

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 第40回会合議事録

1. 日時 平成27年12月17日（木） 09:00～10:14

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) フタル酸ジイソデシル（DIDP）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、井口専門委員、石原専門委員、尾崎専門委員、小野専門委員、  
小林専門委員、曾根専門委員、田中専門委員、中江専門委員、那須専門委員、  
松永専門委員、六鹿専門委員、横井専門委員、吉永専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、堀口委員

（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）フタル酸ジイソデシル

資料2 実験動物等における影響

参考資料1 DIDP毒性試験一覧（亜急性毒性試験）

参考資料2 DIDP毒性試験一覧（慢性毒性／発がん性試験）

参考資料3 DIDP毒性試験一覧（生殖発生毒性試験）

6. 議事内容

○能美座長 おはようございます。時間となりましたので、ただいまから第40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。

本日は専門委員全員に御出席をいただいております。

食品安全委員会から佐藤委員長、山添委員、吉田委員、堀口委員に御出席いただいております。どうぞよろしくお願いいたします。

本日の議事は「フタル酸ジイソデシル (DIDP) に係る食品健康影響評価について」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）フタル酸ジイソデシル」。

資料2 「実験動物等における影響」。

参考資料1 「DIDP毒性試験一覧（亜急性毒性試験）」。

参考資料2 「DIDP毒性試験一覧（慢性毒性／発がん性試験）」。

参考資料3 「DIDP毒性試験一覧（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 皆様、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 既に御提出いただいております確認書について、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、議事（1）「フタル酸ジイソデシル (DIDP) 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、「2．実験動物等における影響」について、中心に議論をしてまいりたいと思います。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「1．体内動態」について御議論をいただきました。

最初に資料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。

○内山係長 それでは、説明させていただきます。資料1を御覧ください。

資料1につきましては、前回御議論いただきましたとおり、概要、体内動態、国際機関等の評価について記載がございます。

資料1の9ページを御覧ください。「4. 用途」について修正いたしました。国内の用途を再検討したところ、電線用、レザー、シート、塗料・顔料・接着剤等であることがわかりましたので、その旨を修正いたしております。また、海外の知見でございますが、海外では食品用器具・容器包装に使用されている可能性がございましたので、その旨を追記しております。

11ページを御覧ください。前回調査会で横井先生より、DIDPを皮膚に適用した知見を紹介いただきましたので、DINPを紹介した知見を削除し、新たにDIDPを皮膚に適用した知見をこちらに記載いたしました。この記載につきましては、松永先生からも修正等をいただいております。

12ページを御覧ください。10～23行目に取り消し線が施されておりますが、こちらの知見につきましては、前回調査会の御議論で毒性の分野に記載を移すという結論を得ましたので、毒性分野のほうに転記しております。

12ページ、13ページでございますが、小林先生、松永先生から文言等の修正をいただいております。

14ページにつきましても、前回調査会の御議論を踏まえ、表の脚注2を新たに設けました。

14ページ、15ページ、小林先生、松永先生から文言の修正をいただいております。

17ページ「(5) 体内動態のまとめ」でございます。これにつきましては、中江専門委員より御意見をいただいております。

中江先生の御意見は18ページに記載いたしました。前回調査会の場で、山添委員を中心に御議論いただきました、カルボン酸とアルコールの脂肪組織親和性に関する議論についてはどのように記載したのかという御意見をいただきました。この御意見を受け、15行目の二重下線がついている文章を新たに追記して、動態の先生と御相談をさせていただきましたところ、小林先生、松永先生、横井先生から御意見をいただいております。松永先生につきましては直接文章を修文いただいておりますので、その文章を20～21行目に松永専門委員追記という形で修正を加えております。

17ページの21行目後半から「ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験の結果から」というところにつきましては、交叉哺育の母乳移行の話を体内動態の箇所から毒性に場所を移すという御議論の結果を得ましたので、まとめからも消しております。

以上が、体内動態の修正点になります。

20ページからの「V. 国際機関等の評価」の修正点でございますが、21ページ、曾根先生から御意見をいただいておりますので、文章を一部修文しております。

22ページ、23ページにつきましても、曾根先生から御意見をいただきましたので、修文をさせていただきました。

25ページ、那須先生より御意見をいただきましたところにつきまして、事務局から那須先生の御質問に対して回答をさせていただきます。

30ページ、「4. 日本」の箇所で前回の調査会において、小野先生から、2010年に厚労省

の薬食審で指定おもちゃについてリスクの試算が行われているので、その内容についても記載したほうがよいという御意見をいただきましたので、厚労省薬食審の資料を引用して、指定おもちゃに関するリスク試算の結果を記載いたしました。

以上が、資料1の主な修正点でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの説明に関しまして、何か御質問、コメントはございませんでしょうか。

○尾崎専門委員 修正された9ページの「4. 用途」ですけれども、これは可塑剤工業会の資料をもとに訂正されたかと思うのですが、電線用というのは少しわかりにくいと思うので、電線被膜材とされてはいかがでしょうか。フィルムも消えてしまっているので、フィルムシート電線被膜材とされてはどうか、このままにされてはどうかという点。

あと、海外の情報として、器具・容器包装に使用される可能性があるかと書かれていますが、少し曖昧なので、もし可塑剤工業会の情報が得られるのであれば、日本での使用状況について書かれてはいかがでしょうか。

○能美座長 事務局、どうですか。

○今井課長補佐 前半の可塑剤工業会の資料につきましては、修正させていただきます。日本の状況ですけれども、食品用途についての使用の情報は得られておりません。

○尾崎専門委員 わかりました。

○能美座長 ほかにはいかがですか。まとめのところ、17～18ページにかけて「(5) 体内動態のまとめ」ということで、代謝の先生を初めとして御意見をいただいておりますけれども、17ページに事務局のほうで、こういう形で文章を直しておりますが、この点についてはいかがですか。

横井先生、いかがでしょうか。

○横井専門委員 アルコールに限らないのですけれども、側鎖部分の毒性が否定できないという議論がありましたが、それに対してDIDPのそうしたことを検討している論文が全くありませんので、それを記載することはできないというのが現状ではないかと思ひまして、18ページに少しコメントをさせていただきました。

このコメントの中で長鎖アルコールと書きましたけれども、これは長鎖アルコールだけではなくて、メトキシのアルコールまたはジメトキシのヘプタンかオクタンか、何かそんなような、いろいろな長さのものが出てきますので、アルコールだけと書くのはちょっと

まずかったかなと思ったのですけれども、それ以外は、最後はアセテートになりますと、やはり毒性がありますので、とは考えられるのですけれども、そうした論文がありませんので、現状こういう記載で仕方がないといえますか、こういう記載でよいのではないかと思います。

○能美座長 先生の御意見ですと、場所を体内動態のまとめではなくて、ちょっと前に書いたら、ということですか。

○横井専門委員 まよめの部分でも構わないと思います。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 今、横井先生からコメントがあったのですが、確かにこの物質のアルコール側に切れたものに対するデータはほとんどないのだと思うのです。この物質については記載ができないというのは、横井先生のおっしゃるとおりだと思います。

ただ、過去に幾つかのフタレートに関しては、切れたアルコール側の部分についての体内動態のデータもあって、実はカルボン酸よりも半減期が長いのです。アルコール脱水素酵素の阻害剤と一緒に併用すると、hotがずっと残っているというデータがありまして、初期のころはどちら側に原因があるかはわからなかったもので、古い論文をたどっていくと両方やっています。ところが、PPARのほうが脚光を浴びてしまって、カルボン酸側になったので、それ以降はそちら側のラベルしか全然使って実験をしていないということが、どうも歴史的な経緯だと思います。

そのためにアルコール側から、特に精巣毒性に関しては関係があるということが幾つかの論文で出ていますし、私もそう思って、今年は総説を書いて出しているのですが、そういうことがあるので余り無視はできないのですが、確かに横井先生の言うように、書きたいけれども、何も書けないというのが現状だと思います。

○能美座長 松永先生、修正していただきましたけれども、何かコメントはございますか。

○松永専門委員 毒性が直接分布というのでもないのですけれども、やはり分布が非常に関わってくるかと思います。山添先生が言われたように、標識されたものが、これはカルボキシル基を標識したもので、アルコール部分の分布は全くわかっていないということになります。

ただ、その毒性等についてはやはり書けないので、ここに書いているのは、カルボキシル基を標識したものでやったものであって、加水分解を受けたアルコール部分についての分布は不明である。要するに、そこの毒性についても議論できないけれども、可能性とし

てはあるのではないかというのを少しにじませて書かせていただきました。

○能美座長 小林先生はいかがですか。

○小林専門委員 基本的に同じ考えです。何か書かなければいけないのだろうなと思いつつ、書けないという状況だと思ったのですけれども、松永先生が追記してくださったことで、ここがわかっていないということはきちんと示されたので、それがよろしかったのではないかと考えております。

○能美座長 では、このような事務局案の今、提出されている文言という形でよろしいですか。事務局。

○今井課長補佐 今、17ページの15行目、20行目、21行目に修正を入れていますが、この文案でよろしいということでしょうか。

○能美座長 はい。

○今井課長補佐 わかりました。

○能美座長 ほかの箇所につきまして、何かコメントはございますか。  
中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 もとに戻って申しわけないですけれども、さっき出てきた9ページの13～16行目のところです。先ほどのコメントに対する対応があるということなので、多少は変わるのかもしれないのですけれども、今のこの文章だけで言うと、内容ではなくて表記上の問題なのですが、13～14行目の文章はシートの後、「(可塑剤工業会2015b)」で終わってしまっています。文章になっていないし、体言止めでもいいけれども、句読点がないです。

15行目「海外ではあるが」と書いてありますけれども、これも文章としてはこなれていないので、「あるが」は少なくとも要らないです。どうせわからないのだから可能性があるとしか書いていないので、そこを残すのであれば、海外ではこうでしたということくらいにしておくのがいいです。とにかく、「あるが」の意味がわからないので、それは少なくとも外していただいて、後は先ほどのコメントで修正をなさるとのことなので、それも含めて読めるようにしてください。

○能美座長 事務局、修正をお願いいたします。

○今井課長補佐 はい。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。何かございますか。よろしいですか。

それでは、続きまして、次に資料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、事務局から御説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 資料2の1ページの2～11行目までの内容でございますが、DIDPの毒性試験のうち、亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性試験、生殖・発生毒性試験につきましては、論文や海外の評価機関の評価書の記載を調べまして、DIDPの実験動物等における影響を検討するために参考にした文献のリストを39ページと40ページに記載してございます。

これらの試験概要をまとめた資料が、参考資料1、参考資料2、参考資料3でございます。事前に毒性分野を御担当いただいている先生方に御相談いたしまして、これらのうち評価書に記載する必要性が高いと判断された試験につきましては、資料2の5ページ以降の「(2) 亜急性毒性試験」から「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」に試験概要をまとめてございます。

また、各試験で認められました所見につきましても、事前に先生方に御相談させていただきまして、原著論文や海外の評価機関の評価書に記載されている所見で著者または評価機関が評価を行うに当たって、基となったと考えられる所見を表形式でまとめてございます。

次に、各試験の概要を説明させていただきます。

○内山係長 それでは、説明をさせていただきます。資料2の説明に入る前に参考資料1、2、3を簡単に説明させていただきます。

参考資料1が急性毒性試験、参考資料2が慢性毒性／発がん性試験、参考資料3が生殖・発生毒性試験でございます。この表につきましては、番号は資料2の中の番号と一緒に番号になっております。動物種、系統、性別、動物数、投与期間、投与方法、投与用量、海外の評価機関で得られているNOAEL、LOAELと、その根拠所見を記載いたしております。文献の欄につきましては、EU-RAR 2003と書かれているものにつきましては、原著論文が入手できず、EUの評価書をもとに評価書案を作成したものになります。

参考資料1の4ページ目、網かけになっている試験がございます。網かけの試験につきましては、事前に毒性の先生と御相談をさせていただいた結果、評価書案には記載する必要性は低い試験になります。参考資料2につきましても同様です。参考資料3につきましても同様です。7ページ、に網かけの試験がございます。

評価書案である資料2の説明をさせていただきます。資料2の13行目から「(1) 急性毒性試験」の結果でございます。「(1) 急性毒性試験」から「(5) 遺伝毒性」の結果まで

につきましては、評価書等で記載されている試験をそのまま記載したものになります。調査会としての見解は35ページの「(6) 実験動物等における影響のまとめ」に記載しております。

1ページに戻っていただきまして、「(1) 急性毒性試験」から説明いたします。原著が入手できませんでしたので、EUの評価書をもとに作成をしております。試験概要につきましては、2ページから記載しました表Ⅲ-2の急性毒性試験一覧に記載しております。EUの報告書によりますと、DIDPの急性毒性は弱いとしております。

5ページから「(2) 亜急性毒性試験」の試験概要になります。

「①13週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌)」でございます。この試験はEFSAがTDIの設定根拠とした試験でございます。この試験の結果につきましては、6ページの表Ⅲ-3に記載をしております。75 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓の絶対重量の増加や軽度から中程度の肝細胞腫脹及び空胞化が見られております。

7ページ「②28日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)」でございます。この試験につきましては、投与量は雄が600、1,250 mg/kg 体重/日、雌が1,100、2,200 mg/kg 体重/日と高用量で試験が行われていますが、12行目からでございますが、雌雄ともに全ての投与群において、肝臓重量の増加を除き、肉眼的な毒性所見及び摂餌量の減少等は認められておりませんでした。

8ページ「③90日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)」でございます。先ほどの②の試験結果に基づき、②の投与量より少し低い用量で試験がされたものになります。試験結果につきましては、9ページの表Ⅲ-4に記載いたしました。雄では最高用量で肝臓の絶対重量の増加、雌では120 mg/kg 体重/日投与群で有意な肝臓の相対重量の増加が見られております。

10ページ「④3か月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)」でございます。この試験につきましては、最高用量で肝肥大、肝臓の絶対及び相対重量の増加、甲状腺活性の上昇が見られております。

11ページ「⑤21日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)」でございます。この試験につきましては、EU-RAR (2003) では、ペルオキシソーム増殖を評価するために実施された試験と記載がございましたので、参考として記載をしております。見られた所見につきましては、12ページの表Ⅲ-6に記載をいたしました。

13ページ「⑥4週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌)」でございます。こちらの試験につきましても、ペルオキシソーム増殖を評価するために実施された試験でございますので、参考とさせていただきます。見られた所見につきましては、13ページの表Ⅲ-7に記載しております。

以上が、亜急性毒性試験の試験概要でございます。

15ページから「(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験」の試験概要でございます。

「①2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット、混餌)」でございます。この試験の結果につきましては、16ページの表Ⅲ-8に記載いたしました。雄では最低用量で肝臓の小肉芽腫



の増加、肝臓の海綿状変性の増加が見られております。

18ページ「②26週間発がん性試験（マウス、混餌）」でございます。この試験につきましては、トランスジェニックマウスを用いた試験でございますので、参考とさせていただきます。

10行目からでございますが、雄の最高用量投与群のみにおいて腫瘍性変化である肝細胞腺腫が見られております。野生型マウスでは腫瘍性変化は見られておりません。

以上が、慢性毒性／発がん性試験の概要でございます。

19ページ「(4) 内分泌系及び生殖・発生への影響」の知見について記載をいたしました。

「①一世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）」でございます。投与量につきましては、表Ⅲ-9に記載をいたしました。

試験結果につきましては、20ページの表Ⅲ-10に記載いたしました。児動物では、0.5%以上の投与群において、体重の低値が見られております。表中に★がつけられている所見がございますが、これにつきましてはHushka（2001）の論文には記載がなく、EUの評価書のみに記載がある所見です。

21ページ「②二世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）」、Study Bでございます。先ほどの①の試験の一世代繁殖毒性試験におけるF0、F1の体重低値に基づきまして、投与量を定め試験を行っております。投与量につきましては、表Ⅲ-11に記載いたしました。試験結果につきましては、24ページの表Ⅲ-12に記載いたしました。親動物につきましては、最低用量で肝臓の絶対及び相対重量の増加と病理変化、腎臓の絶対及び相対重量の増加等が見られております。児動物につきましても、最低用量のF2児動物において、PND1及びPND4の生存率の低下が見られております。

また、2種類のサテライト試験が実施されております。サテライト試験の試験概要につきましては、22ページに記載をいたしました。22ページの16行目からが、交叉哺育試験についての結果でございます。この試験は、動態のほうで記載がありました母乳への移行の可能性を示唆する試験でございます。

26行目からが、餌交換試験の概要を記載いたしました。

以上が、②の試験概要でございます。

26ページからが「③二世代繁殖毒性試験（ラット、混餌）」、Study Bでございます。この試験につきましては、先ほどのStudy Aにおいて認められた最低用量等で生存率の低下の再現性を評価するとともにNOAELを得るため、Study Aよりもう少し低い用量で実施された試験になります。

Study BのDIDP摂取量につきましては、26ページの表Ⅲ-13に記載いたしました。試験結果につきましては、28ページの表Ⅲ-14に記載をしております。親動物につきましては、0.2%投与群で腎臓や肝臓の絶対及び相対重量の増加が見られております。児動物につきましても、0.2%以上の投与群で体重の低値や生存率の低下等が見られております。

以上が、Study Bの試験概要でございます。

29ページから「④発生毒性試験」でございます。この試験につきましては、SDラットを用いまして、妊娠6～15日目に強制経口投与した試験でございます。試験の結果につきましては、30ページの表Ⅲ-15に記載をいたしました。500 mg/kg 体重/日以上投与群において、骨格変異のあった胎児数の割合、痕跡状過剰腰肋の増加などが見られております。

31ページ「⑤発生毒性試験」でございます。Wistarラットを用いて、妊娠6～15日目に強制経口投与した試験の概要でございます。試験結果につきましては、31ページの下表Ⅲ-16に記載をいたしました。200 mg/kg 体重/日以上投与群において、腹当たりの変異を持った胎児数の増加が見られております。

32ページ「⑥ハーシュバーガー試験」でございます。この試験は参考としております。最高用量で腹側前立腺や精嚢重量の有意な減少が見られていることから、DIDPが抗アンドロゲン活性を有している可能性があることと原著には記載がありました。

32ページの「⑦エストロゲン様作用の検討」ということで、参考で*in vitro*と*in vivo*におけるエストロゲン様作用の検討を行った試験の概要を記載いたしました。結果につきましては、いずれも用量依存的なエストロゲン様作用は認められておりません。

以上が、生殖・発生毒性試験の試験概要になります。

33ページから「(5) 遺伝毒性」の試験概要になります。表Ⅲ-17が*in vitro*における試験概要、34ページの表Ⅲ-18が*in vitro*における試験の概要でございます。いずれにおきましても、DIDPの試験結果は陰性またはデータなしとなっております。

以上が、遺伝毒性試験の概要でございます。

最後に35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。ここからが専門調査会としての見解を記載する箇所になります。

2行目からでございますが、得られた試験からDIDPの急性毒性は弱く、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性試験における主な標的臓器は肝臓でした。次世代の発生、発達への影響としましては、体重低値、生存率の低下、過剰腰肋等の骨格変異でございました。繁殖能への影響は認められておりません。

6行目からですが、調査会として、亜急性毒性、慢性毒性／発がん及び生殖・発生毒性試験のそれぞれに関する知見のうち、多くの試験に共通して認められた毒性影響が示されているものの中から、特にTDI設定に当たり重要な試験として、最も低い用量で影響が認められた試験を表Ⅲ-19に記載いたしました。

亜急性毒性試験では、イヌを用いた13週間の試験を記載いたしております。

慢性毒性試験につきましては、ラットを用いた2年間の試験を記載いたしました。

36ページですが、生殖・発生毒性試験につきましては、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験をキースタディーとして設定をしております。

37ページから亜急性毒性試験についてのNOEL、LOELの考察でございます。亜急性毒性試験につきましては2行目からですが、絶対重量につきましては、各投与群において、雄、雌でそれぞれ記載のような重量の変化がございました。調査会としましては、肝臓の絶対

重量の増加については300 mg/kg 体重/日投与群のみを毒性所見と判断しました。従って、75 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められた軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化に基づきまして、このイヌの試験のNOAELを15 mg/kg 体重/日と判断したとさせていただきます。

9行目からが、慢性毒性/発がん性試験に関する考察でございます。慢性毒性/発がん性試験で認められました単核細胞白血病 (MNCL) につきましましては、Fischer344ラットの系統特異的な影響であり、ヒトのリスク評価には重要でないと判断した。

さらに19行目でございますが、同試験において雄で認められました肝臓の小肉芽腫、海綿状変性の有意な増加につきましましては、調査会としては、いずれの所見も対照群の発生頻度は低く、さらに投与群の発生頻度は自然発生の範囲内と考え、ヒトのリスク評価には重要ではないと判断した。

従いまして、最高用量で認められた肝臓の相対重量の増加、壊死等に基づきまして、雄のNOAELを110.25 mg/kg 体重/日、雌のNOAELを128.18 mg/kg 体重/日と判断したと記載いたしました。

37ページの12～18行目につきましましては、見え消しで消しておりますが、これにつきまして、小野先生から御意見をいただいております。小野先生からの御意見は38ページに記載をいたしました。この試験は評価書では参考扱いとなっておりますが、結論で引用するのであれば、参考としないほうがよいという御意見をいただきましたので、評価書においても、37ページの12行目の後半から18行目の文章を消すという対応で考えております。

以上が、慢性毒性/発がん性試験の調査会としての見解でございます。

37ページの26行目からが、繁殖毒性試験の調査会としての見解でございます。

26行目ですが、親動物の繁殖能の影響は認められておりませんでした。児動物につきましましては、201 mg/kg 体重/日投与群でF2児動物の体重低値並びにPND1、PND4における生存率の低下が認められ、NOAELを60 mg/kg 体重/日と判断したと記載いたしました。

これにつきまして、事務局修正ということで、NOAELの数値を一部修正しております。また、36ページの表中におきましても、NOAEL、LOAELの数値を事務局修正で、範囲表示から1つの数字に修正をしております。

その修正の意図としましては、38ページを御覧ください。【事務局より】ということで生殖発生毒性試験では、フタル酸ベンジルブチルの御議論をいただいた時には、範囲の表示ではなく加重平均を用いて、NOAEL、LOAELの判断をいただいておりますので、DIDPにつきましても、雌雄それぞれ、雄につきましましては平均値、雌につきましましては加重平均を用いて、NOAEL、LOAELの数値を出すことがよいのではないかと考え、修正をさせていただきました。加重平均の求め方等につきましましては、先生方から御意見をいただけたら幸いです。

37ページの30行目からでございます。発生影響につきましましては、NTPの評価書において、Wistarラットを用いた発生毒性試験から、腹当たりの変異を持った胎児数の有意な増加に

に基づきまして、NOAEL 40 mg/kg 体重/日という数字が得られております。

33～38行目につきましては、交叉哺育において、DIDP代謝物が乳汁に移行し、児動物の体重低値が生じた可能性がある旨を記載しております。

37ページの35行目から38ページの2行目にかけては、遺伝毒性についての考察で、調査会としましては、DIDPは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと判断したとさせていただきます。

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。

今、資料2について説明があったわけですが、資料2は急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性／発がん性試験、生殖・発生毒性試験、遺伝毒性試験と並んでおります。事務局から説明がありましたように、参考資料1、2、3という形で、そのうちの亜急性毒性、慢性毒性／発がん性試験、生殖発生毒性試験については表の形でもう少し詳しく書いてあるということです。評価書のほうには、その概要といいますか、表の形で記載されています。急性毒性試験だけは参考資料のない形になっています。

説明がありましたように、35ページから(6)でまとめがありまして、ここからがこの調査会での意見ということで、その前までの(1)～(5)までのところは、それぞれの文献なり、あるいは評価書の記載をこういうふうに書いてあるのだろうと、こういう考えで、こういう値を出したのだろうと推測して、文献や外国での資料を尊重するような形で記載してあります。ですので、本調査会としての意見は(6)のまとめのところに記載していますという、くくりになっています。

最初に(5)の遺伝毒性試験までのところで、資料2の1～34ページまで、かなり長いのですが、その部分について何か修正すべき点、あるいはコメント等がありましたら、専門委員の先生方から意見をいただければと思います。

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性／発がん性試験、生殖・発生毒性試験。調査会として、こう考えるべきではないかというところは、その後の(6)になりますので、そこについては、この後に御議論いただきたいと思いますので、その前の34ページまで、事務局のほうでまとめました表あるいは記載の仕方について修正すべき点等、あるいは追加すべき点等があれば、先生方から御意見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 これで言うと、資料の1ページの2～11行目まではphilosophyを書いてあって、それはそれでいいのですが、そうだとすると、8行目までは淡々とそのままなので、それでいいと思いますが、9～11行目で「なお」ということでは違和感があります。表Ⅲ-2から表Ⅲ-18については書いてあるとおりにだけでも、それは(2)～(4)の内容についても結局同じことですね。

(2)～(4)に関しては、表Ⅲ-2から表Ⅲ-18と同じく、調査会としての見解を何も述

べていないので、何でここでわざわざ「表の」という書き方をして、本文もそうだとは書いていないのかというのは違和感があります。この書き方だと、その前が（２）～（４）はこうですよと書いてあるので、表だけが先方の言っていることをまとめましたと書いてあるわけです。

でも、実際には（２）～（４）の本文もそうですよね。そういうことにすることにしたわけだから、そういうふうには書けばよい。（５）に調査会としての評価結果を書くみたいには書かないと、前文の意味にならない。何のことかがわからない。何でこんなことが書いてあるのかが読んでいる人にわからないので、そうしていただいたほうが良いと思います。

○能美座長 その表のまとめ方というか、表の意味するところと調査会の立ち位置を説明したところだけでも、もう少しわかりやすく書いたらどうだという御意見かと思いますが、どうですか。「なお」以下のところは切ってしまうてもいいですか。

○中江専門委員 切るなら切ってもいいですけども、9行目の「原著」以下のところは残すべきです。8行目の最後が「試験概要を記載した」で終わっているけれども、それは原著または云々であるということが続ければいいわけで、（５）は何ですよというのを書いてください。

○今井課長補佐 修正して、また先生方に見ていただきたいと思います。

○能美座長 （５）が遺伝毒性だから、（６）がまとめになっています。

○中江専門委員 それも書いてください。

○能美座長 （５）までにして、その評価を行うに当たって、もととなったと考えられる所見を取りまとめたとか、事務局のほうで修正をお願いします。

○小野専門委員 これは今の話と関係するのですけれども、海外の評価書をもとに概要を記載したのは（２）～（５）となっていますが、（１）も結局そうですね。ですから、（１）～（５）ですね。

○能美座長 ほかに何かございますでしょうか。どうぞ。

○曾根専門委員 6ページの表Ⅲ-3、細かいのですけれども、投与群と一番左側の列が300、75、15とそれぞれ書かれていて、「15（飼料中0.05%以上）」の雄で、投与群では所見なし。これはそのカラム自体が0.05%投与群なので、単に所見なしでよろしいのではないかと思います。

います。このカラムだけ、わざわざ投与量を書く必要はないです。

○能美座長 いかがですか。事務局のほうは何かお考えはありますか。

○内山係長 すみません、1点確認させてください。もし15 mg/kg 体重/日以上のところでも所見なしとしてしまうと、最低用量以上のすべての投与群において全く所見がないようにも見えてしまうのかなと思ひまして、こちらの意図としては最低用量のみで見られたものはないですよということを意図するために記載をさせていただいたのですが、その点はいかがでしょう。

○中江専門委員 「以上」をとればいいです。

○内山係長 わかりました。そのとおりに修正をさせていただきます。

○中江専門委員 ついでに言うと、同じようなことは、ほかの表でもそうです。全部見てください。

○内山係長 修正します。

○能美座長 ほかには何かございますか。小林先生、どうぞ。

○小林専門委員 わからないところがあるので教えていただきたいのですが、表Ⅲ-10と12と14で★はEU-RARのみに記載されている所見を指しているという御説明があったかと思うのですが、そもそもこの表は原著のところからで引用されている表を持ってこられていて、EU-RARは何に基づいて、このことを記載されているのかがちょっとわからなかったのですが、本文中に書かれているけれども、表には載っていなかった原著の文言をEU-RARでは表として扱っているという意味でよろしいのでしょうか。

○今井課長補佐 表Ⅲ-10ですと、主に見た論文がこのHushkaら（2001）の論文でして、そこをもとに表形式にまとめたのですが、★がついているものはEUのリスクアセスメントレポートに書かれている所見なのですが、恐らくEUのほうは、もとの試験報告書を手して、こういった所見が見られたとリスク評価書に書かれているのだと思います。もとは同じ試験結果で、それを論文にしたものとEUのリスク評価書が評価したものと、その2つを見て、まとめております。

○小林専門委員 わかりました。

○能美座長 EUのほうは追加の資料を見ているわけですね。どうぞ。

○小野専門委員 この試験はExxon mobilでやったもので、EUのほうではもとのstudy reportが入手できているのだと思います。

○能美座長 ほかには何かございませんか。  
田中先生、どうぞ。

○田中専門委員 今の議論に関連してなのですけれども、最終的に餌の量といいますか、%表示のものをmg/kg 体重/日に換算しているというのがあるのですが、それに関しては原著ではないですね。結局、EUのレポートのほうに、原文を見て、そこで計算されたものをこちらの表に持ってきているのだと思うのですけれども、最後のほうに事務局からコメントでmg/kg 体重/日の値を平均値とかでいいかということを言われているのですが、原著のほうではもうそういう計算とかはなしに、いきなり約50 mg/kg 体重/日とか、そういう形で書いてあるので、その結論をどちらかにすればいいのかなと思うのですけれども、無理して平均値で出すというよりも、その原著のほうでそういう計算をした値だと思いますが、一つの値を出してきていますので、そこら辺はどちらをとれば、という話なのかなという気がします。

○能美座長 いかがですか。

○今井課長補佐 19ページの表Ⅲ-9にDIDPの摂取量を体重当たり、1日当たりの重量に換算した表がございますが、この幅記載になっておりますけれども、これは24番の論文のTable9からとってきたものです。これは原著論文にこのように書かれております。

事務局から38ページに加重平均した値に修正しましたがよろしいでしょうかと書かせていただいたのは、投与群ではなくて、調査会でNOAELの御判断をいただくときに、過去にフタル酸ベンジルブチルのときに加重平均してNOAELを設定すると御判断をいただいていたので、そのやり方に沿いまして、加重平均をして算出しました。それが36ページに事務局修正と表の中で書いている数字なのですけれども、そのような修正をさせていただいてよろしいでしょうかという趣旨で38ページには記載しております。

○能美座長 もしあれでしたら、まとめのところも含めて、今のところはまとめ方にも関係していると思いますので、こちらも含めて御議論をいただいてもと思います。

○小野専門委員 1つの数字にしなければいけないのかどうかというところもあるのです

けれども、もし1つの数字にするのであれば、どこかにどのように計算したかが記載されていないと、その前の本文のほうでは幅値で書いてありますので、最後にいきなり1つの値になっていると、同じ試験かどうかがわからなくなってしまいます。もし1つにするのであれば、どういう計算をしてあったのかが書いていないといけないと思います。

この物質の場合、この試験は生殖・発生の部分に関しては、最も低い用量という判断になるとは思いますけれども、最終的にTDIとかを決める段階では、恐らくはイヌの試験を使うのかなという感じがするので、今ここで1つの値にする必要までは、もしかしたら、ないのではないかと思います。

○能美座長 そういう御意見もありますけれども、事務局のほうとしては、何か考えはありますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 おっしゃるとおりなのだけれども、逆に言うと、これでTDIを決める云々になると、加重平均でいいのかという話になるわけです。それが本当を意味しているかわからないから。ただ、TDIを決めないのなら、はっきり言えば、どうでもいいわけなので、そうすると前回のベンジルブチルでしたか。あのときに散々これは議論をしましたね。それで結局、加重平均、加重かどうかはともかくとして、平均にしましょうよという話になったわけなので、それを踏襲するという形ですから、別に思いつきでやったわけではないので、それはそれなりのこの調査会での議論を踏襲したという形で、私はそのほうが良いとは思いますが。

むしろ、これでTDIを決めるなら、そういうやり方でいいですかという議論は必要になるけれども、そうでないのなら、現在の事務局の案に私は賛成します。

○能美座長 ほかの先生は何か御意見はございますか。

曾根先生、何かありますか。

○曾根専門委員 難しいです。私の考えですけれども、順序としましては、どこの点がTDIであるかということのを先に議論して決めて、その後に関しまして、加重平均の値を出して、最終的な数値を出すという形がよろしいかと思います。

○能美座長 そうすると、最後の健康影響評価のほうで、そういうふうにまとめたらどうですかということですね。ここは毒性のまとめということなので、そうすると、こういう何々からというのは、幅記載で残しておいてもいいかということですか。

○曾根専門委員 はい。



○能美座長 事務局のほうはいかがですか。あるいは中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 ですから、小野先生のコメントもあったように、ここでいきなり1つの数字になるのは奇異な感じが当然するので、範囲は範囲で残しておくというか、この範囲を加重平均したら、こうになりましたという文章にしておけばいいのではないですか。

今、曾根先生がおっしゃったけれども、健康影響評価のときに、例えばこれをTDIにするのならその議論が必要になるし、TDIにしないなら別に議論しないので、ここでこれに関する話は終わるわけです。どちらにしても文章として読んでも別に問題はないので、繰り返して言えば、この範囲であって、それを加重平均したらこうですよと書いておけば、それで結果論としても済む話だと思います。

○能美座長 今日ではないですけども、次回、食品健康影響評価を議論していただきますが、そのときの書き方とあわせて修正していくという形にしてもらえればと思います。

ほかの点も含めて、(6)のまとめもところも含めて。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 37ページの一番上のビーグルの話です。これはこのとおりのだけれども、不思議な書き方になっていて、6行目の「従って」、何に従ってどうなったのかがわからないです。その前は肝重量の話をしていますね。しかも300 mg/kg 体重/日だけで有意ですよ、みたいなことを、「従って」でくくって、75 mg/kg 体重/日からというのは意味がわからない。この「従って」は全体の流れを全部勘案した結果、こうになりましたよということだから、「従って」ではないです。

次の9行目以下は、NOAELだ何だの評価にかかわるから書いているわけです。例えば、白血病が関係ないですよみたいなことは。だからこうになりましたよという、NOAELをこう判断しましたという意味はわかるのだけれども、このビーグルに関しては肝重量の話とNOAEL決定の話が全然違う話なので。むしろNOAELの判断そのものには2~6行目までは別にどうでもいいのです。NOAEL決定については、です。

ただ、肝重量の前に書いてあるものと違って、調査会は最高用量だけを肝重量は有意としましたというものを書きたいなら書いてもいいけれども、それはそうですかというだけなので、それはそれとして、「従って」でくくってもらっては意味が全くわからない。その肝重量のことを書くかどうかはまた別途の話として、書いたら書く、書かないなら書かないでどちらでも私はいいと思いますけれども、それはそれとして、このNOAEL決定がもっとはっきりわかるように構成していただかないと困りますね、と思います。

○能美座長 いかがですか。この「従って」から「基づき」まで削除してしまっても問題

はないですか。

○中江専門委員 いいえ、それが根拠ですから。「従って」は要らないというか、意味としては「ともかく」とかになってしまうので、それはおかしいでしょうという話になりますから、むしろ6～8行目の話が先に来ないといけないです。これでNOAELを調査会は決めましたと、それだけでいいのです。

肝重量のことが書きたいならほかの評価書と違う判断をうちはしましたよということNOAELの評価の後に書けばいい話で、ここはこのビーグルでNOAELを決めたほうが重要ですから、書き方の順番をそうしていただければいいです。

○能美座長 これは、75 mg/kg 体重/日は毒性なのですか。私はこの文章を読んでいると、いま一つよくわからない。

○関野評価第一課長 このもとになっている文献は6ページの表にまとまっています。表III-3です。最終的には、75 mg/kg 体重/日のところに2つ所見が書いてあって、例えば雄で見てくださいと、肝臓の絶対重量と、2つ目のところで、軽度から中程度の肝細胞の腫脹及び空胞化、2つあります。

結果的に75 mg/kg 体重/日で毒性が認められたという中で、NOAELが15 mg/kg 体重/日という結論を導くに当たって、2つある所見のうち、肝臓の絶対重量のほうは、むしろ75 mg/kg 体重/日では重要とせず、300 mg/kg 体重/日のみですよというところを言って、肝臓の絶対重量のほうを消した上で、2つ目の腫脹と空胞化のほうを根拠にしているといったところをあらわしたいということになりますので、37ページの御指摘をいただいたところは、むしろ300 mg/kg 体重/日に関する肝臓の絶対重量に関する記述と75 mg/kg 体重/日のところでの腫脹と空胞化に関する記述、このあたりのつなぎ方をきちんと文章化すれば大丈夫なのだろうと思っていますので、そこは実際に修文をした上で見ていただければよろしいかと思っています。

○中江専門委員 そうです。さっきの私の提案は、まずNOAEL根拠を先に書いてくださいと。肝重量の話をしたければ、その後に書いてくださいと。この文章の重要性の優先度を考えていただければいいです。

○能美座長 300 mg/kg 体重/日のほうは、むしろ重要ではないということですね。違いますか。75 mg/kg 体重/日が毒性であるので、下の15 mg/kg 体重/日をNOAELにしたと、そういうことですね。ですから、300 mg/kg 体重/日というのははっきり言えば、それは毒性が出るのは当然でしょうということですね。

○小野専門委員 ここはEUのほうでは肝重量増加を75 mg/kg 体重/日以上で毒性ととっています。この結論自体の書いてある内容はいいのですけれども、EUでは雄で幾つ幾つ、雌で幾つ幾つであった。本調査会は300 mg/kg 体重/日のみを毒性所見と判断したと何でかが書いていないです。数字が並んでいて、多分、増加の程度からとか一文を入れていただかないと、ただ数字が並んでいて、検定したとかいうなら別だけれども、何か理由をそこにに入れていただきたいです。

中江先生が言っているように、重要なのは肝臓の病理の変化です。腫脹と空胞化が重要なので、そちらを先に出して、EU-RARは肝重量の増加について75 mg/kg 体重/日以上で毒性としているけれども、数値はこうこうこうで、本調査会では増加の程度から300 mg/kg 体重/日のみを毒性としたというふうにしていただけると、きれいかと思えます。

○能美座長 どうぞ。

○吉田委員 ここで数字だけを羅列して、だから何というのがここに書かれていないので、事務局で次回までにここまでのところはそれがわかるように修文をして、順番を最初にNOAELの根拠を書いて、次にこれはEUとは異なった判断をしたというところを記載してはいかがでしょうか。

○能美座長 では、事務局のほうで修正をお願いします。

ほかには何かございますか。

○小野専門委員 ついでにいいですか。単なるeditorialですけれども、その次のFischerラットの慢性／発がん性試験の内容について、9行目からFischerラットにおいて云々が始まって、途中は消してあって、19行目がその後ろに来ると思いますけれども、また「Fischerラットを用いた2年間慢性／発がん性試験において」と2回同じ文章になってしまうと思うので、2回目のところは消して、「また」か何かでつないだらいいのではないかと思います。

○中江専門委員 全くそのとおりです。ただ、これは上の部分を消してしまったので。消えてしまった上の部分は、発がん性に関する評価を書きたかったのです。そこを消してしまっているから意味がわからなくなってしまっています。これは慢性毒性試験と発がん性試験の併合試験で、もともとのこの文章は、発がん性がないと。何となれば、このleukemiaはFischerにspecificだからと。その上で、慢性毒性についてはこれこれと書いているわけです。今の小野先生のコメントで私もいいと思うのですけれども、最後にNOAELが云々と書いてあるところに、発がん性はないと評価したとか、そういう文章を残さないといけません。

○能美座長 どうぞ。

○吉田委員 これは食品健康影響評価のところ、ヒトに対する発がん性のところ書き込んでいただくのであって、hazard identification、hazard characterizationとしては、ここでは動物はleukemiaが増えているわけですから。だけれども、11行目で、先生方はヒトのリスク評価には重要でないと判断されたということなので、ここはhazard IDを書くのか、ということをごきちんとしていただいたほうがいいと思うので、私はこのところはこの案のままのほうがよくて、最後のところで書き込んでいただくというのはいかがでしょう。

○能美座長 いかがですか。

○中江専門委員 それは今までのやり方と違いますけれども、いいのですか。

○能美座長 事務局はいかがですか。

○今井課長補佐 試験としては、2年間慢毒／発がん試験の同じ試験なので、まとめて発がん性と慢性毒性の評価の結果を書くという修正でよろしいですか。

○能美座長 両方まとめるということですね。

○関野評価第一課長 2つの段落にまたがって同じ試験について繰り返しているところがありますので、少しこの2つのパラをまとめて通常のやり方といいたいまいしょうか、これまでの評価書のつくりと同じような形で一旦まとめてみます。このままですと読みにくいというか、確認しにくいと思うので、改めて確認させてください。

○能美座長 わかりました。どうぞ。

○中江専門委員 今の異なる2つの見解が出ていることに関してはどうするのですか。

○関野評価第一課長 少しこれまでの書き方をどういうふうにしてきたかを一度、我々もおさらいをさせていただいて、それも念頭に置きながら文章に起こしてみたいと思います。

○能美座長 真ん中の文章は削除しているので、両方を削除した文章をそのまま読むと、確かにちょっと奇異ですね。そういう点で修正をしていただいて、専門委員の先生にお送りして見ていただくというふうにしたら、いかがでしょうか。

ほかには何か。どうぞ。

○小野専門委員 今、中江先生が言っている発がん性をどう判断したかという記載はどこかには必要だと思うので、吉田先生が言ったように食品健康影響評価の文案が今はないので、そちらが出てきてから、あわせて考え直すような感じにさせていただけたらと思います。余りあちこちで同じことを書いてあるのもどうかと思いますので。

○能美座長 ほかの部分も含めて、どうぞ。

○小野専門委員 今、議論しているところから飛んでしまいますけれども、32ページのハーシュバーガー試験で、参考なのでどうでもいいと言えばどうでもいいところかもしれませんが、試験条件のほうに「(テストステロンプロピオネート併用投与)」と入っているのですけれども、これは多分ハーシュバーガー試験ですので、併用投与群と併用投与していない群と両方をやっているはずですが、この書き方だと、併用投与群しかやっていないように見えてしまうのですが、併用投与群しかやっていなかったですか。

○森技術参与 この論文の試験では、positive controlのテストステロンにおいて、それに対してどうかという試験のみです。

○小野専門委員 アンタゴニストのほうしかやっていないですか。

○森技術参与 やっていません。

○小野専門委員 そうですか。そうであれば、いいです。

○能美座長 ほかにまとめのところで、毒性についてのまとめですけれども、何か御議論はございますか。よろしいですか。

それでは、事務局は今日の先生方からの指摘を踏まえて、次回の会合までに修正をお願いします。修正案ができましたら、専門委員の先生方に送っていただいて、専門委員の先生方におかれましては、審議の効率化のために担当の先生以外の方におかれましても、可能な限り事前に事務局にコメントをお送りくださいますようお願いいたします。

議題(2)「その他」について、事務局より何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 次回の本専門調査会は、1月20日に開催予定でございます。

○能美座長 以上で、今日は早く終わりましたけれども、第40回「器具・容器包装専門調

査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。