

食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

第43回会合議事録

1. 日時 平成28年5月23日（月） 14:00～16:14

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）平成28年度食品安全委員会運営計画について

（2）フタル酸ジオクチル（DNOP）に係る食品健康影響評価について

（3）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、松永専門委員、六鹿専門委員、横井専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（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

議事次第、座席表、専門委員名簿

資料1 平成28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）フタル酸ジオクチル

資料3 ヒトに対するばく露量の推定

資料4 ヒトにおける影響

資料5 食品健康影響評価

6. 議事内容

○能美座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第43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いただきまして、ありがとうございます。

本日は専門委員14名のうち、12名に御出席いただいております。

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

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

本日の議事は、「平成28年度食品安全委員会運営計画について」、「フタル酸ジオクチル(DNOP)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いたします。

○今井課長補佐 初めに、本年も夏季の服装の軽装を励行させていただいております。既に御案内させていただいているところでございますが、御協力をよろしくお願ひいたします。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに5点ございます。

資料1 「平成28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) フタル酸ジオクチル」

資料3 「ヒトに対するばく露量の推定」

資料4 「ヒトにおける影響」

資料5 「食品健康影響評価」

不足の資料はございませんでしょうか。

○能美座長 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)平成28年度食品安全委員会運営計画について」に入ります。事務局から運営計画について説明をお願いいたします。

○関野評価第一課長 それでは、私のほうから紹介させていただきたいと思います。お手元の資料1を御用意ください。タイトルとして「平成28年度食品安全委員会運営計画」と

いう表紙がついているものでございます。年度初めの専門調査会でございますので、本年度の運営計画について御紹介をさせていただきます。

1枚めくっていただいて、1ページというところがございます。そちらを御覧ください。まず、審議の経過ですけれども、この運営計画はお示しのとおり、企画等専門調査会で検討をされまして、国民からの意見・情報の募集を行った後、この経過の最後のところでございますが、昨年度の3月29日の第600回食品安全委員会で最終的に決定をされたものになります。時間軸で申し上げますと、前回の器具・容器包装専門調査会は3月30日でございますので、その前日にはまとまっていたわけでございますが、年度初めの調査会で御紹介するのが適切であろうということで、本日させていただきますということでございます。

内容は時間の関係もでございますので、簡単にかいつまんで御紹介いたします。めくっていただいて、2ページのところになります。第1ということで、重点事項が書いてございます。

「(1) 事業運営方針」に基づきまして、「(2) 重点事項」、今回は①～⑤まででございます。言わずもがな、①におきましては、食品健康影響評価を着実に実施していくということを書かせていただいております。②として、リスクコミュニケーションの戦略的な実施。③でございますが、時代時代に対応した評価というものを適切に行っていく上で、随時新しい評価方法というものも企画・立案していく必要があるということで重点事項に掲げています。④として、海外との連携の関係。⑤も言わずもがなでございますが、緊急時にしっかり対応していくといったところ。以上、こういったところを項目として挙げております。

次に同じページの下のところの「第2 委員会の運営全般」でございます。次のページにわたりまして書いてございますが、特に先生方に関係の深いところは(3)になります。食品健康影響評価に関する専門調査会の開催ということで、日々これまでも昨年度までにおきまして御尽力、御協力いただいていたところでございますが、今年度に関しましても引き続き、今日の専門調査会も含めてでございますけれども、よろしくお願ひしたいと考えております。

「第3 食品健康影響評価の実施」ということで、今、申し上げた専門調査会の開催の結果、食品健康影響評価を評価書という形でまとまるわけでございますが、(1)のところに書いてございますとおり、リスク管理機関から要請された案件の着実な実施ということで、仕事の面でもこの部分は特に重点的に行っていきたいと思っておりますので、これまでの御協力に関しまして感謝申し上げますとともに、引き続き今後もよろしくお願ひしたいと考えている次第でございます。

4ページに移ります。幾つか続きが書いてございまして、ガイドラインの策定、必要なガイドラインというものを随時策定していくということ。③として、リスク管理機関から評価要請を受けるまでもなく、我々が「自ら評価」を行う必要のあるといったものについても検討を重ねていくということございまして、今回は(2)のところに書いてございま

すとおり、①～③ということでお示ししてございます。

特に新しいところに関しましては、③になります。アレルギー物質を含む食品ということで昨年度末にこれを自ら評価ということで実施することを決定いたしまして、本年度から評価に必要な情報収集も含めまして検討を始めていくといったもので、新しく掲げさせていただいたものになります。

次の5ページにまいりまして、「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」というもの、「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」といった項目を掲げております。

この中で、第5の研究・調査事業の推進のところにおきまして、1の(1)のところに書いてございますとおり、研究課題、これは毎年度、新しいものを採択し、それに対して、この部分の記載の下から2～3行目のところになります。公募を行って課題を決定しているということですが、この公募に当たりましては先生方にも当然のことながら、これからも周知をさせていただきたいと思っておりますけれども、募集をかけているということも多くの方々に知っていただく上で、幅広く周知を図っていきたくと考えております。

めくっていただいて、研究事業の項目が少し続きますが、2ということで調査事業に関しても記載がございます。6ページの2の(1)のところでございますが、この部分に関しまして一番下の文章になりますけれども、入札を行うことになるわけですが、民間の調査関係の企業だけでなく、大学等への幅広い周知といったものもこれから努めた上で、よりよい調査事業にしていきたいという考えもございまして、その部分も記載をさせていただいております。

6ページ一番下のところで「第6 リスクコミュニケーションの促進」という部分になります。冒頭に書いてございますとおり、昨年度、あり方に関しましてペーパーをまとめまして、それに基づいて、次の7ページに書いてありますような、さまざまな手段を通じた情報の発信というものを引き続き行って、さらに強化していくといったことを考えております。真新しいところといたしましては、「(4) ブログ」のところ、「(6) 意見交換会」という項目があります。この意見交換会に関してもこれまでも行っておりますが、ちょうどこの部分の記載の3行目のところにありますとおり、今年度は学校教育関係者を重点対象とするといったところが特徴と言える部分かと思っております。

8ページもリスコミの関係の記載がありまして、その後、9ページのところにまいりまして、「第7 緊急の事態への対処」。記載の内容は昨年度から同じような形で書いてございます。

「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」といった点も引き続き項目として挙げてございます。

最後になります。10ページ、11ページを御覧ください。「第9 国際協調の推進」というパートになります。今年度、一応、我々が予定しておりますスケジュールを(1)のと

ころに書いてございます。

(3) のところになります。海外の評価機関等との連携強化といったことも引き続き行っていく予定でございます。特にこの部分の2つ目の段落になります。具体的な評価機関の名称を挙げ、これまでの実績とともに今後はBfR、ドイツの関係ですが、こちらとの間で協力文書の締結も含めて検討するといったところが具体的な内容になってございます。

以上、今年度に取り組んでいく計画ということで紹介させていただきました。お時間をいただきまして、ありがとうございました。以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、議事「(2) フタル酸ジオクチル (DNOP) 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5の「VI. 食品健康影響評価」まで議論していきたいと考えております。最初に資料2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 説明させていただきます。お手元の資料2を御覧ください。資料2は3月30日の調査会で御議論いただいた概要、体内動態、国際機関等の評価、毒性となっております。主な修正点を紹介させていただきますと、7ページを御覧ください。

7ページの20行目、「3. 国内製造量・輸出入量」でございます。前回調査会での御議論の結果、表を削除し、最近のデータのみを文章で記載いたしました。

8ページに「4. 用途」でございます。日本での用途を以前は記載しておりませんでしたので、厚生労働省に確認をとりまして、日本での用途を8ページの2～4行目にかけて記載いたしました。

13ページの図Ⅲ-1「ラットにおけるDNOPの代謝経路」のところでございます。前回調査会の御議論を受けまして、フタル酸という物質について、脚注で、フタル酸が尿から排泄された旨とあわせてDNOPは加水分解などを受けて、一部はフタル酸に代謝されるという記載をするよう御意見を頂きましたので、20～21行目にありますとおり脚注を設けております。

15ページの表Ⅲ-5「ラット、ヒヒ、フェレット及びヒトにおけるDNOPの加水分解速度」の表でございますが、前回調査会の議論におきまして、コール酸ナトリウムの役割について追記するよう御意見を頂きましたので、修正案について横井先生から御意見を頂きまして、コール酸ナトリウムの後に「(界面活性剤)」という言葉も補っております。

22ページを御覧ください。毒性のパートでございますが、22ページの4行目、松永先生から、MNOPの前の「DNOPの代謝物である」という言葉につきましては、既に体内動態の項目でMNOPはDNOPの代謝物である旨の記載がございますので、削除したほうが良いという御意見をいただきましたため、4行目のDNOPの代謝物であるという記載を削除いたしました。

31ページ、32ページを御覧ください。遺伝毒性のパートでございます。前回の調査会の

議論を踏まえまして、CPSCやNICNASにおける遺伝毒性の評価がin vivo試験に含まれるという誤解を招かないよう工夫をいたしまして、表Ⅲ-12がDNOPの遺伝毒性という形で修正を加えております。また、*in vivo*の毒性試験は見当たりませんでしたので、脚注でその旨を記載しております。

32ページ、8行目に「通常」という言葉を補っております。この言葉につきましては、33ページに曾根先生から御意見を頂いたところがございますが、小核試験という言葉が33ページの1行目の傍線部のaにございますが、ここについて、*in vivo*とありますが、データがないのではないのでしょうか。整合性がとれていますかという御意見をいただきました。修正の提案としましては、32ページの8行目に「通常」と補っておりますが、ここにつきましては、32ページの8行目から33ページの1行目については、CPSCでは通常遺伝毒性を評価する上でどのような試験を求めているかということに記載した上で、33ページの1行目の「DNOPについては」から始まる文章につきましては、その一般論を受けて、DNOPについての評価を記載しておりますので、その旨がわかるようにするために、32ページの8行目に「通常」という言葉を補いました。

35ページでございますが、毒性試験のまとめの部分でございます。3行目、曾根先生から傍線部b「次世代の発生及び発達」というところにつきまして御意見を頂きましたので、「生殖・発生への影響」と修正いたしました。

37ページ、13行目でございます。ここにつきましては、亜急性毒性試験のNOAELの考察の部分でございますが、雌雄で認められました甲状腺の濾胞サイズの減少やコロイド密度の低下について、以前は肝臓における酵素誘導の結果、生じた影響だとしていましたが、これだけだとわかりづらいという御意見を前回調査会でいただきましたので、御指摘を踏まえまして、「肝臓における酵素誘導により甲状腺機能が活性化した結果として生じた可能性が高い」ということで言葉を補っております。

37ページの24行目からでございますが、27ページにDNOPの肝臓のプロモーター作用について参考として記載しておりますが、前回調査会において、まとめでもこれらについて考察を記載するように御意見をいただきましたので、24～27行目のとおり記載をしております。なお、もともと先生方に御確認いただいた文章につきましては、28～33行目に二重線、さらに取り消し線が施してあるものが最初に先生方に御確認をいただいた文章でございます。

最初に御確認をいただきました文章につきまして、松永先生から御意見を頂いております。御意見は38ページの冒頭に紹介をさせていただいております。松永先生の御意見を踏まえまして、現在の事務局の提案としまして、24～27行目の二重下線の文章を作成しているところがございます。

以上が資料2の主な修正点になります。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいまの資料2の事務局の説明を含め、何か御質問、コメントはございませんでしょうか。前半は代謝の点、後半のほうは毒性の点ですけれども、15ページの表Ⅲ-5のコール酸ナトリウムのところは、横井先生、これでよろしいですか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 ここは界面活性剤と書いてあるのは、横井先生、これでいいですか。

○横井専門委員 界面活性作用ですか。

○山添委員 悩まれて書かれたのだと思うのですけれども、例えば、界面活性作用を持つコール酸ナトリウム29 mMの存在下で実施としてしまったほうが、私みたいな人に文句を言われなくて済むのかなと。界面活性作用を持つコール酸ナトリウム29 mMと文章にすれば。

○横井専門委員 界面活性作用で同意します。

○能美座長 では、事務局のほうで修正をお願いします。

その後は毒性のほうですけれども、毒性の関係の先生方はいかがでしょう。松永先生、何か追加でコメントとかは。

○松永専門委員 特にありません。

○能美座長 中江先生、よろしいですか。曾根先生、先ほどの毒性のところでは何かよろしいですか。

続きまして、次の資料3の「Ⅳ. ヒトに対するばく露の推定」について、事務局から説明をお願いいたします。

○内山係長 お手元に資料3を御用意ください。「Ⅳ. ヒトに対するばく露量の推定」です。

1ページの6行目からが「1. 食品からのばく露」について得られた情報を記載しております。

「①食品中からのDNOPの検出実態」ということで、豊田(1998)の知見がございました。日本国内で市販されている食品についてDNOP濃度を測定した結果でございます。測定結果は表Ⅳ-1に記載しております。豚肉では8検体中1検体、鶏肉では6検体中1検体、魚では8検体中1検体、DNOPが検出されております。その他、バターや牛乳、牛肉等につきましては、DNOPは検出されておられません。

1ページの16行目からが「②食事調査」ということで、お弁当や給食施設の定食のDNOP

濃度を調べた知見でございます。

17行目からが豊田（1998）の知見でございますが、日本国内で市販されているお弁当15検体、給食施設の定食6検体を調べたところ、いずれもDNOPは検出されておられません。また、津村ら（2001）の報告でございますが、大阪市内で市販されているお弁当10検体についてDNOP濃度を測定したところ、いずれもDNOPは検出されておられません。

2ページの3行目からが「2. 環境媒体からのばく露」ということで、空気や水、ハウスダストについての検出実態を記載しております。

2ページの5行目から「①大気」といたしまして、1996年度に日本国内で採取されました一般環境大気6検体のDNOP濃度を測定したところ、いずれもDNOPは検出されておられません。

10行目「②室内空気」といたしまして、1998年6月に神奈川県内の築後3カ月の集合住宅1軒の居間において、DOP濃度を測定した結果でございます。このDOPに脚注1がついておりますが、31行目の下の脚注1を御覧ください。このDOPは、「原著には『DOP』という記載のみで、DNOPに限定した結果か否かの判断ができない。そのため、DEHPなどDNOP以外のアルコール部分の炭素数が8であるフタル酸エステルも測定対象としている可能性がある」と補足説明いたしました。この文章は、六鹿先生から修文をいただいております。

2ページの15行目からが「(2) 水質」に関する情報でございます。2000年度、2002年度、いずれも環境省が水質調査をした結果でございます。2000年度につきましては、全国91地点、河川や沼、海域を調べたところ、河川7検体につきまして、DNOPが検出されておられまして、最大値が $0.10 \mu\text{g/L}$ でございます。2002年につきましては、全国50地点を調べたところ、いずれも検出されておられません。

23行目からが「(3) ハウスダスト」に関する情報でございます。ハウスダストにつきましては、日本におけるハウスダスト中のDNOP濃度を測定した知見は見当たっておりません。

2ページ、27行目からが「3. おもちゃからのばく露」の情報を記載しております。

30行目、阿部ら（2012）の報告によりますと、2009年に市販されているPVC製おもちゃの情報でございますが、PVC製のおもちゃ101検体につきまして調べたところ、DNOPは指定おもちゃ及びその部品46検体からは検出されず、また、指定外おもちゃ及びその部品につきましても検出されておられません。指定おもちゃの定義につきましては、脚注3に記載いたしました。

3ページ、3行目からが厚労省が日本の乳幼児のマウジング行動調査の結果と成人による唾液中溶出試験結果に基づいて、乳幼児のマウジングによるDNOPなどフタル酸エステルの推定ばく露量を試算した結果でございます。

試算結果につきましては8行目でございますが、DNOPのばく露量の50パーセントイル値はおしゃぶり等を除きますと $13.5 \mu\text{g/kg}$ 体重/日でございます。おしゃぶりを含めまして50パーセントイル値で $15.1 \mu\text{g/kg}$ 体重/日でございます。

3ページ、12～14行目につきましては、現在、厚労省が指定しているおもちゃに関する規制について記載いたしました。

3ページ、16行目から「4. ばく露経路の積算に基づくヒトの一日摂取量推定」ということで、調査会でこれまで紹介いたしましたデータを用いて、ヒトの一日摂取量推定をした項目でございます。

調査会として一日摂取量の推定をした結果でございますが、4ページの表IV-2、表形式で各媒体の濃度、または一日摂取量等を記載いたしました。ここの部分につきましては、食事のデータについて、専門委員の先生の中で意見の相違ございます。

吉永先生につきましては、豊田らの1998年の検出下限値 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を使ったほうが良いという御意見でございます。石原先生、尾崎先生、六鹿先生につきましては、事務局の提案のとおり $0.8\mu\text{g}/\text{kg}$ の値を用いたほうが良いという御意見でございます。これにつきましては、後ほど御議論をいただけたらと思います。

5ページ、2行目から環境省（2011）の報告書でもヒトの一日摂取量推定を行ってまいりましたので、その結果を記載してございます。

6ページ、7ページにかけましても、環境省の推定一日ばく露量についての情報を記載しております。また、この記載につきましては7ページでございますが、六鹿先生から、できるだけ環境省の報告書のそのままの記載を引用すべきという御意見をいただきましたので、なるべく環境省の報告書の記載に合うよう修正いたしました。

7ページ、10行目から「5. バイオモニタリングデータ」ということで、尿中に排泄されるフタル酸エステルの代謝物を用いて推定一日摂取量を換算する項目でございます。

7ページの15行目から、(1)として換算方法を記載いたしました。

8ページ、9行目から、具体的な知見を用いて日本人の推定一日摂取量を試算した項目でございます。日本人の代謝物濃度について得られた報告は1報のみでございます。Suzukiら（2010）の報告でございます。2005年～2008年に採取した日本人の149名の妊婦のスポット尿を調査した結果でございます。MNOPは14%の検体から検出されております。尿中のMNOP濃度の実測値の範囲はLOD未満～ $1.09\text{ ng}/\text{mL}$ でございます。

この数値を用いて換算式に当てはめて換算した結果が14～16行目でございますが、中央値は $0.017\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日未満。この未満となっておりますのが、検出下限値を用いた値から換算しているためです。最大値は $0.695\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でございます。

8ページ、18行目から「6. ヒトに対するばく露状況のまとめ」を記載してございます。まとめは19行目からでございます。本調査会において、室内空気の粒子状物質のデータを考慮し、食品、空気及び水のDNOP検出濃度に関する文献データを用いて推定した日本人のDNOPを推定一日摂取量は最大見積もりで $0.24\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日でございます。各媒体におけるDNOP濃度の測定結果はほとんどが不検出であったことから、日本人の平均的摂取量を推定することはできなかった。

25～27行目でございますが、尿中MNOP濃度から換算いたしました推定一日摂取量の数字でございます。

28行目でございますが、室内空気のデータについてはDNOPに限定した結果か否かの判断

ができないこと、食事及び水のDNOP濃度はほとんどが不検出であったこと、ハウスダスト中のDNOP濃度のデータが見当たらなかったことなどから、日本人におけるDNOPの主なばく露量を判断することができなかつた。なお書きでございますが、DNOPは揮発性が低いことから、ガス状物質として経気道的にばく露される量は少ないと考えたとさせていただきます。

このまとめにつきましては、吉永先生、石原先生、尾崎先生、六鹿先生から御意見をいただいております。吉永先生は御欠席されておりますので、吉永先生のコメントにつきまして紹介させていただきます。

9ページ、事務局案では、全体的に簡潔すぎる印象です。もう少しだけ詳しくにしてはどうでしょうかと御意見を頂いた上で、4点ほどさらに御意見を頂いております。

まず1点目でございますが、「環境省のデータにはハウスダストや室内空気が含まれていないから適切なデータとは考えられないこと（ハウスダストや粒子状物質の鼻→消化管曝露が主であろうということを、既往文献などからにおわせておく必要があるかもしれない）。環境省のデータをこれだけスペースを割いて紹介しておきながら、7ページの事務局の見積もりのみ言及する理由を示すべきでは」。

2点目でございますが、「さまざまデータの不足から事務局として平均的摂取量を推定することも不可能であったことにもふれるべきでは」。

3点目でございますが、「まとめのところ、ハウスダストのデータがないから、だけでなく、室内空気中粒子状物質の（DOPだけでなく）DNOPデータがないことも総摂取量およびもつとも寄与する曝露群に関する見積もりを阻む要因であることも挙げるべき。」

4点目ですが、「揮発性が低いからガス状物質として経気道曝露の可能性はほとんどなく、粒子状の経口摂取、ハウスダストの経口摂取等、いずれにしても経口曝露が主であることは触れてもいいかもしれません」という御意見をいただいております。

以上でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

今、事務局のほうから資料3について説明があったわけですがけれども、この点につきまして、今日は吉永先生がお休みですが、石原先生、尾崎先生、六鹿先生、何かコメントなりがございましたら、お願いできればと思いますけれども、いかがでしょうか。

石原先生、何か。4ページのところは、吉永先生も結果的には余り差はありませんけれども、ということですがけれども。

○石原専門委員 4ページのところは、3人の方が0.8 μ g/kgということでしたので、0.8 μ g/kgでよろしいのではないかと思います。

○能美座長 わかりました。濃度の測定で不検出ですとか、なかなかそういう点で記載が

難しいのかなと思うのですが、六鹿先生、何かございますか。

○六鹿専門委員 全体的なというか、ほとんどが計算するのに有効なデータではないというところで、なかなか難しいのですが、どこまでそれを詳しく説明するかというところになるのかなと思います。ただ、私の意見としては、そこまで細かく説明しなくてもいいのかなということで、そういう意見でコメントをさせていただいています。

○能美座長 尾崎先生は何か追加でコメント等はございますか。

○尾崎専門委員 私も六鹿先生と同様の意見なので、ここまででいいかと思っています。

○能美座長 よろしいですか。

○曾根専門委員 議論を紛糾させるのはよくないかと思うのですが、素人というか、専門外から見ると、その0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用するのか、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用するのかというところが余り明確ではなくて、恣意的なというか好みの判断によるような、今のお二人の意見を聞きましても、確かに1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は大きな差ではないのですが、客観的に見て、担当外から見て、しっかりとした明確な0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ だという根拠性というものもうちょっと理解しやすいように説明をする必要があるのではないかと思います。

○能美座長 いかがですか。0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を採用した主な理由というのでしょうか。

○曾根専門委員 尾崎先生のコメントでも豊田らのデータというのは、食事、食品中、一部のデータのみであるのでということを書かれている。

○尾崎専門委員 済みません、補足させていただいてよろしいでしょうか。一部というのは、表IV-1でさまざまな食品ごとに検出している、していないを見ていて、検出されているのは肉や魚のごく一部であって、全体的な食事を摂取する量としては、この1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ とか2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ よりももっとも低い値になる、希釈されることが予想されます。実際の食事からの摂取量を考えたときに、この0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の検出下限値をしている津村らは、弁当すなわち実際にヒトが食べる状態のものの検査をしていて、実際に検出されなかったということなので、恐らくこの表IV-1のものを実際の食事となるようにごちゃ混ぜにして分析しても0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下になることが恐らく予想されるということで、このように書かせてもらいました。

○曾根専門委員 今の説明で、わかりました。

○能美座長 よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、資料4の説明をお願いいたします。「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」の「3．ヒトにおける影響」について、事務局から説明をお願いします。

○内山係長 資料4を御用意ください。資料4につきましては「3．ヒトにおける影響」、DNOPの疫学報告についてまとめた資料でございます。

1ページの2行目からが「(1)疫学研究」で、どのような文献を収集したかを3～7行目に記載しております。DNOPは生体内で速やかに代謝されることが知られておりますので、調査会としましては生体試料中のDNOPの代謝物(MCPP及びMNOP)濃度をばく露のバイオマーカーとしているものに限定いたしまして、ヒトにおける影響を検討することといたしました。また、ハウスダスト中のDNOP濃度をばく露指標とした疫学研究についてもこちらの資料に記載をしております。

先ほどご紹介いたしましたとおり3～7行目までで文献の収集について記載いたしましたが、調べていく過程で1報、1ページの【事務局より】のところでございますが、精液中の未変化体でありますDNOP濃度をばく露指標とした報告がございましたので、このような報告の扱いについて事務局から質問をさせていただいております。精液中のDNOP濃度の報告でございますが、インドで実施されました男性を対象とした横断研究でございます。精液中のDNOP濃度について、不妊群と妊娠群との間に有意差は認められておりません。また、精液中のDNOP濃度と精子濃度、精子運動性などとの間にも相関は認められておりません。

このような知見について、評価に採用しないかどうか確認をさせていただいたところ、石原先生からは「評価に採用しなくても良いかと思えます。」という御意見を頂いております。

一方、中江先生からは「評価書の代謝部分には、精液中への排泄に関する記載がありません。この状況下で、DNOPが生体内で速やかに代謝されることと精液中濃度を指標に疫学調査をすることは別次元の問題で、前者を理由に後者を無視することはできません」という御意見を頂いております。

お二人の御意見を受け、事務局といたしましては、この評価書案の体内動態のまとめにおいて、DNOPはラットの小腸及び肝臓においてMNOPに加水分解された後、 $\omega-1$ 酸化または ω 酸化によりそれぞれこのような代謝物などに代謝されまして、一部はフタル酸まで代謝されるとしているため、通常のばく露レベルでは、精液中に未変化体移行するとは考えにくいと考えております。

この部分につきまして、吉永先生から追加で御意見をいただいたので、口頭で紹介をさせていただきます。吉永先生の御意見は、事務局側の回答には原則的に賛同いたしますという御意見でございます。その上で、事務局からの回答のところの補足ということで、ヒトのばく露は経口が主であり、経口投与されたDNOPは、という文言もつけくわえる必要があるという御意見でございます。この報告の対応につきましては、後ほど御議論をいただ

けたらと思います。

次に、各エンドポイントとの関連性に関する疫学研究を紹介させていただきます。

1ページの10行目からが、まず「①精液との関連性」ということで1報ございました。11行目でございますが、米国で実施された疫学研究でございます。調整因子で調整いたしましたロジスティック回帰分析では、精子形態がWHOの参照値以下であるオッズ比について、DNOPの代謝物でございますが、尿中のMCP濃度との間に正の関連が認められております。

2ページ、「②受胎能との関連性」ということで1報、報告がございました。前向きコホート研究において調整因子で調整した結果、女性パートナーについて、尿中MCP濃度と受胎待ち時間の短縮との間に関連が認められております。

2ページ、8行目からが「③早産との関連性」ということで2報ございました。まず、9行目からがメキシコで実施されたコホート内症例対照研究でございますが、調整因子で調整いたしました多変量ロジスティック回帰分析では、早産のORについて、尿中MCP濃度との間に正の関連が認められております。

13行目からが、米国で実施されましたコホート内症例対照研究でございます。多変量ロジスティック回帰分析では、自然早産のORについて、尿中MCP濃度との間に正の関連が認められております。

18行目からが「④肛門生殖突起距離（AGD）等との関連性」ということで2報ございました。19行目からでございますが、米国で実施された不妊治療を受けていない母親とその男児を対象としたコホート研究では、母親の尿中MCP濃度と男児のAGI、これはAGDを体重で割った値でございますが、AGIとの間に関連は認められておりません。

23行目からでございますが、次に米国で実施されました不妊治療を受けていない母親とその男児を対象としたコホート研究におきまして、母親の尿中MCP濃度と男児のAGDとの間に関連は認められておりません。以上、AGD等の関連につきましては2報とも関連なしという報告でございます。

2ページ、27行目から「⑤思春期の性発達等との関連性」ということで2報ございました。28行目からでございますが、米国で実施されました女児を対象とした横断研究でございますが、中枢性思春期早発症（CPP）の女児とCPPではない女児の尿中MCP濃度を比較したところ、尿中のMCP濃度と中枢性思春期早発症との間に関連は認められておりません。

次の報告でございますが、31行目から、メキシコで実施されました男児とその母親を対象としたコホート研究でございますが、調整因子等で調整した直線回帰分析では、妊娠中の母親と男児の尿中MCP濃度と男児の血清中性ホルモン結合グロブリンとの間に正の関連が認められております。

3ページ、1行目からが「⑥小児の神経行動発達との関連性」ということで2報の報告がございました。2行目からでございますが、米国で実施されましたNHANESに参加した小児を対象とした横断研究で、調整因子で調整いたしましたロジスティック回帰分析では、多動性障害と学習障害のORについて、尿中MCP濃度との間に関連は認められておりません。

次の報告でございますが、6行目からで、メキシコで実施されました母子を対象とした出生コホート研究におきまして、調整因子で調整いたしました直線回帰分析では、妊娠中の母親の尿中MCPD濃度と心理発達指標スコアとの間に関連は認められておりません。また、妊娠中の母親の尿中MCPD濃度と運動発達指標、PDIスコアとの間に関連は認められておりませんが、対象を男児のみにして、解析いたしますと、正の関連が認められております。

3ページ、13行目からが「⑦小児の肥満及び身長との関連性」ということで1報の報告がございました。アメリカで実施されました小児を対象としたコホート研究におきまして、年齢等で調整した直線回帰分析では、女兒において、尿中MCPD濃度と身長との間に負の関連が認められております。

3ページ、18行目からが「⑧糖尿病との関連性」ということで3報ございました。19行目からが1報目で、メキシコで実施されました女性を対象とした横断研究でございますが、糖尿病の女性と糖尿病ではない女性の尿中MCPD濃度を比較した結果、糖尿病の女性の尿中MCPD濃度は糖尿病ではない女性よりも高くございました。

2報目が22行目からでございますが、米国で実施されましたNHANESに参加した女性を対象とした横断研究でございますが、総カロリー摂取量等で調整いたしました多変量ロジスティック回帰分析では、糖尿病となるORについて、尿中MCPD濃度との間に正の関連が認められております。

26行目からが3報目でございますが、米国で実施されましたNHANESに参加した糖尿病と診断されたことがない男女を対象とした横断研究でございます。調整因子等で調整いたしました中央値回帰分析では、尿中MCPD濃度と空腹時血糖値、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指標との間に正の関連が認められております。性別に分けて解析いたしますと、空腹時血糖中につきましましては男女ともに正の関連が認められておりますが、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指標につきましましては、男性のみに正の関連が認められております。以上、3報が糖尿病との関連でございます。

3ページ、34行目からが「⑨アレルギー性疾患との関連性」ということで2報ございました。まず、1報目が35行目、ブルガリアで実施されました小児を対象としたコホート内症例対照研究でございます。この報告につきましましては、小児の寝室から採取したハウスダスト中の未変化体でありますDNOP濃度を測定した結果でございます。

4ページ、1行目からでございますが、アレルギー症状があった小児とアレルギー症状のない小児との間に有意差はなく、小児のアレルギー症状との間に関連は認められておりません。

4行目からが2報目でございます。米国で実施されましたNHANESに参加した成人及び若年者を対象とした横断研究でございます。年齢等で調整したロジスティック回帰分析では、成人ではアレルギー症状のORについて、尿中MCPD濃度との間に関連は認められませんでした。アレルギー感作のORにつきましましては、尿中MCPD濃度との間に関連が認められております。若年者につきましましては、花粉症のORは尿中MCPD濃度との間に負の関連が認められて

おります。アレルギー感作のORにつきましては、尿中MCPD濃度との間に関連は認められておりません。

この文章につきましては、石原先生から修文をいただいております。また、頂いた御意見につきましては、ボックスに記載させていただいております。

4ページ、14行目から「⑩炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性」ということで2報の報告がございました。15行目からが1報目の報告でございますが、米国で実施されましたNHANESに参加した6歳以上の男女を対象とした横断研究でございます。年齢や性別等で調整いたしました多変量直線回帰分析では、尿中MCPD濃度と酸化ストレスマーカーであるGGTとの間に負の関連が認められております。

次に2報目でございますが、米国で実施されましたNHANESに参加した6歳以上の男女を対象とした横断研究でございます。年齢、性別等で調整いたしました多変量直線回帰分析では、尿中MCPD濃度と血中アルカリホスファターゼ、絶対好中球数との間に正の関連が認められております。さらに尿中MCPD濃度と血中ビリルビンとの間に負の関連が認められております。

最後に26行目からが「⑪乳がんとの関連性」でございます。27行目でございますが、メキシコで実施した18歳以上の女性を対象とした集団ベース症例対照研究でございます。年齢、初潮年齢等で調整いたしました多変量ロジスティック回帰分析では、乳がん患者の尿中MCPD濃度は乳がんではない女性よりも低かったという結果でございます。

5ページからの表III-15でございますが、疫学報告の詳細を1報ずつ記載をさせていただいております。この表につきましては、石原先生から表の中に有意水準を記載してほしいという御意見をいただきましたので、解析方法のところにつきまして、それぞれ有意水準何%という記載をさせていただいております。

34ページ、「(2) 疫学報告における尿中DNOP代謝物 (MNOP) 濃度からのDNOP摂取量試算」ということで、これまでのフタル酸エステルの評価書でも代謝物濃度から一日摂取量推定を試算できるものについては試算しておりましたので、今回につきましても同様に尿中代謝物濃度から試算できるものについて、試算をいたしました。

試算対象につきましては19行目からでございますが、体重はパラメーターの値が得られているのは成人のみでございますので、成人のみを対象とした報告、Hoppinら (2013)、これは26ページに記載した文献番号16番の報告でございますが、この報告を対象に尿中MCPD濃度を用いてDNOPの一日摂取量を試算しております。試算結果につきましては、25～28行目に記載のとおりでございます。

Hoppinら (2013) の報告でございますが、MNOPの検出率は1.1%でございますので、検出下限値を用いて試算し、DNOPの推定一日摂取量の中央値は0.93 μ g/kg体重/日未満という値を得られております。

35ページが「(3) ヒトにおける影響のまとめ」、疫学報告のまとめを記載してございます。2～5行目につきましては、今回得られましたエンドポイント、どのようなエンドポイ

ントがあったかを記載しております。

6行目からが、まとめの肝になるところでございます。複数の疫学報告において、尿中MCPH濃度と早産や糖尿病の有病率との間で統計学的に有意な関連が認められましたが、MCPHはDBPなどDNOP以外のフタル酸エステルの代謝物でもあること、糖尿病に関する報告は横断研究であること、早産、糖尿病の有病率の増加はDNOPばく露以外の要因の関与も否定できないことと考えられることなどから、現時点においてDNOPのばく露量と早産や糖尿病との関連性を明らかにすることはできなかった。

それ以外のエンドポイントにつきましては、12行目からでございますが、報告数が限られていること、MCPHはDBPなど、ほかのフタル酸エステルの代謝物でもあることから、20行目でございますが、現時点で疫学研究の結果を基に、DNOPばく露量と健康影響との関係について明らかにすることはできなかった。今後の疫学知見の蓄積が望まれるというまとめをさせていただきました。

このまとめの6～14行目につきましては、石原先生や吉永先生の御意見をいただいたものを踏まえて修正をさせていただいております。吉永先生につきましては本日御欠席ですので、コメントを紹介させていただきますと、もともとの事務局案である35ページの14～19行目の取り消し線が施されている部分について、「論旨がしっかりしていません」といただいた上で「5行目まで、さまざまなアウトカムとの関連を見たところまではOK。このあと、糖尿病と早産について、複数の調査で類似の結果が得られていることを指摘すべき。しかし、6行以降のさまざまな理由で、この2分野について、まだ疫学データを基に曝露との関連性ははっきりと判定することができない。というつながりにならないといけないのでは。この2分野以外では、まだまだデータが不足しているので何とも言えない」という御意見をいただいております。

以上が疫学に関する資料の説明でございます。

○能美座長 ありがとうございます。

ただいま資料4について、事務局のほうから説明があったわけですが、これらに関しまして、何か専門委員の先生方から御意見、御質問はございますでしょうか。いかがですか。どうぞ。

○中江専門委員 1ページの精液の件はコメントをしておりますので御議論いただきたいのですが、結論的にこのものがそれほど重要でないということについてはいいのですが、棄却する理由がこれではおかしいというのが私のコメントです。

○能美座長 済みません、その理由は。

○中江専門委員 理由は書いてあるとおりで、事務局からも先程説明していただい

すけれども、この評価書ではどこにも精液に行かないと書いていないのです。精液に余り行かないだろうというのはわかりますけれども、実際にこのPantたちは精液の中で見ているわけなので、それなのに精液にないとするのは意味がわからない。ただし、原文を読むと、略称でしか書いておらず、正式名称を書いていないので、原文にDOPと書いてあるものがここで議論しているDNOPのことなのかが明らかでない。それを理由として、これは信頼性がないと言ふのなら意味がわかりますけれども、代謝でどうのこうのだからおかしいというのは意味が通らない、というのが私のコメントです。

○能美座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 中江先生がおっしゃるところもある程度わかるのですが、要はこれはDNOPをばく露した体内において主要な成分はMNOP及びその代謝物であるということは中江先生も納得されていると思います。この人たちも、そのDNOPは恐らく微量の未変化体として検出しているのだと思うのです。手法でヘキサンとエーテルで抽出していますから、恐らく未変化体を測りやすいものをはかる。つまり、面倒くさいものは測りたくない。これで測っているのだと思います。

だから、それは測っているものは測っているものでいいと思うのですが、こういう微量な成分、この代謝系では恐らく1%以下だと思うのですが、そういう微量成分の未変化体と相関を求める、生体への作用を求める機序的な背景とか根拠というのが不明なのです。つまり、微量の未変化体に非常に強い作用があるという知見があれば、その未変化体と作用との相関を求めることに疫学的な意味があると思うのですが、ここにはそういうエビデンスは今までないので、そういうことから考えると、ここの手法で測られているものと疫学的な結果との判断を議論するということは何らか、実験のデザインそのものに多少疑問を呈するという事ではないかと思えます。

○能美座長 中江先生、そういうお考えでいかがですか。

○中江専門委員 山添先生がおっしゃっていることは、全くそのとおりだと思います。ただ、それも事務局が言っている理由とは違う。いずれにしても私は、Pantのこれを入れなさいと言っているんじゃないで、入れないなら入れないでいいけれども、入れない理由が違いますと言っているのです。

○石原専門委員 このヒトにおける影響のところ疫学研究という最初のところに生体試料中のDNOPの代謝物濃度をばく露のバイオマーカーとしているものに限定して、この疫学のところを論文をまとめたということになっていますので、この精液を測定したらDNOP濃度ということになっているので、代謝物をバイオマーカーとしたというところには当ては

まらないということで解釈はできないでしょうか。

○山添委員 石原先生のおっしゃるのは、実際の疫学的に意味のあるのは、ここの代謝物であろうという判断のもとにおっしゃっていただいているのだと思うのです。ただ、中江先生の疑問点は、では、未変化体を測ったのはどうして意味がないのだということをもうちょっと明確にしると、そういうことをおっしゃっているので、つまり、そこで代謝物の話が事務局からも出てきたのだと思うのです。ここで先ほど申し上げましたように、微量成分の未変化体との相関を求める、いわゆる機序的な背景とか根拠というのがこの論文で不明だと。そういうことから実験デザインに問題があるということから採用しなかったということで、石原先生も基本的には考え方が同じだと思いますが、採用しないということで、そういうことで中江先生は御理解をいただいているのではないかと思います。

○能美座長 よろしいですか。これは評価書にその理由を書くというものではないわけですね。あくまでここでのということですね。その論文自体についてはレファレンスのほうには残すという形ですね。わかりました。調査会での議論として、この文献を外した理由としては、実験デザイン上の問題というのがあるのではないかとということで、それを外したとまとめたいと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 これはどうなのかと思うのですけれども、4ページの15～18行目ですが、間違いとまでは言わないのですけれども、今、原文もちらっと読んでいたのですが、γ-グルタミルトランスペプチダーゼの活性化だけでoxidative stressを語られると、ちょっと気にはなるのです。原文を読んでも、御本人もdiscussionでGGTのactivityでoxidative stressを語る理論的根拠は乏しいというような意図の文章を書いています。そもそもこれは負の相関と言われても若干疑問があります。これはこのまま載せていいのかわるかを議論していただきたいです。

○能美座長 この点はいかがでしょうか。疫学の先生あるいは代謝の先生から御議論をいただければ。

○山添委員 先生、これも表現の問題ではないかと思います。だから、これは酸化ストレスマーカー (GGT) と書いてあるからイコールでつながられると、ちょっとこれはやり過ぎだよということだろうと思うので、例えば、酸化ストレスマーカーの一つとして求めたGGTとの間に負の相関が認められたと言ったら、若干弱るかもわからないです。

○横井専門委員 酸化ストレスマーカーとしてGGTと言うと、もうそこだけで違和感があり

ます。ですから、酸化ストレスマーカーと規定しないで、尿中MCPD濃度とGGTとの間に負の相関が報告されているという程度のほうが。そうしませんと、ちょっと一般的な解釈と違うのではないかと思います。

私も今、同じ原文をずっと読んでいたのですけれども、もう一つ、GGTというのはγ-グルタミルトランスフェラーゼです。8ページの訳はトランスペプチダーゼとなっていますけれども、これは同じものですが、略称はGGTPです。ですから、GGTと訳す場合はトランスフェラーゼと訳されたほうが良いと思います。原文もトランスフェラーゼで訳しています。どちらも正しいと思うのですけれども、一般的なGGTはトランスフェラーゼのほうが一般的かなという気はします。

○山添委員 食品安全委員会で統一しているか、ですね。

○横井専門委員 食品安全委員会はどちらをとっているかというのがわかりませんが、

○能美座長 酸化ストレスマーカーというところは外したほうが良いのではないかと。

○横井専門委員 はい。その言葉はちょっと。GGTと相関というのは価値のあることだと思うのです。

○能美座長 事実としてですね。ほかの先生方はいかがでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 もう一つ言うと、この論文はGGTとCRPも言っているのですが、もし言うなら、CRPも何で外すのかというのが、それはそれで疑問です。この論文だけで言えば、普通にMCPDとGGT及びCRPが負の相関でしたというのは、それはそのとおりなので。

○横井専門委員 CRPが相関かどうか、table 3ですね。

○中江専門委員 ぎりぎりあるのです。

○横井専門委員 あるのですね。では、28ページも訂正して、GGTとCRPに負の相関が認められたとしたほうが良いですね。

○能美座長 GGTのほうですか。

○横井専門委員 GGTとCRPです。原本はtable 3になります。

○能美座長 事務局はどうですか。確認できますか。

○今井課長補佐 85番ですが、詳しくは資料4の28ページの17番の文献をまとめたもののエンドポイントのところでも、この論文によりますと、炎症マーカーとしてCRP、酸化ストレスマーカーとしてGGTを見ているということが書かれているのですが、今の御指摘はこの炎症マーカーという言葉をとってCRPだけにして、酸化ストレスマーカーという言葉をとってGGTだけにして、本文も酸化ストレスマーカーという言葉をとるということでのよろしいでしょうか。

○中江専門委員 28ページもそうだし、4ページもそうだけれども、ここの部分が筆者の言っているとおりをそのまま書けというのなら、28ページが正しいです。CRPが炎症マーカーだということはまあいいでしょうという話ですけれども、見る人が見れば、GGTだけで酸化ストレスを語られると、さっき横井先生がおっしゃったように、また私も言いましたけれども、非常に違和感が強いのです。そういうことはどこかに説明していただけたらありがたいです。4ページも28ページも筆者が言うとおりに書きますよというやり方なのなら、それはそれでいいので、28ページの書き方が正しいですけれども、そこをどうするかは考えていただければと思います。

○能美座長 何か事務局のほうでお考えはありますか。

○関野評価第一課長 整理をさせていただくと、原著を見ると確かに28ページの表のようなくくり方になっていまして、炎症マーカーのほうにCRPがかかるような言い方で、酸化ストレスマーカーのほうにGGTが1対1で対応するような書き方になってしまっていますので、この28ページは忠実にこのままにさせていただきます。

ただ、4ページのほうは一応、評価書の我々の言葉と言いましょか、文章になりますので、1対1の対応ができないということであるならば、先ほど御意見がありましたとおりに、CRPとGGTというものを4ページの17行目のところの尿中MCPD濃度という、その次に入れることにしまして、酸化ストレスマーカーをあえて言葉として補って、括弧書きでGGTとか、そういうことを書かずにCRPとGGTを並べて書くということであれば、正確になるのかなと思います。

○小野専門委員 今この論文を見ていたのですけれども、table 3というところを見ると、MCPDとGGTはp-value0.003で負の相関でいいと思うのですけれども、CRPのほうはMCPDとはp-value0.73ですから、ここは負の相関をしていないです。abstractを見ると、several phthalateと負の相関と書いてあるので、別にMCPDと、ということではないので。

○能美座長 4ページは単にGGTと、というふうにしておくわけですね。

○関野評価第一課長 失礼しました。ありがとうございます。

○能美座長 ほかには何かありますでしょうか。どうぞ。

○田中専門委員 2ページの「②受胎能との関連性」のところだけですけれども、理解していないのかもしれませんが、ここだけ受胎待ち時間の短縮との間に関連が認められたと書いてあるのですけれども、正なのか負なのかというのは書かなくてもいいのですか。

○能美座長 どうですか。これは正の相関ということなのですか。

○今井課長補佐 実際には、資料4の8ページですが、尿中MCPD濃度の増加に対するFORとありますが、FORは受胎能オッズ比で、それが1.20、95%CIが1.00～1.43、p値が0.05未満であり、受胎待ち時間の短縮との関連が認められたということなのですから、尿中MCPD濃度が高くなれば、受胎待ち時間が短くなるということの間に関連が認められたということですね。

○中江専門委員 2ページの5行目を尿中MCPD濃度の増加にしたら、先生の御懸念はなくなるのではないですか。

○小野専門委員 2ページは、正の相関がある。

○中江専門委員 片方は増加で片方は短縮だから、短縮と増加の間に正の相関があるわけだけども、すごくわかりにくいことになります。8ページのほうはきれいに増加と短縮が相関していますと書いてあるので、2ページのほうもそれに合わせればいいのではないですか、ということです。

○佐藤委員長 通常、受胎待ち時間が長くなるというのは好ましくないことだと思われているわけだから、もし短くなっているのだったら、短くなっているというのがきっちりわかるようにしておいたほうが良いと思います。

○能美座長 では、MCPD濃度が上がれば、受胎待ち時間が短くなるのだと、極端な言い方をすると、そういうことですね。2ページで「尿中MCPD濃度と受胎待ち時間の短縮との間に正の相関が認められた」というような言い方ですと、これは「正の」と書くのは誤解を招

きますか。

○中江専門委員 それではややこしいので、8ページの書き方にしたほうがいいです。

○能美座長 「増加に対する」というものですか。

○中江専門委員 増加と短縮に関連。

○能美座長 では、2ページのほうも「尿中MCP濃度の増加と」というような言い方をすることですか。増加と受胎待ち時間の短縮との間に関連が認められた、あるいは正の相関が認められた。

○田中専門委員 正とやると、わかりにくいのですね。

○能美座長 では、関連が認められた。

○田中専門委員 わかりました。内容的には、私が最初に言いたかったのは、ここだけが本当に正も負も書いていなくて、ほかは全部正の相関、負の相関と書いてあったものだから。事象で言うと、確かに普段、自分たちが毒性ということを見ると、これはいいほうを効能があるということになるので、表現として、そういうことであるならば、今、中江先生がおっしゃったように、要するに増加と短縮に関連があると書いていただければ、はっきりわかります。

○中江専門委員 そうしないと、これ、ほんとうは負の相関なのです。プラスとマイナスが相関しているわけだから負の相関でしょう。でも、そういうことを別に言いたくないので。

○能美座長 ほかにはいかがでしょうか。あとは後ろのほうで35ページ以降がまとめになっていますけれども、これは石原先生、35ページに修正がかかっていると思うのですが、これでよろしいですか。

○石原専門委員 気になったのは「複数の疫学報告において」というところが、どこまで尿中のMCP濃度と早産や糖尿病の有病率と関係するか、統計学的に有意な関連性が認められたと断定できるかどうかというのははっきりしなかったのですけれども、どちらにせよ、まだ十分な知見はありませんので、最終的な結論としては、ばく露量と健康影響の関係については明確にできなかったという結論でいいのではないかと判断しました。

○能美座長 ほかに関先生方からコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

次が資料5の「VI. 食品健康影響評価」ですけれども、その前に休憩をさせていただいて、この時計で3時25分から再開させていただきたいと思います。今日は食品健康影響評価のTDIの設定まで進めたいと思いますので、どうぞよろしくお願ひします。

では、5分ほど休憩させていただきます。

(休 憩)

○能美座長 それでは、審議を再開させていただきたいと思います。

それでは、事務局のほうから資料5の「VI. 食品健康影響評価」について説明をお願いいたします。

○内山係長 それでは、お手元に資料5の御準備をお願いします。「VI. 食品健康影響評価」、評価書の最後のパートでございます。

中身の紹介をさせていただきますと、2行目からでございますが、DNOPはフタル酸エステル的一种でありまして、フタル酸エステルはPVCを主成分とするプラスチック可塑剤として使用される化学物質でございます。DNOPは、日本において、食品、空気、水の多くの検体で検出されておりません。

前段を記載した上で、6行目からが「1. 体内動態」について記載をさせていただきました。内容につきましては、資料2の「(4) 体内動態のまとめ」をもとに記載しております。

紹介させていただきますと、経口投与されたDNOPは消化管においてDNOP又はその代謝物として速やかに吸収される。この部分につきましては、那須先生から御意見をいただいて修正しております。那須先生の御意見は、1ページの26行目の下でございますが、もともとの文章は「経口投与されたDNOPは消化管において速やかに吸収される」としたところ、「DNOPからの文章と矛盾します。なくてもいいのではないのでしょうか」といただいた上で、「DNOPが直接DNOPの形で吸収されるような印象を受けるからです。下でMNOPに分解されて吸収されることが書いてありますので、不要と考えました」と御意見をいただきました。

DNOPの未変化体が消化管で吸収されるというよりも、未変化体が代謝物として吸収されることがわかるように記載をすればよろしいのかと考え、御提案としましては7行目にありますとおり、「DNOP又はその代謝物として」という文章を追記させていただいております。同様の修正は、資料2の16ページの「(4) 体内動態のまとめ」のところにつきましても、同じ修正をしております。

9行目、組織分布につきましては、ラットに経口投与されたDNOPは肝臓、精巣、脂肪組織にわずかに分布しました。ほかの臓器への分布に関する知見はございませんでした。

11行目、DNOPはラットの小腸、肝臓においてMNOPに加水分解された後、 ω -1酸化又は ω

酸化により、それぞれこちらに記載されているような代謝物に代謝され、一部はフタル酸まで代謝されます。

15行目、ラットに経口投与されたDNOPは、全て代謝物として尿から排泄されますが、糞中など、ほかの排泄経路に関する知見はございませんでした。DNOPは代謝物は速やかな消失に続き、緩やかに消失する二相性を示して排泄され、蓄積性がないと考えられております。

下線部 b につきましては、石原先生からコメントをいただいております、このコメントは2ページの冒頭に記載をさせていただきました。

1ページの19行目、ヒトにおいて、DNOPの代謝経路に関する知見は見当たりませんが、DINPやDIDPなど他のフタル酸エステルの代謝においてラットとヒトと同様の代謝経路が推定されること、及びDNOPのラットにおける尿中主要代謝物MCPPがヒトにおいても検出されることから、DNOPについてもラットと同様の代謝経路をとるものと考えられる。排泄につきましては、尿中MCPP濃度の検出率はMNOPよりも高く、MCPPはグルクロン酸抱合体または遊離体として排泄された。この「排泄された」というところにつきましては、石原先生から傍線部 c の箇所について御意見をいただいております、その意見につきましては2ページに記載をさせていただきます。

2ページの3行目から「2. 毒性」に関する記載をしております。

4行目、得られた各種動物試験の結果から、DNOPの急性毒性は弱く、亜急性、慢性毒性/発がん性試験における主な標的臓器は肝臓でございました。「次世代の発生及び発達」のところにつきましては、曾根先生から御意見をいただきまして、「生殖・発生への主な影響として」と修正させていただいた上で、発生毒性試験において、第14肋骨の発生頻度の増加が認められております。繁殖能への影響は認められておりません。発がん性試験の結果から、ヒトにおける発がん性の懸念はないと判断をしております。下線部 d につきましては、松永先生から御意見を頂いております。

2ページの12行目、遺伝毒性の結果から、DNOP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ております。従って、TDIを設定することが可能であると判断いたしました。

14行目ですが、疫学研究は、DNOPの尿中主要代謝物であるMCPPをDNOPのばく露指標とした報告がございましたが、MCPPはDBPなどDNOP以外のフタル酸エステルの代謝物でもあることから、現時点で疫学研究の結果をもとに、DNOPのばく露量と健康影響との関係について明らかにすることはできませんでした。以上のことから、実験動物を用いた試験の結果に基づき、TDIを設定することが適切であると判断した、とさせていただきます。

遺伝毒性につきましては、能美先生から御意見をいただいております記載場所を修正をしております。能美先生の御意見を3ページの冒頭に紹介させていただきます。

最後に3ページの2行目から「3. TDIの設定」です。このTDIの設定につきましては、前回調査会におきまして、TDI設定に当たり重要な試験とその評価を既に得ておりますので、その評価に基づいて、こちらのほうに記載させていただきました。TDI設定に当たり重要な

試験とその評価につきましては、資料2の35ページ、36ページ、表Ⅲ-14に記載をしておりますので、このTDIの設定を検討する際、あわせて資料2の表Ⅲ-14を参照いただけたら幸いです。

3ページの3行目の記載に戻りまして、亜急性毒性試験、慢性毒性/発がん性試験及び生殖・発生毒性試験を評価した結果、最も低いNOAELが得られた試験はPoonら（1997）の試験でございまして、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験でございました。この試験は雄350.1 mg/kg 体重/日、雌402.9 mg/kg 体重/日の投与群において、肝臓の細胞質容積の増加を伴った静脈周辺性細胞質空胞化が認められたことから、この試験のNOAELは雄36.8 mg/kg 体重/日、雌40.8 mg/kg 体重/日でございました。

9行目、最も低いLOAELが得られた試験につきましては、Woodら（2014）が実施したマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験でございました。この試験では、最低用量であります113 mg/kg 体重/日投与群から肝細胞細胞質変化及び肝細胞肥大が認められたことから、この試験のLOAELを113 mg/kg 体重/日、NOAELは設定できませんでした。

こういう2つの試験から調査会としましては、より長期の試験であるマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験において、NOAELは得られておりませんが、最も低いLOAELが得られたことから、この試験に基づいてTDIを設定することといたしました。

19行目から、Woodらの試験における不確実係数についての考察でございます。113 mg/kg 体重/日投与群で認められた肝細胞肥大及び肝細胞細胞質変化につきましては、肝臓の重量変化を伴っていないこと、80～104週で認められました肝細胞肥大の発生頻度及び重篤度は投与量依存的に増加していないこと、肝細胞細胞質変化は60週以降対照群においても認められ、80～104週では有意差は示されていないことから、これらの変化は軽度な変化であると考え、LOAELからNOAELの外挿は3で除すことで十分であると判断した、とさせていただきます。この記載につきましては、小野先生から修文をいただいております。

26行目から、TDI設定に当たり重要な試験として、発生毒性試験（Saillenfaitら2011）の試験で、LOAELが250 mg/kg 体重/日、NOAELが設定できていない試験がございましたので、その試験について、こちらのほうでもあわせて考察を記載いたしました。

26行目から、また、LOAELからNOAELへの外挿について3で除し、TDIを0.37 mg/kg 体重/日とした場合、発生毒性試験（Saillenfaitら2011）においても最低用量250 mg/kg 体重/日から第14肋骨を持つ胎児数の増加が認められ、NOAELが得られておりませんが、第14肋骨はラットに自然発生で見られる所見であり、LOAEL 250 mg/kg 体重/日における発生頻度の増加は、腹数当たりでの解析では対照群と比較し有意差がないことも踏まえ、軽度な影響であると考え、この試験のLOAEL 250 mg/kg 体重/日からNOAELへの外挿についても3で除し、TDIを0.83 mg/kg 体重/日とした場合よりも低い値となる、という文章にさせていただきます。この文章につきましては、小野先生と田中先生から、それぞれ修文をいただいております。

また、この下線部cの発生毒性試験の考察につきましては、中江先生からは「必要です

か？」という御意見をいただいております。

田中先生からは、中江先生のコメントの下でございますが、「TDI設定根拠試験においてLOAELしか得られない試験が複数ある場合、最も低い値を示した試験からTDIを算出するのは通常なのでしょうか？LOAELからNOAELへの外挿には適当な不確実係数で除しますが、その係数次第で根拠試験として選択されなかった試験のTDIが低くなることも考えられます。今回では、発生毒性試験での不確実係数を1000（種差10、個体差10、LOAELからNOAELへの外挿10）にするとTDIは0.25 mg/kg体重/日より低くなります。LOAELからNOAELへの外挿は根拠試験すべてでしておいて、一番低い値を採用すべきではないでしょうか？」という御意見をいただいております。この点につきましては、後ほど御議論をいただけたら幸いです。

最終的な結論としては、事務局案は4ページの9行目でございますが、以上から、Woodらの試験（2014）で得られたNOAEL 113 mg/kg 体重/日を不確実係数300（種差10、個体差10、LOAELからNOAELへの外挿3）で除し、DNOPのTDIを0.37 mg/kg 体重/日と設定した、とさせていただきます。

5ページ、中江先生から「Woodらの報告のLOAELの根拠病変を『軽度な変化である』と評価し、それを理由にNOAEL推定のために3で除することを正当化していますが、評価書の毒性のまとめでは、そのような評価が記載されていません」というような御意見をいただいた上で、「そのことの是非をまず調査会で議論し、その結果に基づいてNOAEL推定について議論すべきだと考えます」という御意見を頂いております。

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。

食品健康影響評価というところで、このDNOPの審議の一番重要な箇所になるわけですが、順番に体内動態、毒性、TDIの設定という形で議論をしていければと思います。

まず、体内動態について、石原先生、何かコメントはございますか。

○石原専門委員 ありません。

○能美座長 山添先生、どうぞ。

○山添委員 日本語だけのことです。7行目で今は「DNOP又はその代謝物として速やかに吸収される」となっているのですが、余りはっきりしないところなので、「経口投与されたDNOPは消化管において加水分解を受け、主にMNOPとして吸収される」という形で、少しぼやかして書いておけばいいのではないかと思います。

15行目のところですが、「全てが」というのが読む人によって、どう理解すればいいのかというのは曖昧なところがあるので、そここのところは、「DNOPを経口投与後、尿中への未変

化体の排泄は認められず」というところが抜けているのだと思います。それで「全て代謝物として排泄された」という文章になっていれば、意味が通じるのかなと思います。

○能美座長 これは冒頭の7行目のところで、未変化体として吸収されることは基本的にないということなのですか。全て消化管のところで加水分解された形で体の中に入っていくのだと。

○山添委員 インドの人でも検出していますから、微量はあると思います。ですから、「主に」というふうに「加水分解を受け、主にMNOPとして吸収される」という形にしておけばいいのではないかと思います。

○能美座長 事務局、いかがですか。

○山添委員 なぜこうするかと言うと、代謝物と言ったときに何を代謝物として指すのか。後ろのところで酸化された代謝物の話が来てしまうので、これも生じるのか。出ていないことはないのですけれども、ごくわずかだと思うので、そこら辺のところをある程度どういものが、大筋がどういうパターンかを示しておけばいいのかなと思います。

○能美座長 あと、15行目については、「その未変化体は検出されず」という言葉を入れたらいいのではないかとということですね。

○山添委員 「未変化体の排泄は認められず、全て代謝物として排泄された」と、ニュアンスとしてはそのままなのですけれども、ちょっと補っておくほうが理解しやすいのかなと思います。

○能美座長 事務局、よろしいですか。

○関野評価第一課長 今の段階では、よろしいと思っております。念のため、直して問題がないか確認はしますが、大丈夫だと思います。

○能美座長 ほかの先生はよろしいですか。よろしければ、その次の毒性の部分ですけれども、松永先生、これは。

○松永専門委員 先ほどの資料2のところで、ラット特異的なものであるということになっておりましたので、事務局の案でいいと思います。

○能美座長 遺伝毒性につきましても事務局のほうで適切に修正していただきましたので、これで問題ないと思います。

よろしければ、TDIの設定というところで議論を進めていきたいと思うわけですが、一応、大きくは2つの試験がTDI設定に対して対象になっていまして、1つはNOAELが認められるもので、Poonの実験ですか。資料2の35ページに表がまとめられていますけれども、そのPoonの実験で得られた雄が36.8 mg/kg 体重/日、雌が40.8 mg/kg 体重/日、それがNOAELであるということですね。

もう一つは、NOAELはとれていないのですけれども、LOAELで、但し、こちらは2年間の慢性毒性/発がん性試験ということで、こちらはWood、35ページの表Ⅲ-14のところに出ています。このLOAELが113 mg/kg 体重/日であるということです。

ただ、このLOAELからTDIを設定する場合ですと、不確実係数というものをに入れていくわけですが、ここは議論のあるところだと思うのですが、このWoodらが見ているマウスの慢性毒性試験における肝臓に対する影響が軽度な変化であると考えて、3で除してはどうかと。ですので、個体差と種差がそれぞれ10、それにさらに3をかけて300で割ってはどうかというのが現在の事務局の案ということです。

もう一つ、これは発生毒性試験のほうで、資料2の36ページに1つ試験があるわけですが、こちらのほうもNOAELはとれてなくて、LOAELが250 mg/kg体重/日であるということで、これにつきましても、やはり外挿に際して3で除し、個体差で10、種差で10、300で割って値を出していくと、こちらのほうのTDIが0.83 mg/kg 体重/日であるということで、そのWoodの慢性毒性/発がん性試験の値よりも高くなるということで、事務局のほうとしては、このWoodらの慢性毒性/発がん性試験の結果をもとにしてTDIを設定してはどうでしょうかと提案しているところです。

これについて幾つか毒性の先生方からコメントをいただいていますけれども、いかがでしょうか。小野先生、修文を随分いただいているようですけれども、解説をしていただければと思います。

○小野専門委員 私は、基本的には事務局案でよろしいのではないかと思います。修文をしましたけれども、Woodの試験もSaillenfaitの試験の所見も、いずれも最低用量で影響が認められていますが、軽度の変化ですので、LOAELからNOAELの外挿に10までつけるのはつけ過ぎだなと思います。いずれも3で除すという形にした後に、Woodらの試験のほうが高い値になりますので、こちらをとるということではよろしいのではないかと思います。

○能美座長 中江先生、コメントもいただいていますけれども、軽度な変化ということも含めてコメントあるいは解説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 Woodに関してはコメントに書いたように、軽度であるかどうかという議

論に賛成するかどうかはともかく、資料2のほうにそれは書いていないのです。いきなりここで軽度ですという話が出てきますから、それは議論をした結果、軽度ですよということになりましたとどこかに残さないといけないので、ここで議論をしてほしいということです。もしそういうことになるのなら、資料2の毒性のまとめのところにもその文章が要るでしょうというのが私のコメントです。

付随するコメントとしては、後で田中先生からお聞きになっていただきたいのですが、田中先生がおっしゃっている生殖・発生のほうのLOAELを10で割ったら、こちらが低くなるというのはおっしゃるとおりです。さらにそれを言うと、生殖・発生のところとWoodはどちらもLOAELしかとれていない。

それに対して、13週だけけれども、こちらはNOAELがとれている。これを100で割ると大して変わらないのですよ。最後の3をかける前の数字としてはほとんど変わらないです。13週だから、もしこれをとるとしたら、もう一丁、何かかけないといけない。そうすると、そちらのほうが低くなる。要はLOAELだから3なり何なり、何かをかけますよというのと、13週だから100にもう一個、何かかけますよというのと、どちらがかけたほうが正しいでしょうという議論になりかねない。その3つで議論をしていただければと思います。

○能美座長 最初の点で、毒性のまとめのところこういう軽度な変化であるということを書いていないではないかという中江先生からのお話だったのですが、事務局のほうでこのまとめ方として、そこについてはどう考えているのか。毒性のところでは、まとめのほうではそういうことは書かないで、こちらの食品健康影響評価のほうで初めて出てきているわけですが、何かお考えがあれば。

○今井課長補佐 本日の御議論を踏まえて、資料2のほうにも追記したいと思います。

○能美座長 そういう話なのですけれども、まず、これを軽度な変化なのだと言ってよいものなのでしょうか。毒性の先生方、その点はいかがですか。どうぞ。

○中江専門委員 私ばかり話してあれなのですが、何でこれを気にしたかという、もちろん書いていないからなのですけれども、ここで3を使うために、さっき資料2にも入れるとおっしゃったのですが、ここまではずっとLOAELととっていたのだけれども、最後の係数を3にするために、ここで初めて軽度という言葉を出したという、恣意的判断じゃないかととられかねませんよというのがもともとの私のコメントの原因でした。

資料2にも書きますよと言われれば、そうですかという話になるのだけれども、そこはもう一度、ほかの毒性の先生にも議論をしていただいて、皆さんがそれでいいということになれば、さっきの3つのうちでどれをとるかとは別の話として、この段階ではそれはそれで、と思います。

○能美座長 小野先生は、これは軽度な変化という考えでよろしいですか。

○小野専門委員 先ほど述べたように、私はそれでよろしいかと思っています。中江先生の言った、NOAELがとれている13週の試験を採用して、そのNOAELに追加の係数をかけるという話もなくはないかなという気がします。ただ、この試験はLOAELとNOAELの公比が10倍もありますので、このNOAELに係数をかけるよりは、長期の試験がせつかくあるのですから、そちらを使ったほうがいいかなというのが私の考えです。

○能美座長 曾根先生、いかがですか。

○曾根専門委員 私は余りTDIの設定に経験がないのですけれども、細胞質変化は軽微かどうかというのは確かに疑問は残りますが、軽微ではないという根拠もないといえますか、資料2の25ページの病理所見を見ますと、確かに細胞壊死があるわけではなくて、小葉中心性のびまん性肥大とか肝細胞肥大なので、以前、吉田先生がおっしゃったように、酵素誘導を起因とする肝細胞肥大あるいは細胞質変化と考えられます。

それが軽度でいいかどうかという判断は、これだけの資料では判断しかねるところなのですけれども、その酵素誘導は重要性があるかどうかというのは、各研究者自身の考え方の違いがまだ十分なコンセンサスはとられていないので、その重要度について、パラジクロロベンゼンとかは以前、発がん性でこういう所見で過去には重要性が十分に考えられていなくても、結果的に後から重要な事態になった場合もあることを考えると、中間で5という線もあるかなと。今までの議論を考えていて、10は行き過ぎなところがあるので、3で軽微と言っていいかどうかということを考えると、中間をとって5でもいいのかなと思います。

○能美座長 どうぞ。

○吉田委員 top doseは1,000mg/kgを超しているという、毎日、急性毒性試験をしているような大量投与です。そういう投与を2年間投与してもこの程度しか出ない。もし本来ちゃんとしたというのはひどい言い方かもしれませんが、肝臓の毒性があるのであれば、例えば、もっと激しい変化が出ても、毎日蓄積するような変化の場合は出るのですけれども、そういうものは今回は見られませんし、一般的にこういうのは毒性から言って、軽度と言っても差し支えがないのではないかと、私は経験上で思います。

この物質の重要な点は、遺伝毒性につきましても、その生体にとって、というような御判断をいただいているところですし、それらをあわせ持って、2年間投与いたしましても、今回、酵素誘導は毒性ではございませんけれども、酵素誘導が見られるような状態においても2年間投与しても肝腫瘍までも至らないというようなことを思いますと、fociも見られ

ないのですね。ということをお考えですと、このエンドポイントの見られる変化としましては、そのほかの臓器への影響も強く出てきておりませんし、余り強い変化では、強い毒性が見られているというように判断するのは難しいのではないかと思います。

○能美座長 田中先生、資料5の4ページに先生が書かれているコメントも含めて、解説といたしますか、お話をさせていただければと思います。

○田中専門委員 単純に本当にコメントに書いたとおりで、私も今までこの器具・容器包装のものでやっていて、LOAELが複数あって、それで決めていかなければいけないというのは余り経験がなかったものですから、大抵はNOAELでけりがついていたと思ったので、書いたように複数あった場合にはある程度、方法論としてですけれども、前回言ったように、資料2の評価書のほうで、もうそこら辺の例えば、不確実係数はこれとしたら、こちらのほうが低いからとかいうのも書いてしまってもいいのかなという気がします。

○能美座長 不確実係数云々という、最後のところで持ってくるというのが今までの書き方かなと思います。ただ、先生のおっしゃっているのは、これはLOAELだけで出ているのが2つあるわけですね。Woodらの論文とSaillenfaitらの論文があって、両方とも同じ不確実係数を使ったほうがいいのではないかと、そういう御意見になりますか。

○田中専門委員 一つ一つ、さっきの慢性毒性ですと肝臓の変化の程度を考えて、係数は3と一応こちらではなっていますけれども、実際には1~10まで考えられるのですね。その場合にLOAELで桁が違えばあれですけれども、発生毒性試験のほうも同じ3桁で250 mg/kg 体重/日ですので、その係数次第によっては本当にここに書いてあるように低くなるものですから、そのこのところは先にどれくらいの係数をかけるぐらいのものも、ある程度これをこの結論のところでは、このLOAELを出した試験を採用するということから始めてもいいのかなとは思っています。

○能美座長 先生は、このSaillenfaitの実験のLOAELからNOAELへ外挿するという場合に、事務局のほうとしては、これについても3で300で、と考えているわけですが、それについてはどのようにお考えですか。

○田中専門委員 これについては事務局案でもともといいと思っていましたし、評価書のほうで実際の発生毒性試験の結果のところにも、たしか海外では3という係数が出ていたと思います。評価書の29ページの25行目に「また、ヒトのリスク評価においては、発生毒性のNOAELについてLOAELを不確実係数3で除して、83 mg/kg体重/日としている」と書いてありますので、それに関してはそれくらいだろうとは判断しています。

○能美座長 そうしますと、今、田中先生のほうから、こちらの発生毒性試験については不確実係数3、300で除したような値でよろしいのではないかとということで、Woodで慢性毒性/発がん性試験の場合、こちらも3でいいか。これについてはどうですか。中江先生、軽度なのか重度なのか。

○中江専門委員 個人的にこのWoodのものは軽度だと私も思います。3なのか4なのか5なのかというのは、その辺はあれですけども、別に3でも構わないと思います。私の議論はそこではないので、ちゃんと前にも書いてね、という話です。実は今の発生毒性も同じことで、資料2のほうにはそれが軽いとは書いていませんので、それも書いておいていただかないと困ります。

もう一つ、田中先生がおっしゃっているのは、田中先生が御専門なので3でいいという御判断なら、それでいいのだけれども、その原因が外国がそうしたからというのだと困るのです。田中先生の御専門的な御見解として、これは軽いから3でいいですよということなら、なるほどとは思いますが。外国機関がそうしているからと言われても納得できないので、その辺をもう一度、御見解を伺いたいと思います。10であれば、というのが田中先生御自身の御意見なので、それはそれとして、そういう御意見を伺いたいのと、それも資料2の毒性のまとめのところに反映はしておいていただかないと困ります。

○能美座長 毒性のまとめのところに軽度か重度かという記載は必要だと思いますけれども、不確実係数云々というのと、それは一番後ろのほうに持っていくということですね。あと、亜急性毒性試験のほうはNOAELが出ているわけですけども、中江先生のほうから13週間で短いから、さらに単に100だけではなくて、もう少し値を入れたらどうかというようなお話で、小野先生のほうですと、用量の間隔も広いし、これを使って、それに不確実係数でさらに追加のものを入れるよりは、長期の毒性試験もあることだし、そちらを使ったほうがいいのではないかと御議論だったと思うのですが、この点はいかがですか。

○中江専門委員 それは1つの御見解だと思います。ただ、別に私はそうしたいと言っているわけじゃないですけども、極端な議論をすると、13週だから1,000で割りましょうということにしたら、ものすごく低い値になります。そうすることは、べたな言い方をすると、安全側に立ったと言えないこともなくて、一定の説得力がないこともないのだけれども、そういうことをしないでいいですね、ということも議論してくださいということです。

○小野専門委員 今の中江先生の話に関連して気がついたのですけれども、毒性のほうの50ページに環境省の評価があるのですが、環境省はPoonらの13週の試験を10で割って使用しています。だからどうだという話ではないのですけれども。

○能美座長 どうぞ。

○吉田委員 ただ、このように人が意図せずに口にするようなものに関しては、できれば長期のものを使うというのは基本だと思っています。以上です。

○小野専門委員 ちなみに追加ですけれども、環境省の評価がされた時期には、このWoodらの試験は結果が出ていませんので、環境省はこのWoodらの試験は評価に使っていないと、そういうことです。

○能美座長 このWoodらの長期の試験を使ってLOAELからNOAELへ外挿してはというところで、その値は非常に難しいところですが、曾根先生からは5を使ってはどうかという議論もあったわけですが、3にするか5にするかというのはなかなか難しいところかなとは思いますが、そこら辺はいかがですか。

○曾根専門委員 もう一度見ますと、酵素誘導と言っても発がん性が関係するようなCYP1A1は誘導が認められていないようですので、先生方もおっしゃるとおり、3でいいと思います。

○能美座長 ありがとうございます。今、御議論をいただいてきたわけですが、亜急性毒性試験、Poonらの実験については期間が短いので、NOAELは出ているけれども、これからTDIを出すより長期の試験を、Woodらの試験結果は2014年で新しいものですが、これに追加の不確実係数3を入れてTDIを出してはどうですかということですね。

あと、発生毒性試験のSaillenfaitについてもNOAELが出ていないわけですが、これについても不確実係数で追加のものとしては3を入れていく。そうやって考えていくと、Woodらのほうから不確実係数3と種差、個体差についてはそれぞれ10で、300で割ってTDIを出していくということがよろしいのではないかとということですね。このような形でよろしいでしょうか。どうぞ。

○中江専門委員 それで結構です。この議論が議事録に残ったので、私としてはそれで結構です。しつこいようですが、生殖・発生毒性とWoodの試験に関して、それが軽度でありますよということは毒性のまとめに書いていただきたい。また、ここで13週のものをとらない理由を書いてください。生殖・発生をとらずにWoodをとっている理由は説明してありますが、13週をとらない理由は説明していないので、それは説明してください。

○能美座長 事務局のほうで追加記載してもらいたいような形でよろしいですか。先ほど小野

先生からもお話がありましたし、吉田先生のほうからもこういうものについては、より長期のものの方がふさわしいのではないかというお話があったと思うのですけれども、それを追加で記載していただくというふうにしたいと思います。

ほかにどうぞ。

○小野専門委員 これは最後にTDIは幾つという結論なのですけれども、推定一日摂取量との比較みたいなものはしないのですか。ほかの評価書でもしていなかったでしたか。途中で摂取量とかをせっかく求めているのに、その辺の比較をしないのは何か。

○中江専門委員 実はそれをしていないから、私はさっきのところはコメントをしなかったのです。おっしゃることはよくわかります。普通はしますよね。でも、これはできないです。できないということを延々と書くよりは書かないほうがきれいです。無理やりされているなら、コメントしようと思っていましたけれども、それがなかったのでコメントをしていません。

○小野専門委員 了解です。

○能美座長 事務局のほうで通常そういう比較はしているわけですが、今回についてはしていないというのは、やはり推定値がなかなか算出できにくいという点で、それでよろしいですか。

○今井課長補佐 今回も含めまして、フタル酸エステルの評価におきましては、これまでは全部このようなスタイルでして、厳密には比較はしておりません。

○能美座長 そういうことで、まとめとしましては、4ページの9行目からあるような形でまとめさせていただければと思います。ただいまの議論を踏まえて、TDIの設定根拠をマウスを用いた慢性毒性/発がん性試験として、LOAEL113mg/kg体重/日を不確実係数の300（種差10、個体差10、LOAELからNOAELへの外挿3）で除して、TDIを0.37 mg/kg体重/日としたいと思います。

本日の審議で評価結果の大きな方向についてはまとまりましたので、あとの修正点、要約の部分については座長に一任をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○横井専門委員 専門外で知らないのですが、113を300で割ると0.37666ですけれども、普通こういうときは切り捨てをするのですか。

○能美座長 事務局のほうはいかがですか。

○横井専門委員 四捨五入をすると、0.38です。

○小野専門委員 安全側という考え方をすると、切り捨てです。

○能美座長 どうぞ。

○山添委員 一言だけ済みません。資料5の10行目のところに臓器分布の説明の文章があるのですけれども、「僅かに」という言葉ですが、「僅かに分布した」というのは日本語で余り使わないので、とってしましましょう。

○能美座長 何ページですか。

○山添委員 資料5の「VI. 食品健康影響評価」の1ページの10行目。

○能美座長 事務局、いいですか。

○関野評価第一課長 この場で各先生に御確認をいただいて、それでよろしければ、それで結構だと思います。

○能美座長 そうしたものを修正、先ほどこういう点を直してという専門委員の先生方からコメントがありましたので、その点も含めて、事務局のほうと詰めてまいりたいと思います。その評価書案の細かい修正点につきましては、取りまとめの途中で各先生方にメール等で相談をすることもあろうと思いますが、その節はどうぞよろしくお願いいたします。

本日の審議を踏まえ、評価書案、特に食品健康影響評価の部分に盛り込むべきとお考えの事項については、早めに事務局まで御連絡をいただきますようお願いいたします。

本評価書案につきましては、器具・容器包装専門調査会の審議結果として、食品安全委員会に報告したいと思います。

本日で厚生労働省から評価要請がありました6つのフタル酸エステルの6つ目の化合物について評価のめどが立ちました。これも熱心な御議論のお陰と感謝しております。どうもありがとうございました。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をお願いいたします。

○今井課長補佐 評価書案は取りまとめていただきましたものを本専門調査会の審議結果として食品安全委員会に報告させていただき、食品安全委員会で了解されましたら、ホー

ムページ等を通じてパブリックコメントの募集を行う予定です。パブリックコメントでいただいた御意見等への対応につきましては、座長と相談させていただきたいと思っております。

○能美座長 議題の「(3) その他」について、事務局から何かありますでしょうか。

○今井課長補佐 特にございません。

○能美座長 それでは、以上で第43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。