのではないかというふうに事務局のほうとしては推薦していきまして、ですから、これについては非常に深く議論していく必要があると思います。本当にこういうふうな形でNOAELを設定していいのでしょうかということがあると思います。

それから、生殖発生毒性につきましては、先ほどありました51ページの②の試験、52ページからの2世代生殖毒性試験についてが推薦されていますので、これについて御議論いただければと思います。

一応、今日雌のラットの試験と、この発生毒性試験でDINP-1～3について、2つしか論文はないのですが、その範囲で見た中では毒性的なプロファイルに大きな差はないのではないかと。そういうことで専門家の先生から御意見をいただいたと考えています。

これからというところで時間になってしまっていて大変恐縮なのですが、ぜひ、この次の調査会で本格的な、エッセンスの部分について御議論いただければと思います。

それでは、事務局のほうでは、今日いろいろ議論が出ましたので、修正すべき点については修正いただいて、次回の調査会の冒頭でぜひ、今日の資料2のエッセンス部分を最初

に紹介していただいて、それから議論を進めていくというふうにさせていただきたいと思  
います。

では、議題の「(2) その他」について、事務局のほうから何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回は7月23日に開催予定です。

○能美座長 それでは、本日の第37回「器具・容器包装専門調査会」を閉会したいと思います。

どうもありがとうございました。御苦労さまでございました。