

# 食品安全委員会器具・容器包装専門調査会

## 生殖発生毒性等に関する

### ワーキンググループ第3回議事録

1. 日時 平成20年11月21日（金） 10:00～11:55

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) ビスフェノールA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)

広瀬座長代理、井口専門委員、遠山専門委員

長尾専門委員、那須専門委員、納屋専門委員

(専門参考人)

青山専門参考人、岸専門参考人、堤専門参考人

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官

関谷課長補佐、平原評価専門官

5. 配布資料

資料1-1 ビスフェノールAに関するFDAの小委員会報告書内容及び声明

資料1-2 FDAにおけるビスフェノールAの評価の流れ

資料2 ビスフェノールAの評価基準（案）

### 資料 3 食品健康影響評価に係る補足資料に関する厚生労働省からの回答

#### 6. 議事内容

○平原評価専門官 時間になりましたので、始めさせていただきます。

最初に事務局から連絡させていただきます。山添座長ですが、急遽御用事ができ、今日は出席できないということで、それで、座長の方から、広瀬専門委員に座長の代理をお願いするという御連絡を受けました。

そのようなことで、広瀬専門委員に座長代理として進行をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○広瀬座長代理 山添先生が、急遽来られないということで、御指名ということで、私は多分役不足であると思いますが、なるべくスムーズに会議を進めるために座長代理を務めさせていただきます。よろしく願いいたします。

それでは、ただいまより、第3回「生殖発生毒性等に関するワーキンググループ」を開催させていただきます。

本日は、ワーキンググループメンバー11名中9名に出席していただいております。

また、食品安全委員会からは、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、畑江委員、後で本間委員と見上委員が来られるかと思っておりますけれども、お忙しいところ出席いただきまして、どうもありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。今日の議事は、ビスフェノール A の食品健康影響評価についてというふうになっております。

まずは、事務局の方から配付資料の確認をお願いいたします。

○平原評価専門官 それでは、配付資料の確認を行います。資料を御覧ください。

まず、最初に議事次第、座席表、委員名簿です。

資料 1-1 「ビスフェノール A に関する FDA の小委員会報告書内容及び声明」。

その中に、参考 1 というのが入っております。これは FDA の小委員会の原文が入っております。最後に参考 2 と書いております。それも原文が付いております。

資料 1-2 「FDA におけるビスフェノール A の評価の流れ」。

資料 2 「ビスフェノール A の評価基準（案）」。こちらは両面になっております。

資料 3 「食品健康影響評価に係る補足資料に関する厚生労働省からの回答」ということになっております。

以上です。

○広瀬座長代理 どうもありがとうございました。それでは、議事の1番目のビスフェノール A の食品健康影響評価に入りたいと思います。

まずは、前回からの経緯と今日議論する概要について事務局から説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 前回のワーキンググループでは、ビスフェノール A に関する個々の論文を先生方に分担させていただきまして、その内容を整理していただくということになっておりました。

しかし、その後、座長とも相談して、この作業がかなり大きな作業になるということと、より効率的にまとめていくためには、重要な論文に特にウェートを置いて整理していただく方がいいのではないかと考えました。そのためには作業を行う前に、各論文を確認する際の科学的な評価基準の重要性や優先順位をしっかりと再度議論しておいて整理した方がいいのではないかとということで、先生方にはそのことを前回のワーキンググループが終わった後に御連絡させていただきました。前回お願いしていた作業に変えて、評価の重要度について先生方には示させていただきました。

今日は、その内容を中心に優先順位について、まず、議論をお願いしたいと考えております。

もう一つ、この前のワーキングが終わった後に、FDA においてビスフェノール A に関する新しい評価の動きがございました。それで、海外でのビスフェノール A に関する新しい見方、どのように考えているのかをこのワーキンググループでも確認しておきたいと考えております。

以上です。

○広瀬座長代理 どうもありがとうございました。まず、今日はビスフェノール A の評価基準ということですが、その前に、まず、最近発表されました FDA の評価内容に対する今後の評価を行っていくための評価基準の内容と、今後の評価基準を中心に議論をしていきたいと思います。

まず、FDA の新たな動きについて、資料に従って事務局から御説明をお願いしたいと思います。

○平原評価専門官 資料の1-1を御覧ください。FDA の方から、ビスフェノール A に関する小委員会報告書内容と声明が出ておりますので、簡単にその内容について紹介させていただきます。

題名としては、食品と接触する物質へのビスフェノール A 使用に関する安全性評価案の

科学的ピアレビューということで、小委員会からの報告内容でございます。

FDA の評価が、曝露量や感受性の観点から大人よりも子供の曝露に焦点を当てたのは妥当である。新生児に対する、曝露量の積算や大人と異なるリスクを考慮すれば、この FDA の評価結果が補強できる。

曝露評価では、乳児用調整乳のサンプル数が少なく、値のばらつきよりも平均値に重きを置いている。

評価に用いるデータを選別するための科学的に妥当な評価基準が明示されていない。特に評価に用いるべき多数の非 GLP 研究が除外されていることに同意できない。

一貫性がある信頼できる評価基準として、ヒト生殖リスク評価センター（CERHR）が適切と判断した研究を採用すべきである。

評価案が示された後に公表された、成人や動物についての研究も評価に加えることを考慮すべきである。

曝露と影響を推定する際の不確実性についての適切な説明が、評価文章に欠けている。

先ほどの CERHR が適切と判断した研究を含めて評価すれば、TDI などを設定する際の参照値としての NOAEL5mg/kg 体重/日を少なくとも一桁以上下げることができる。

利用できるすべての情報からは、FDA が定義した安全マージンは不適切である、ということが小委員会の方から意見として出されております。

この小委員会の公表に対しての FDA の声明としては、小委員会は科学委員会へ評価書案について幾つかの重要な疑問点を報告し、FDA は 10 月 31 日の科学委員会で報告される小委員会のレビューを期待している。

ビスフェノール A の低用量曝露影響をみた幾つかの試験における不確実性について追加の研究が重要であるということに同意する。

既にビスフェノール A の低用量影響についての研究を計画しており、これらの研究結果を慎重に評価する。

入手可能なすべての証拠に基づけば、食品の容器包装からのビスフェノール A 曝露による一般の人（乳幼児を含む）への差し迫った健康リスクはないということが、現時点における米国、カナダ、欧州、日本の規制機関の共通認識であることを消費者に認識してほしい。

カナダのビスフェノール A 使用制限は予防的措置である。赤ちゃんへの影響が必要な保護者は、哺乳瓶をガラス製のものに替えたり、液体ミルクをやめて粉ミルクにすることを主治医と相談したりすることができる。

という、FDAの小委員会の意見に対しての声明です。

その後ろには先ほど御紹介いたしましたように、参考として原文を付けております。

次に、資料1-2を御覧ください。フローを書いているものです。

小委員会や科学委員会など、簡単に、FDAにおけるビスフェノールAの評価の流れについて説明させていただきます。

タスクフォースが2008年4月14日に、ビスフェノールAに関する最新の研究や知見を庁内横断的にレビューするために設置されました。8月14日にタスクフォースからの評価書案公表ということで、案が提出されています。それはNTP、NTP-CERHR、ヘルスカナダの評価書において指摘された発達毒性に焦点を当てたものを中心にこういう評価書案が公表されました。

これに対して、科学委員会にビスフェノールAに関する小委員会の設置をFDAから要請し、科学委員会の下に小委員会というのをつくり、その委員会の中で、レビューをしたということです。その結果が、10月31日に科学委員会に報告されました。

そこに書いてありますように、小委員会、FDAの方に10月28日にその声明を出したということです。

今後、この小委員会、科学委員会からの報告を受けて、評価書はおそらく改定されるか、何らかの回答が出されていくと思います。

その後、ビスフェノールAの使用に関する今後の対応についても検討し、FDAの長官に報告するという流れで、FDAの方は評価が進んでいるというところです。今のところ、小委員会から方向が出されて、先ほどのような意見が出てきているということでございます。

以上です。

○広瀬座長代理 どうもありがとうございました。FDAの小委員会において、評価書案について幾つか重要なコメントがなされてきております。

このワーキンググループで、この後の評価基準について議論していく上で、おそらくここで挙げられたコメントというのは、後で議論する評価基準と重なったりするところが多いと思いますけれども、この評価基準のそれぞれの優先度を比べる前に当たって、FDAのコメントについて、何か特別に委員の方からコメント等がありましたらお願いしたいと思います。

○広瀬座長代理 遠山先生、どうぞ。

○遠山専門委員 FDAのコメントというか、声明に対してではなくて、元の文章なんですけど、だれがこの報告書を取りまとめたのかという委員会のメンバーが、もしわかったら教

えていただけるといいんですが。ざっと読んだ限りでは、すぐにわかるところにメンバーが記載されていないように見えるんです。普通はどのような委員会でも公にするような場合、例えばこの委員会もそうですが、だれが関わっているかということがわかるようになっていはずなんですが、これだけわからないものですから。特別急ぎではないんですが、もし、情報がありましたらお願いしたいと思います。

○広瀬座長代理 事務局の方は、今は、データは出ないですね。

○平原評価専門官 そうですね。また、詳細に調べて連絡をさせていただきます。

○広瀬座長代理 多分、このステートメントの上の方では、ドラフトとは全然独立したメンバーが小委員会でコメントしているということが出ております。そういう意味ではかなり内容的には、視点が違うところでコメントが出ていると思うんですけども、その辺のところ、ほかの委員の方で、何かございますか。

この FDA の中で 1 つ私が気になっているところでは、CERHR の基準、多分、これがこの後評価する基準と同じようなところだと思うんですけども、その辺のことについて、青山先生辺りで、この辺について、多分これはもう見ているのではないかと感じているんですが。

○青山専門参考人 申し訳ありません。数日前に事務局から添付文書で、小委員会の方の英文レポートはいただいて、斜め読みしただけです。CERHR の文章とかあるいは議論の内容は承知しておりませんので、残念ながら私も詳しいことは知りません。

○広瀬座長代理 でも、ここの小委員会で重要と言っている CERHR の基準というのは、おそらくこの後議論する評価基準とほとんど重なっていると思いますけれども、もし漏れとかがあるとはいけないと感じているので、その辺については、事務局の方で、後日整理していただいた方がいいと思うんですが、どうでしょうか。

○納屋専門委員 完璧なお答えにはなりませんけれども、CERHR というのは、米国のナショナルトキシコロジープログラムの中にある小委員会です。そのレポートそのものは、アメリカの Teratology Society という、日本で言いますと、先天異常学会というのがございます。その機関誌であります『Birth Defect Research』という雑誌に公表されております。

その論文を読みますと、主要な論文についてみんな 1 年以上ぐらいかけてレビューをしております。その中で、ここの CERHR としては、この論文に対してはどのようなふうに判断をいたしますというふうなものがあるものが個々の論文について、信頼できるとか、できないとか、そういうふうな批評を行っております。

こういったことのステップに対して、こういうふうな判断は適切だというふうに、FDAの小委員会も考えたのではないかと推察されます。

○広瀬座長代理 どうもありがとうございました。やはり今後の基準の上では重要な位置付けになるのではないかと感じますが、どうぞ。

○平原評価専門官 今のところですが、FDAが、今回こういうことを出してきたということで、このワーキンググループについても、今の基準の重みづけというのを、これから検討していきますので、おそらくここで書いている評価基準が明示されていないというところは、まさしく我々がこれからやっというところの作業をやっという作業をやっていけば、フォローできるのかなと思っております。

ただ、先ほど言われた CERHR の中身については、やはりよく参考にして、こちらで評価していく上においても参考にしていかないといけないものだと思いますので、また、今度、先生方にレビューしていただくときに、その辺りも相談させていただきながら、必要であれば、こちらの方でまとめていったりとか、作業をしていきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 ほとんど追加になります。先ほど納屋先生がおっしゃったことが事実であれば、FDAの最初のドラフトのレビュー自体もそうですが、前段に我々はこの原則でもって信頼性の重みづけをしたということが1つも書いていなくて、個々の論文ごとに、この論文はこの点について重みづけが足りないとか、あるいはGLPに準拠しないからあまり重きを置かないということを書いてあるだけで、通して頭からおしりまで読んでいって、自分がピックアップすると、どんなことを重視しているんだなというのが見えてくるというようなまとめ方なんです。

それに対して、今、我々がやろうとしていることは、詳細をガチガチに詰めるという意味ではないんですが、大原則を、まず、出して置いて、個々に当たっというやり方ですので、むしろこちらの方がスマートな考えではないかと、私は思っております。

○広瀬座長代理 どうも御意見ありがとうございました。それでは、やはり、今、言われた大原則というものを、これから詰めていくというふうにしていきたいと思っております。

その上で、FDAのコメントあるいは今いただいたコメントを参考にしていきまして、次に議論する評価基準の重要度の範囲についての議論に移っていききたいと思います。

移る前に、ほかに追加でコメント等ございませんでしょうか。

なければ、まず、この評価基準の議論について、議論を進めていく前に事務局の方から

資料の説明をお願いいたします。

○平原評価専門官 資料2を御覧ください。

これは、前回のワーキンググループで青山先生を中心に項立てをしていただき、その後、先生方にも御確認いただいて、追加して改正したものを項立てとしてつくりました。

その後、今、◎○△という欄ができておりますが、一番下の欄外に書いておりますが、◎が特に重要で全体として議論すべきもの、○が内容を無視できないもの、△がそれ以外のものというプライオリティーについて、先生方に事前に送らせていただいた御意見を反映したものがこの表でございます。

これにつきましては、今日、一つずつ丁寧に見ていただき、最終的に今回目標としているのは、それぞれの項目についてどのような重要度なのかというのを一番右端に、最終的につくりたいと思います。

内容については、黒く少し色が変わっているところがございます。そこは先生方に項立てについて御意見をいただいたところで、例えば研究内容のところでは長尾委員の方から研究計画内容の科学的正当性を入れたらどうかという御意見をいただいております。

今回、欠席されております渋谷先生からの御意見もここに反映しております。例えば実験の種類のところでは、「ここの検討はかなり大変であり、どこまでを想定しているのか不透明。陽性及び陰性対照をしっかりと設定しているかどうかが大事」、下から4つ目の実験方法の(2)で、「特段の理由のないまま」を入れた方がいいということ。

もう一つは、裏のページの、実験動物の制御の遺伝学的統御のところでは、「限定的な目的の場合は問題ない」というコメントをいただいております。

これにつきましては、また、個々で議論していただくときに御参考にしていただければと思っております。よろしくをお願いいたします。

○広瀬座長代理 それでは、この評価基準の内容について、皆様からいただいた意見について、この検討会での重要度について順番に議論していきたいと思っております。

どうぞ。

○青山専門参考人 議論に際して提案があるんですが、1つ目に、ここに挙げたことは、ほとんどの項目がどんな生物実験でも基本的に大事なことというものが多い。

その中で、特に低用量影響を調べるのであれば、特に注意すべきことというような重点を置いて、私が項目を挙げた部分もあります。それを意識しながら、つまり一般的に生物学的実験もしくは毒性の実験で重要なことという項目と、それから、低用量影響を調べるのであれば、一般的な実験プラスαとしてこういうことを注意すべきというふうに、少し

分類した方がいいかもしれないという気がするんです。そうでないと、大事なことを言い出したら、実験できちんとやらなければいけないことは山のように出てしまうと思うんですが、いかがでしょうか。

○広瀬座長代理 その辺について、ほかの委員の方からどうでしょうか。

どうぞ。

○遠山専門委員 私も今の青山委員の御意見に賛成で、まさにそのようにしていただくのがいいと思います。

もう一つの点は、リスク評価をするという観点から、つまり TDI を出そうという観点から行っている研究と、むしろ低用量で影響があるかどうかというような、まさにメカニスティックな面から調べようという研究と、あるいは両方をねらって試みているのも中にはあると思うんですが、どちらかといえば、2つの種類があると思うので、そこも意識して検討しておかないとまずいのではないかと思います。

その場合に、先ほど青山先生がおっしゃった低用量を、今回の場合はビスフェノール A の低用量影響が主たる問題となると思いますので、そういう観点から、今の2つのことがどのように行われているという観点からの検討が必要かなと思います。

○広瀬座長代理 それでは、今の話からすると、おそらくここで挙げられたほとんどのことは実験上必要なことで、どれも無視できるものではないと、そういう観点で、皆さんが○、△を付けたかどうかは、付けた時点と今からの時点とは多分違うと思いますので、その辺について、もし、これから一つひとつ順番に意見を聞きたいと思いますが、そういう意味で、例えば△のところの意味合い、◎の意味合いについて、大きく違うところの議論を中心にしていきたいと考えますが、いかがでしょうか。

○平原評価専門官 事務局からですが、基本的に今回これをまとめていただいた最終目的は、評価書をつくっていくということです。先ほどリスク評価と言われましたが、食品健康影響評価をつくっていくところが最終的な目標と考えておりますので、今、遠山先生のおっしゃられたリスク評価を意識してというのは重要なポイントだと思います。

イメージとしては、一般的なものと低用量というところで、右端のところでは2つの列ができるということで、一般の場合だったら、低用量だったらどうというイメージの方がいいかなと思っております。

○広瀬座長代理 今の事務局の提案はよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 それでは、上の方から順番に検討していきたいと思います。

まず、大きい分類の研究体制の項で議論を進めていきたいと考えております。

まず、一番上のガイドラインの準拠について、その有無というものは重要度が高いといったところについて、皆様ほとんど○でございますが、遠山専門委員においては、これは△となっておりますが、この辺の意味合いは、いかがでしょうか。

○遠山専門委員 ですから、今の3つのクライテリアに関係しますが、一般的な、いわゆる通常のこれまで行われてきているような毒性物質、化学物質、その毒性試験をする上では、私は○を付けますが、低用量の問題になっているようなことを検討する上では、ガイドラインそのものが、そういうことを意図してつくったものではないので、したがって、そういう意味で△にしました。

○広瀬座長代理 今の意見には、一般毒性的には必要であるけれども、今回の低用量については、少しランクが低いのではということですが、それに対して御意見はございますか。

どうぞ。

○青山専門参考人 基本的に同じ発想です。ですから、私の場合は◎ではなくて、一般論として当たり前だから○を付けたんだけど、特に低用量影響のときに、ガイドラインに準拠していない試験だから、対象にできないというような発想はよくないと感じておりますので、非常に遠山先生と近いと思います。

ただし、ガイドラインに準拠した試験の中で、少しメカニスティックな追加がしてあって、きちんと議論できるものも出てき得ると思っております。つまり、ガイドラインに準拠してはいけないということでは決してないので○というのが、私の考えです。

○納屋専門委員 遠山先生がおっしゃるように、メカニズムを解明したいという目的であれば、必ずしもガイドラインどおりの実験というのはできない。おっしゃるとおりです。

リスク評価を念頭に置いた場合には、一般的に行われているような、ガイドラインがあるような実験であれば、第三者も容易に追試をすることもできるという観点からすれば、やはり普遍的なものを求めようとすると、ガイドラインで実験をやってくださっていると、ほかの人も確認をしやすいという意味から、そういった意味では大事かなということで、私はあえて◎を付けてしまいました。そういうことです。

○広瀬座長代理 そうしますと、今回の低用量については、どちらかというところ○、一般的な意味では◎という理解でよろしいでしょうか。

○納屋専門委員 はい。

○広瀬座長代理 次に移ってよろしいでしょうか。GLPも多分、趣旨は違うんですけれども、GLPは実験のプロトコールの信頼性であって、中身の信頼性ではないんですけれども、

同じように使われているときがよくあります。同じような理解でいいと思うんですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 どうもありがとうございます。次は、研究者の実施能力、多分次も同じようなことだと思っているんですけども、実験規模について、なかなかここについては、個人的には論文の方から情報を得るのは難しいと感じているんですけども、この辺の優先について、低用量関係から特にどういう点が重要であると思われるかについて、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

青山先生。

○青山専門参考人 項目を挙げた責任として、私はどうしても、特に国内のラボですと、ある程度技術はどのくらいというのは、学会活動等を通じて推測できるので挙げてしまったんですが、前回、遠山先生から御指摘いただいたとおりで、論文を見たときに、特に海外のラボあるいは大学等々の技量が著者名からわかるはずはないということは全くおっしゃるとおりだと思いましたので、私は、無理なものは無理に入れない方がいいかと思って△にいたしました。

○広瀬座長代理 今の意見だと、特に低用量に意識した話とは。

○青山専門参考人 一般論についても、やはりわからないというか、正直言いまして、例えば私の取ったデータが、SDがこれぐらいに落ちるはず、やたらとばらつきが大きいとかというのを見ると、こいつらは下手くそだなと思うときがあるんですけども、1、2の指標でそういう独断と偏見を持つのはよろしくないだろうと思いまして、フェアに見る。

そのときは、自動的に統計的な解析力は落ちているので、何だかよくわからない結果になっていけば、そういう結果しかもたらさないデータであるというような評価は十分できると私は思いました。

○広瀬座長代理 ありがとうございます。遠山専門委員。

○遠山専門委員 先ほど平原さんから評価書に書くときの基準だとおっしゃられたので、そういう観点から発言をしますが、評価書に書くときに、研究者、技術者の研究実施能力を評価して、それぞれの論文を評価したということを書くわけにはいかないと思うんです。ですから、この項目は削除した方がいいと思います。

○広瀬座長代理 ただいま、削除した方がという提案がありましたが、それについては何かございますか。

ないようですので、では、とりあえず、この項目は削除ということにさせていただきます。

と思います。

次の実験規模も同じように、話をもっていたのは、この文章の前半の方は、用量の大きさというような話です。後半の「また」からは、多分研究技術者と同じで、ここは削った方がいいと思うんですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 では、実験の規模について、皆様は◎ということですが、この件について、特に低用量で必要かどうかについて、低用量だから群数がたくさんいるという考え方もあるのかもしれませんが、その辺について特にありませんでしょうか。

○遠山専門委員 これは、前回のときにも申し上げたんですが、GLPの問題との関係も若干ありますが、その絡みでよく言われることがあるんですが、一群当たりの動物種が適切かというのは、多ければいいという意味ではなくて、実験の質に応じて適切な規模があるのです。やたらと数が多ければ、この前の議論にもありましたように、20匹1群を使ったときに、それが数群あったときに、同じ日の朝に解剖したのか、夕方になってしまったのか、あるいは翌日に分けて別の日に解剖したのかとか、そういったさまざまなことによって条件も変わってくるわけですから、やたらと数さえ多ければいいということにはならないのです。ですから、そこだけ十分配慮した上であればという意味で、私は◎を付けました。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 私も、そういう観点では、どちら向きにもあると思います。つまり、物すごく精密に取らなければいけないので、数を犠牲にして6ぐらいでやったけれども、データが極めて精密であるという場合は、非常に価値がありますし、反対に比較的短時間にとれる観察項目なので、確率論的な精度を上げるために、nを増やした項目もあってよいと思いますので、低用量でやろうと、一般量でやろうと、適切なサンプル数を持つという事は、どちらも重要なことだと感じております。

○広瀬座長代理 ありがとうございます。今の意見からしますと、両方ともこれは◎という感覚ですが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 ありがとうございます。続きまして、データの入手可能性についてですが、これはFDAはかなり高い優先順位を与えている項目であります。ガイドラインの準拠がそれほど重要でないということからすると、ここのデータは重要なようにも感じられますが、その辺については、どうでしょうか。

○青山専門参考人 私一人△なので、理由を述べます。一般の投稿論文で、群の平均値はきちんと出してやって、非常に信頼が高そうに見える論文があったとします。だけれども、国外の方々の実験結果であった場合、個別データをくださいませんかというのは、おそらくこの委員会では不可能になると思います。それで個別別データがあるということは、あって悪いことは何もないんですが、個別別データのあるものをより優先するというFDAのスタンスに対しては、私は必ずしも賛成しないというつもりで△にいたしました。

○広瀬座長代理 ただいまの意見について、何かコメント等はありませんでしょうか。

どうぞ。

○遠山専門委員 私も今の青山先生の意見に近いんですが、例えばこの間議論になっている厚生労働省の菅野の先生のグループの報告ですが、それについては、実際にお願いをして、基になるデータを入手できるということがあったので、そういう意味では、評価がしやすくなったわけです。ですから、可能性というよりも、結果として何かより深く知りたいことがあったときに、基のデータが入手できた場合には、比較的より信頼性をもって評価ができるという意味では、○になるんじゃないかと思います。

ですから、すべてに関して一般論として入手できる可能性が低いから、低い評価をするということにはならないだろうと思います。

○青山専門参考人 賛成いたします。

○広瀬座長代理 そうすると、ここはどちらかということ、それほど重要度がない。結果的には必要ではあるけれども、信頼性の選択という意味では、多分どちらも○ということですね。

では、次に研究内容についての項目に移りたいと思います。

まず、研究目的についてですが、これは先ほども少し議論になりましたけれども、評価を目的とした実験か、メカニズム解析かということについて、その評価基準として、目的そのものが評価の対象になるかどうかについて、御意見を聞きたいと思います。ここはいろいろと◎～△まで分かれていますけれども、私は△になっておりますが、基本的には出てきたエビデンスを評価するのであって目的については、それほど信頼性を問うことはないという判断でしたが、それについて何か御意見はないでしょうか。

○青山専門参考人 私がこの項目を挙げたのは、むしろどちらでなければならぬとか、どちらがいいということではなくて、我々が評価に際して、どういう目的でなされたものかというのを、コンシャスであれというつもりで書いたんです。

つまり、論文を書かれた方あるいは研究をされた方が、メカニズムのことをはっきりさ

せたくてやったことで、このデータがそのままリスクの大、中、小を表すとは思っていません、あるいはハザードがあるということを行っているわけではありませんという論文もありますし、現にそういうものの中に優れたものもあって、メカニズムを考える上では取り上げるべきだと思うんですが、我々が誤解して、それをそのままハザードであるというふうにとらないように、評価委員が意識しましょうというつもりで取り上げました。

○広瀬座長代理 ただいまの御意見についてよろしいでしょうか。そうすると、◎ではないけれども、とりあえずは○ということで、評価者の方が注意するということで、考えたいと思います。

　続きまして、長尾専門委員から提案がありました、研究計画内容の科学的正当性について項目が挙がっています。長尾専門委員の方から、この中身について説明をお願いします。

○長尾専門委員 この項目のところで挙げましたのは、今回の重要度を付けるときに、ふと思いついて、それで追加で付けてくださいと、2、3日前に事務局の方をお願いした項目なんですけど、これは実は厚生労働科研の報告書を少し読み返していたときに、幾つか引っかかる部分があったということで、また具体的なことは、次の作業に入るのかもしれませんが、それがここの研究内容のところの項目には当てはまらなかったんで、1つ項目として挙げたらいいかなとは思ってお願いしたんですが、正直なところ、例えばですけども、動物の選択とか、投与時期とか、主要な毒性指標とその観察時期の正当性とか妥当性、こういうものがこれから出てくる幾つかの項目の中に考え方によってはすべて入ってしまうということで、あえて、せっかく挙げていただきましたが、ここで皆さんの重要度をお聞きするという内容ではないということで、この後の項目を検討していただければ、それでいいかなと思っております。

○広瀬座長代理 　ということは、この後の項目の議論を一つひとつ詰めていただければということで、どうもありがとうございました。

　では、次の項目に移っていきたいと思います。

　実験の種類区分、vivoであるか vitro であるかということについての検討あるいはホメオスタシスを意図的に遮断した結果についての内容の重要度について議論していきたいと思っております。

　このところについて、御意見をお願いしたいと思っております。ここについて、指名で申し訳ありませんけれども、長尾専門委員の方は、ここは△というふうになっておりますが、この辺についてコメントがありましたらお願いしたいと思っております。

○長尾専門委員 これも、やはり今までの皆さんの考え方と一致するんですけども、目的とか研究内容がしっかりとしていれば、それがその評価をする際に、何の支障もないということであれば、そんなに議論をする必要もないかなと思っているんです。

少し話がずれますが、その後は、私はずっと△が続くんですが、決して重要度が△という意味ではなくて、これは評価の上では当然だろうということで、議論をわざわざする必要はないという意味で付けたものもあるんです。ですから、全体で議論すべきというふうに書いてあったから、今、言ったように、これは必ず重要ではないかというようなことに関しては議論の余地はないというようなものも含まれているわけで、ですからここで◎、○、△と記入したのは、皆さんのお考えとは一致しない部分もあるかもしれないですが、そういう意味で付けているわけですから、その辺を理解していただきたいと思います。

○広瀬座長代理 そういう意味で言いますと、長尾専門委員の下の4つは、少なくとも○という感覚で理解できると思うんですけども、そういう意味では、ここから後の解析等については、一般的な実験としては○ということになると思うんですけども、あとは、岸先生の方は、△になっているのはどういう理由でしょうか。

○岸専門参考人 私は、in vivo も in vitro もそれぞれ目的によっては非常に重要だと思っております、実験の目的によっては卵巣摘出ですとか、神経系でしたら、動物に対してかなりの脳外科的な手術、そういうこともある。仮説を検証するためにやることはありますので、そういうものであったからといって、結果について、どこまで一般化できるかということに関しては、当然考えなければいけないことなんですけど、これを評価基準というふうに入れる必要があるのかどうかと私は考えました。いろんな広範囲な仮説があるわけですから。

○広瀬座長代理 青山専門参考人。

○青山専門参考人 岸先生のおっしゃることは、私も基本的に賛成です。ただし、この場合、冒頭に事務局からの説明もあったように、リスクを評価するための議論をするわけですから、例えば、我々はだれも精巣削除されていないわけです。そうすると、そういう実験条件で非常に低い用量域で影響があったとしても、そうではない人に対するリスク、もしくはそうではない個体に対するハザードをその用量から導き出すことは極めて困難だと思うんです。これもまた、そういうことを意識して、メカニズムとしてはその実験によって、こういうターゲットオーガンなり、あるいは推定されるメカニズムなりがあるということはその論文でわかるとしても、そのデータで一番低い用量で反応したのはこの用量だから、それがリスク評価に利用できる用量になるかということ、それは違うのではないかと

私は思います。

○岸専門参考人 ある意味で、それは当然のこととして、それでこのペーパーを取り上げるか、取り上げないかということに関しての評価基準にそれを入れる必要ないということです。かなりたくさん条件がありますし、リスク評価のドーズを、例えばドーズ1件のデータをヒトのリスクの評価にどう考えるかというときには、その前に、これは動物であるということを入れなければいけないわけですから、例えばの話で、卵巣摘出というふうに書いてあるんでしょうけれども、今、申し上げたように、神経系のいろんなメカニズムも評価したりするときには、例えば海馬をどうするか、いろんなことをやり得るんです。ですから、それを最初から評価の条件に入れる必要は全くないと私は思います。

先生、リスク評価というのはまた別です。ヒトのリスクをどう評価するかということは、アニマルデータであるということは代謝も違えば、年齢も違えば、生存期間も違うわけですから、そのときに改めてやればいいことだと思います。

○広瀬座長代理 青山専門参考人。

○青山専門参考人 済みません、私は、論文を取り上げるなど言っているのではなくて、取り上げて、その論文の内容を評価するに当たってそのことを意識してくださいということをお願いしているんです。つまり、ここでこういうこと書いたから、例えば外科的に何か処置をした論文は、レビューしないということを行っているのではないんです。

○岸専門参考人 もし、そうだとしますと、この評価基準は、やはり目的に沿ってどの場合にどの評価基準を使うかということをもっと整理すべきだと思います。

○広瀬座長代理 そうしますと、ここの部分については、かなり評価の内容に踏み込んで一つひとつ考えなければいけないということを考えますと、勿論◎ということではあると思うんですが、基準というよりは、これは、それぞれの討議の中で考えていくことになるかと思います。そうすると、項目自体は、とりあえず◎ということに受け取っているんですが、皆様はどうでしょうか。特に取り上げるまでもなく、これは評価の内容そのものを示しているという気がしますので。

○平原評価専門官 今、岸先生から貴重な御意見をいただきまして、これを見ていくところで、どういうところを見ていくのかというところを、少し整理した方がいいと感じました。

これは評価基準と書いておりますので、リスク評価を行う基準ということで、今まで話してきましたが、どの論文を選んでいくのかという選定基準というのがまた別にあると思います。ですから、それを選定した上で、リスク評価を見ていくという2つに分けて考え

ていくことが必要なのかなと思います。

○広瀬座長代理 青山専門参考人。

○青山専門参考人 我々が読むべき論文というのは、前回の会議のときに、それぞれの評価書で共通して重視されているものを見ていきましょうということで、原則ができたのではないかと私は感じているんです。まだ、私は中身を全然見ておりませんが、その中でどういう論文があるかを見ていくときに、メカニズムの解析の論文であったり、あるいはガイドラインに沿っての論文であったり、いろいろなものがあるわけですね。勿論、もしかするとインタクトの動物を使った実験もあれば、そうではないものもあるわけですから、それを評価するときに、ここについても意識してみてくださいというつもりで項目が挙がっていると御理解いただければ、レビューするときに注目しましょうという意味で、少なくとも○を付けていただいてもよろしいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○広瀬座長代理 岸専門参考人の方からは、どうですか。この項目自体の取扱い方にも関わるかもしれませんので。

○岸専門参考人 もし、そうだとすると、これは動物実験をリスク評価に用いる場合の評価基準ということになるのでしょうか。私は、内閣府のこの委員会は初めてなものですから、進め方も十分存じ上げていませんので、あまり的を外れては申し訳ないと思ってお聞きしております。

最終的にはヒトのリスクの評価だと思うんです。曝露の濃度に照らして、現実に日本で、その場合のことを、今、整理しようとしているのか、それに対して重要性が高い動物実験ということなんでしょうか。この進め方がわからないのでお伺いしたいんですが。

○広瀬座長代理 おそらく、勿論ヒトへの影響のリスクのはずです。ただ、この後、実際に作業していただく論文の多く、ほとんどすべては動物実験のデータのレビューという作業になるということで、ここで挙げている項目はほとんどそう意識してできていると認識しております。

疫学等のデータはほとんどないですけれども、もしあった場合は、多分、また別の基準がもっと重要視されてくると考えております。

○平原評価専門官 今、広瀬先生がおっしゃられたとおり、基本的に、ヒトに対する健康影響を見るための動物実験ということでは、ここで挙げている項目はほとんど意識する必要があります。最終的には健康影響評価を見るために、どのような動物実験が適しているのかというところで選択することになると思います。

○岸専門参考人 もし、そうだとしますと、先ほど長尾先生が一度提案して引っ込められ

た動物の種類とか何かも基本的に当然入るべきだと思いますが。

○那須専門委員 私も迷いながら、多分すべて必要だと思ったから◎が非常に多いんですけども、それはなぜかといいますと、特に低用量の場合には、観察されている影響というものが単なるエフェクトなのか。あるいはアドバースエフェクトなのかというところを見る必要があるかと思います。そのためにはやはりある程度のメカニズムがわかっていないと、それをアドバースエフェクトとして見るのかどうかということがわからないんじゃないかと思います。

ということで、私は、なかなか揺れ動きながら◎が多くなってしまったんですけども、それに対してドーズがどうであったかというところからヒトへの外挿が始まっていくんだと思います。ですからそのような観点でやると、多分、◎は多くなっていくと思うんですけども。

○広瀬座長代理 今回の観点からしますと、研究内容に書かれている項目のほとんどすべてのものは、◎という扱いということになるととらえられると思うんですが、勿論、評価、中身について、研究内容が一番重要ですので、これはすべて◎ということには変わりないということにはなると思います。

その中で、特に低用量を見る上で、聞き方として少し変えたいと思うんですけども、この研究内容で出てくる項目の中で、特に低用量外挿あるいはそういうことについてビスフェノールの影響について、特に重要だと思われる点がありましたら、それにマークを付けるというのはいかがでしょうか。

では、そういう観点から、研究目的から、次のページの環境制御まで全部、すべてが特に低用量影響で必要な項目というものを挙げる方向でいきたいと思いますが、それについて特にこれを重視した方がいいという意見を委員の方からいただければと考えています。いかがでしょうか。

青山専門参考人。

○青山専門参考人 何となく皆さん同じことを考えておられるような気がするんですが、通常の毒性試験であれば、飼料の栄養成分であるとか、飼料のコンタミというのは、一般的に問題になるようなことはないと思います。勿論、極めてひどい汚染のある飼料を使うとか、サーティファイドされていないような飼料を使うというのは、一般的な実験でもあまりうまいことではないですね。

低用量の試験であって、しかも多くの論文がビスフェノール A がエストロゲンとして働くことを仮説して、仕事をされているものが多いということを見ると、餌に含まれるエ

ストロゲン用の成分がどれぐらいあったか、あるいはビスフェノール A そのものの汚染はないか。あるいはエストロゲン様作用を持つ物質の汚染はないかというところが、厳密に統御された実験である必要があると私は考えるので、その辺のところは重要だと思うんですが、実は座長がときどき△が付いているところがあって、その辺は意見交換が必要かなと思うんですが。

○広瀬座長代理 今回の個別のことについて、勿論それは重要であると感じております。勿論そのデータがないと評価ができないという意味で必要であるかというふうに思います。ただすべての論文データからそれが出てくるかというところが少しあったので、勿論、あればという意味では必要と感じているという意味で、ここは、個人的には△にいたしました。

○青山専門参考人 ですから、ないものを読まないという意味では決してなくて、全部見ていくんだけど、どの程度厳密に投与されているかということは、証拠の重みづけとか、データの信頼度として大きなウェートを占めるのではないかと私は思っております。

○広瀬座長代理 勿論、評価の意味では重要度が高いという意味には同意いたします。そういう意味では、低用量影響については、重要な観点であるといったことで、その点については、餌あるいはその施設等から来るコンタミについての情報は重要度が高いというふうにしていきたいと思えます。

ほかに重要度を挙げるべき項目がありましたら、よろしく願いいたします。時に系統とか、そういうところが割と重要なことがあると思うんですが、その辺について御意見がありましたらお願いします。

○青山専門参考人 たまたま私は背景が動物遺伝学なので、少し皆さんよりは細かくいろいろ見ているところがあると思うんですが、一般的な毒性試験に用いられているアウトブレッドストックの、例えばSDでありますとか、Wistarでありますとか、Wistarハノーバの中には、さまざまな遺伝的多型が入っておりまして、一群当たり多くの動物を使って比較的高用量の、例えば3用量ぐらいを取って、用量反応関係に基づいて評価をするときには、用量反応関係がないとか一貫性がないという理由で、無視できる部分が多いので、私は、そういう動物であまり問題ないと思うんですが、用量反応関係もなく、あるところですばつと影響が出ているように見える、つまり有意差があるというときに、それを解析する上で、その動物の遺伝的背景がどんなものですよというのは、実は考えるべきところがあると思うんです。

例えば、一般的にチャールズリバーが販売しておられる SD ですか、Wistar ハノーバーガラスとかですと、アрил hidrocarbon レセプターに塗るタイプのミューテーションが入っています。一定の頻度で、ダイオキシンに反応しない動物が入っているんです。

そうすると、例えばメカニズムの上で、低用量影響考えるときに、エストロゲンレセプター  $\alpha$  と、アрил hidrocarbon レセプターとのヘテロダイマー形成に基づいて、ある特定のドーズであることが起こるかもしれないというような、仮にそういう仮説を考える実験であれば、アрил hidrocarbon レセプターのミューテーションが入っているような動物を使ってはいけないと私は思うんです。

そういう意味で、この動物を使った実験だからだめだと一概に言うのではなくて、それぞれの論文を見ていくときに、今、議論している仮説の中に動物が持っている遺伝的な多型に基づいて、偶然起こってしまうようなことがありはしませんかということに注意して見ましょうという意味で少し遺伝的投与というのを入れました。ですから、この系統だからいいとか、これだからだめだとか、そういうことは決して言っておりません。

○広瀬座長代理 今の項目は、私が個人的に  $\Delta$  にしていた項目なので、その意味で大切だということ、多分、私は系統を選択して評価するという意味でとらえたかもしれませんが、そういう意味では、 $\odot$  ということで、特に今回の低用量影響には重要なポイントであるということでは、私は同意させていただきます。

○小泉委員 済みません、途中で口を挟んで申し訳ないんですが、私は、岸先生が言われたことは、とても大事なように思ったんです。というのは、この評価基準が、すべてが一括して書いてあるために、みんながどちらが主なのかよくわかっていないように思うんです。

青山先生が言われているのは、動物実験全般において、ここは守るべきということが多いように思います。

したがって、評価する場合には、例えば第 1 番目としては、動物実験の基本的事項が守られているかどうか。

第 2 番目は、低用量でビスフェノール A の実験として重要な事項を判断するための基準。

第 3 番目に、リスク評価する際の論文の選択基準。というんでしょうか、少し整理して評価をし直した方がいいかなと、私は思ったんです。

○平原評価専門官 今、小泉先生がおっしゃられたことは大変重要なことで、事務局としても、先ほどの岸先生の御意見も踏まえ、今、言った 3 つに分けて考えていくのが重要かなと思います。

最終的には、A4の1、2枚ぐらいについて、例えばこの前にお話しした生殖と発生と発達毒性のそれぞれの分野について、リスク評価として見た場合にどうかということをもとめていただくということになります。そこまでの過程において、その試験が基本的なビスフェノールAの試験としてはどうなのかということと、もう一つは、信頼性も含めてですけども、それを含めて見たときにリスク評価としてどうなのかということの議論が必要になると思います。

○広瀬座長代理 青山専門参考人。

○青山専門参考人 小泉先生の御意見、誠におっしゃるとおりだと思いますので、私も実験がいかに正確かということに気をとられておりまして、一言で最後に外挿できるかというのを1項目しか取っておりませんでしたので、そういう観点ではなくてもう一度整理すれば、おそらく岸先生の御意見も十分くんでいけるとと思います。どうもありがとうございました。

○広瀬座長代理 そうすると、この後、そういう個人的な実験動物としては、これは全部すべて必要なことになると思います。そういう意味で低用量の影響で、あとはリスク外挿の影響という観点で、重要な点というふうに拾っていければと思います。

ただ、リスク外挿というところになると、またいろいろ理由になるかと考えますので、とりあえずここではビスフェノールAの低用量を評価するのに重要な点という意味で、項目を挙げていきたい。そういう意味で、先ほどまでは飼料の汚染と理学的な背景については、少しウェイトが低用量評価としては高いのかなということになっていると思いますが、そのほかに、重要視すべき点がありましたら、御提案いただきたいと思います。

納屋専門委員。

○納屋専門委員 今、飼料中の、いわゆる夾雑物、植物性のエストロゲン様物質については重要だというのが、皆さん、今、御承知のとおりだと思うんですが、青山先生にお伺いしたいんですが、生まれた子どもは金属製のケージで飼うのではなくて、底があるようなケージで飼いますが、そういうポリカーボネートのケージで飼うと、そこからもビスフェノールAが出てくるという議論があったりしますので、低用量実験で、そういう飼育機材を使うことの是非について何かお考えがあれば、あらかじめ教えていただけますと論文を読むのに助かりますので、教えていただけませんか。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 私のラボでは、すべてアルミニウム製の弁当箱型ケージを使っておりますので、幸いにして、ケージからの汚染は意識しないで実験ができますが、最近、実

験器具業者さんも、プラスチック製であってもビスフェノール A は露出しないとか、オートクレーブ 115 度ぐらいで、何回までは耐えますというようなプラスチックの水瓶などを出しておられますので、必ずしもプラスチック製品が全部だめかどうかということはわかりません。

ただし、使いふるした古いタイプのプラスチックのケージですと、私が分析したわけではありませんが、確かに出てくるという論文がございます。

○納屋専門委員 実には、少し論文を読んでいるんですが、ポリカーボネート製のケージで飼育したという論文もばらばら出てくるんです。そのときに、溶出してくるかどうかというところまで踏み込んだ報告は、その報告書の中ではまず出てこないです。ですから、そういう実験だった場合に我々はどういうふうに評価すればいいのかと考えなければいけないんだと思いつつ、今日に至っております。何かいいサジェスションがありましたら是非またよろしくお願ひしたいと思ひます。

○広瀬座長代理 おそらく、その情報があるという論文もあれば、ないデータもあるし、そこで評価のバイアスもかかるかもしれないということを考えると、データがあった場合は、それを例えば評価文書なりには明示する。その場合、最後の評価のときに、そのウェート付けるためには、あるいは重要度を判定するためには必要であろうと、なかったらなかったなりの不確実性がありますし、書いてあれば書いてあるなりの不確実性でデータの中身を判断しなければいけないということもありまして、それは抽出する項目としては必要かと感じます。ありがとうございます。

○平原評価専門官 先ほど小泉先生から提案がございました、例えば、基本的な全体を見た場合と、低用量の場合とリスク評価という、3つの欄に分けて考え、それぞれがどうなのかというところを確認をしていけば、全体のすべきところというのが見えてくるのかと思ひます。

○広瀬座長代理 多分、そういう意味では動物については、すべて◎とは理解しているんです。今は低用量影響について意見を募ってまして、それは今はケージと餌の汚染と動物の遺伝的背景については、低用量で◎、どうでしょう、その項目は、低用量外挿にウェートが高い項目であるという理解ですが、事務局、よろしいでしょうか。

○平原評価専門官 そうですね。ここの表の今おっしゃられているところは、裏のページのところの研究内容と制御というところに、順に具体的に出てくるかと思ひます。低用量を評価する場合はどうか、リスク評価の場合はどうか、ということを見ていただければと思ひます。

○北條評価課長 議論が複雑になるので、本日は低用量の評価を行うときに必要な項目だけをピックアップしていただければ私はいいと思います。そのほかの目的は基本的動物試験の評価で勘案しなければいけない項目であるということですので、低用量のところだけピックアップして整理していただくとシンプルになると思いますので。

○広瀬座長代理 そのように進めていきたいと思います。今は、委員の皆様にご研究内容以降について低用量で挙げるべき項目という意味で、私の今の理解では遺伝的制御の（１）と飼料の汚染の（２）、器具の汚染について、低用量影響で○を付けるということになっていますが。

○青山専門参考人 多分そういうことだと、たたき台をつくった私としては、基礎飼料のエストロゲン様作用物質、これはコンタミナント、ビスフェノール A そのもの、それから栄養成分中のエストロゲン様物質ということについて述べているのが、実験環境の制御後で、飼料の栄養価（２）という項目と、基礎飼料の汚染の（１）と（２）、もし、溶媒とか水も同じレベルでいくのであれば、その次の飲料水及び溶媒の汚染という部分、それから、飼育器具の汚染という部分、これだけが、環境から来るエストロゲン様物質の曝露を規定する文言になります。

○広瀬座長代理 今の青山専門参考人からの項目について、低用量影響で◎付ける項目になると理解しております。遺伝学的制御は、（１）は◎です。

○井口専門委員 言われていることは最もなんですけれども、遺伝的などころまで踏み込んで、例えば我々で評価できるのは青山さんぐらいしかいないわけです。それだったら、青山さんが実験動物から見て、これは遺伝的にこうだと言ってくださった方がいいと思うんです。そういう意味ではちょっと荷が重いかなという気がいたします。

○青山専門参考人 折衷案をよろしいでしょうか。均衡系の動物を扱ってあれば、少なくとも安心ですね。ただ、均衡系の動物を使っていない場合に、アウトブリードのストックで、その種には、おそらく重要と思われるどんな変異がありますというぐらい書き出しましょうか。それぐらいでしたらお手伝いできますが。

○遠山専門委員 要は、今、論文の信頼性の評価をするわけですね。この論文を読んで、それをビスフェノール A のリスク評価に数値として TDI を引っ張るときに使えるのかどうか。つまり、その論文を使えるのかどうかということと、リスク評価に耐え得るような実験系の論文なのかということなんです。

あるいは、例えばですが、用量設定が 1 ドーズとか、2 ドーズとか非常に少ないので、そのためにリスク評価の数値を導き出すことはできないけれども、メカニズムを研究する

上では妥当である。そうだとすれば、そういうものが出てきたときに、初めてその論文を、今、遺伝的統御に関していいますと、特定の系のために、そこで言っていることは言えないというような形であれば、使えると思うんですが、いちいち初めから一般的に言っても、それはしょうがないことだと思うんです。ですから、遺伝的制御の(1)についても念頭に置いて論文を検討するということでよろしければ、割とスムーズに行くと思うんですが、いかがでしょうか。

○青山専門参考人 賛成です。

○平原評価専門官 今回挙げている、この項目ですが、本来であれば、各々の論文の中身を見た上で、これをつくり上げていくというのがやりやすいかと思いますが、最初からしっかり決めてしまうというのはなかなか難しいところがございますので、今日のところは決めておいて、各論文を見ていただいて、また重要な視点についてフィードバックをしていただいて固めていくという作業になるかと思います。

○広瀬座長代理 今の話からすると、とりあえず一時的に全部ながめるときに必要な項目ということで理解していると思います。

勿論、取り上げるかどうかという視点で、勿論、この後評価すると思いますけれども、すべて念頭に置いてやる項目ではあります。

その中で、例えば、ケイジの汚染の情報があるかないかというところを、例えば評価のA4の中に入れる項目を選んでいたら私は理解しているんですが、今、それが大事だということを行っているんですけども、その情報をピアレビューの中から抜き出してA4の中に入れる項目としてシステムを入れてくださいとか、汚染の情報があるか、ないかを入れてくださいという意味であると、今、理解しているんですが、それでよろしいでしょうか。

○平原評価専門官 評価として、基本的にすべての論文の原著から全部見ていきますが、最初の評価の方針としまして、海外でレビューしている内容について、まず、確認をしていく。特に海外でレビューしている内容で用いている論文について、海外ではそう評価しているんだけど、我々としてはどういうふうに評価するのかということを中心に見ていくということを考えております。

○北條評価課長 広瀬先生のおっしゃったことで結構だと思います。

○広瀬座長代理 そういう意味で、勿論、内容についてすべて論文はレビューしているわけですけども、その中で系統の情報があったかないかというのを、とりあえず、低用量影響の評価をしていく上では重要なので、それは少なくとも最低限見てくださいと、勿論、それ以外重要なところは、すべて見ていただくわけですけども、ここの場でのピアレビ

ューのコンセンサスとして、飼料の汚染のデータがあったかないか、あるいはケイジのデータ汚染あるいはコンタミがあったかないか、系統について記載があったかないか、あったら、どういう系統だったかということ、これからピュアレビューの報告書の中に、少なくともその項目は、評価にかかわらず、とりあえず情報として入れていただく項目を、今、選択しているという理解だと思います。いかがでしょうか。

○遠山専門委員 委員の中で仕事をするとときに温度差があったりするといけないので確認のために伺います。先ほど平原さんが、最終的には、各項目ごとに、A4、1、2枚という話になってくるとおっしゃいました。細かい話は、個別の読んだ論文についていちいち書くことにはならないと思いますので、個別の論文を読む段階で、各委員が、今の遺伝的制御も含めて、そういったことを念頭に置きながら読んで、その論文をリスク評価の最終文章に入れ込むときに、入れるだけの価値がある論文かを評価するときの一つの基準として、今、議論してきたそれぞれの項目について、考慮するという理解でよろしいですか。

○広瀬座長代理 多分、最低限必要な項目という理解で。

○関谷課長補佐 留意事項という考えではないでしょうか。見ていただくときに留意事項としていろいろありますけれども、留意事項として重要なものを、今、選んでいただいて、◎にさせていただいているという理解でよろしいのではないかと思います。

○平原評価専門官 留意事項ということで、最終的には、A4で1枚か2枚ということですので、その中に全部書き入れることができないので、こういう観点で見ているということを書き込むための留意事項と考えます。

○広瀬座長代理 それでよろしいでしょうか。多分、このすべての項目について、全部レビューすると、1枚、2枚では済まないもので、勿論、重要なことは入れます。

ただ、その重要なことにプラスして、今言った汚染の項目、系統の項目については留意して記載をお願いしますというふうにするための、今は項目を選定しているという理解で、少なくともすべてのレビューの中で、この項目だけ入ってきている、留意する項目として、これから後の作業の共通の土台にするという項目選びという意味です。

その意味で、続けたいと思います。ほかに留意すべき項目として挙げた方がいいものがありましたら、挙げていただきたいんですが。

どうぞ。

○井口専門委員 そうすると、ここで留意するものを表にさせていただいて、各論文について、その表を埋めていけば比較的簡単ですね。いちいち文章でざっと書くのもいいんですが、何が足りないか、何が満足されているかというのを文章で書くよりも表を見た

らすぐわかるような気がするんですけども、どうでしょうか。それで、追加して書かなければいけないところはそこに追記をすればいい。

○青山専門参考人 基本的にそのようなものが準備できないかと思って実はお手伝いしていたんですが、ですから、くどいようですけども、こうあらねばならないということを私が決めているのではなくて、こういうことについては皆さんのお考えをお聞かせくださいということで、挙がっているということが大事だと私は思っております。ですから井口先生のおっしゃるとおりだと思います。

○広瀬座長代理 この後の作業は、評価の核心になると思われまますので、ここでやり方についてはもう少しちゃんと詰めていきたいと思いますが、今のやり方について、今、井口専門委員の方からそれぞれ項目を立ててそこに記入していくやり方の方がいいのではないかという案もありましたが、それについてはどうでしょうか。

多分、それを一言で書くのは、例えばA4、1枚、2枚について、それを全部書くというのは多分大変な作業になるのかなという理解で、これが始まったのではないかと思います。

○平原評価専門官 前回、青山先生から1つの論文についてかなり詳細に出していただいたものを紹介させていただきましたけれども、あれをすべての文献についてやっていくというのは、少し大変ではないかということで、留意点というか、見る点を絞って、最終的にはそういう留意点を見た上で1、2枚にまとめるのがいいかと思います。

ただ、先ほど井口先生がおっしゃられたように、各項目について、ポイントについて書き出すというのは、やり方として一つあるかと思いますが、先生方の方でどのようなやり方がまとめやすいという御意見をいただければと思います。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 例えば、前回、例で御示したのは、こういう項目について、なぜ注目しましょうと挙げたかという理由を一生懸命書いたものですから、ものすごく細かいものになりまして、例えば、仮にですけれども、満足、普通、不満足みたいな3分割で一言で書いていきましょうということであればうんと簡略化されますし、それではあまりに大ざっぱ過ぎるといっているのであれば、もう少しそれを5段階にするとか、あるいは不満足の場合はちゃんと理由を書けとか、そんなような程度でまずざっといけば、皆さんにそんなにべらぼうな負担はないと思うのですが。

例えば、多くの委員が共通して信頼性が高いというふうに出たものと、多くの委員が不満足という総合評価になったものは、それぞれ取り上げる、取り上げないという議論を先

にするのであれば、これはこういう理由で捨てるでもよろしいですねという合意を得る、たき台には非常に使いやすいと思うんです。

○広瀬座長代理 今、私の方からの提案としましては、多分レビューする場合は、実験条件とその結果がどのくらいの信頼性の結果であるということは、多分すべての論文で出すデータであると考えます。

例えば、研究内容で言えば、少なくとも実験の種類区分、実験条件の設定については、多分すべてレビューするはずだと思いますので、データの指標と、どの観察を指標にしたかで、どういう解析を行ったかについて、あとは、陽性対照の有無、ヒトへの外挿性など、この研究内容の、今言った項目については、すべて普通にレビューすれば書くはずの項目だと理解します。

それに加えて、先ほどから議論した汚染の項目は、普通のレビューでは書かないけれども、書いてくださいという項目として、今、挙げている、あと系統ですね。そういう認識でいきたいと考えていますが、それに加えて、更に皆様が付け加えなければいけない情報という項目がありましたら、挙げていただければと考えていますが、私の今の提案のやり方はいかがでしょう。

○那須専門委員 まだよくイメージが浮かんでこないんですけども、今ここでみんなで議論したことは、どの臓器の影響評価でも同じことですね。ですからこの委員会としては、こういう観点から評価をしたということで、これが全部そろっていなければ、評価に書いてはいけないということではないんですね。

○広瀬座長代理 そうではなくて、そのデータがあるか、ないかを含めて入れてください。なければいけないという項目ではなくて、なかったらなかったというレビューをするという意味の項目です。

○那須専門委員 わかりました。そうすると、この委員会の方針というのはどこにも出ないんですか。

○広瀬座長代理 それはどの項目を選んだかということです。ですから、この委員会の今までの方針からすると、研究体制のところも既に今回の会議の前半でやりましたけれども、例えば実験規模については、ある程度重要性が高い。普通の臓器のピュアレビューをするのにも加えて、そういった群数の関係と、どういったバックグラウンドの動物種を使ったかというデータがあるかないか。汚染の報告のデータがあるかないかは、評価の対象の土台として挙げたというのが、これから行うピュアレビューの特徴と理解しています。

○那須専門委員 そうすると、例えば、こういう流れで評価したというところに、1、2、

3、4と結果が出ていて、書いていただきますと、我々が書くときには、この論文は、例えば1は満たしていないけれどもとか、そういう書き方をすればよろしいのでしょうか。多分、それぞれ全部書いていたら1、2枚に収まるのかどうかというのが不安なんですけれども。

○広瀬座長代理 これすべてについて答えるわけではなくて、今、私が提案させていただいたのは、研究内容で言うと実験の種類とか条件とか、どの指標を使ったか。その結果と、陽性対照の有無、ヒトへの外挿性については、多分、どの研究の論文をレビューする場合にも、必ず入ってくる項目であろうと、それは皆様に書いていただく。

加えて、重要だと思うのは、それぞれの研究者の方で更に加えていただいているんですけども、共通に加えていただく項目として、汚染のデータがあったか、なかったか、あるいはどの系統を使ったかどうかというデータをアディショナルに入れていただく項目といった意味で提案させていただいているつもりです。

○小泉委員 今のところ、どういうふうにもとめたらいいか混乱しているようなので、少し手間暇を少なくするために、青山先生と事務局の方で、この項目を、先ほど言った3つにできるだけ分類して、そこに○×△を入れていただくということでいかがですか。個々の論文の最後には、リスク評価に対して、非常にこの論文はいいという論文を選んで頂き、その論文が、評価に値するかというようなところとか、実験系がちゃんとなされているとか、低用量がちゃんとなされているとかかそういうような論文を選ぶと、最終的にはそういう形になる。とりあえずこの項目は青山先生と相談して分類分けして、それで、当然重なるところもあると思うんです。低用量は評価にも必要だとか、そこを示していただいて、これでいいか皆さんにメールでも交換して、その分類に分けて、○×△を入れていただく。それでコメント欄を残しておいて、この論文はここがまずいとか、これは非常にいいとか、そういうことを入れていただく紙をつくられたらいかがですか。先生と相談してね。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 すごくいいアイデアだと思いますので、ちょっとしんどいんですが、頑張りますので、少しお時間いただいて、先生のおっしゃったことは多分100%理解できていると思いますので、この項目について、これは主として動物実験の精度を求めるものです、あるいは低用量影響評価について特異的に大事だと思って挙げているものです、あるいはリスク評価のときに使えるかどうかの基準として考えていただきたいものです、という3つの枠を入れます。それを事務局と相談してつくって、一応提案という形で各委員

にお送りさせていただいて、合意が得られなければ、その点について少し議論いただいて、それでフォーマットが大体決まります。そうしたら、使い方は今、先生がおっしゃってくださったとおりでよろしいかと思えます。

○広瀬座長代理 では、今の小泉委員の提案と、青山先生が書いていただける作業について、よろしいでしょうか。そのために青山先生には、どれを○にさせていただくかの優先順位づけのために、更に意見がありましたらお願いしたいと思えますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○青山専門参考人 ちょっと先走りかもしれませんが、そうすると、一応、今、例えば私はFDAで使われた論文を見ますというふうに、それぞれ分野が分かれて分担が決まっていますが、オーバーラップする論文というのはたくさんありますね。

そうすると、一とおりのフォーマットで、みんなが、ここはとにかく先生のコメントくださいという形でつくったものが集まるわけですから、意見の一致しないところについては全体の議論ができて、その上で、この委員会としては、この論文についてどういう評価を下したという結論が得られる。それをやっていって、全体としては信頼性の高い論文をこれぐらい我々は認めたので、それに基づいてこんな結論が出ましたという方向に進む、そう考えてよろしいですね。

○広瀬座長代理 今の流れで、皆様理解いただきましたでしょうか。

では、事務局の方と青山先生の方で作業をしていただいて、それをメールで回覧して、意見をまとめてすると、そうすると、次回にそれをある程度まとめる、メールでまとめる方向で。

○平原評価専門官 メールで、まず、まとめますので、先生に見ていただいて、それを踏まえて次回にまたその内容について御確認いただくということにしたいと思えます。

○広瀬座長代理 それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 では、そのように進めていきたいと思えます。そのほか、まとめる上でのことについて、追加の御意見等がありましたらお願いしたいと思えます。

○小泉委員 一言だけ、これだけではなくて追加したいものも、メールの中で言っていたらいいのではないかと思います。例えば、低用量のところ、餌以外にも、ここをちょっと追加した方がいいという項目があれば、それぞれ意見を出していただくのもいいかと思います。

○広瀬座長代理 では、その意見も加えていただければと思えます。

どうぞ。

○堤専門参考人 1つ追加になりますけれども、エストロゲン作用をいろいろなビスフェノール A を含めたようなものがどう修飾するかということだと思しますので、もともとの動物の性周期とか、エストロゲンのバックグランドも多少配慮して、それをまた性周期や何かに影響を与えるかという観点も1つ入れていただけたらと思いました。

○広瀬座長代理 では、その点も追加していただければと思います。

ほかにございませんでしょうか。

青山専門参考人。

○青山専門参考人 少し大きいことになるかもしれませんが、これで何とか一とおりの基準ができると、バリデーションをやれとは言いませんが、1回使ってみていただく必要があると思います。つまり、皆さんが共通のものを使って、共通の文書の評価をするというのが一番いいと思うんですが、そこで提案なんです、そもそもここにこういう議論をするきっかけとなったのは、菅野班のデータがあるわけですから、これができたら、まず菅野班のデータを皆さんと一緒に、この基準に基づいて評価してみて、その答えを最初に出すという進め方はいかがでしょうか。

○広瀬座長代理 それは、次に、少し事務局から説明いただこうと思っておりましたが、その状況と今の青山先生の提案について、作業の進め方の手始めとして、厚労省の評価の文章を使っていくということについていかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○猿田評価調整官 それでは、資料の3の説明を。

○広瀬座長代理 わかりました。事務局の方から、厚労科研費の報告内容について、状況の説明をお願いします。

○平原評価専門官 資料3ですけれども、これにつきましては、前回出させていただいたものと同じものです。今回9番目のところだけがまだ提出がされていなかったというところ。これにつきましても、現在も資料について厚労省の方で、今、確認中ということで、必要な資料がそろったら提出しますということで、大体1か月以内には提出できるのではないかという報告は受けております。

ですから、先ほど青山先生から提案がございましたものにつきまして、基本的にはこの資料全部がそろってから確認をしていくということにはなるかと思えます。それまでに、この項立てができたら、今まで作業を依頼していたところが、かなりの作業になりますので、まずはそちらに取りかかっていくということで、進めるのがいいかと思えます。

厚労科研費につきましても、基本的には決められた評価基準に従い、同じ基準で行って

いくということになるかと思しますので、資料が全部そろい次第、順に確認していくということでしょうかと思います。

○広瀬座長代理 どうぞ。

○青山専門参考人 おそらく9番の項目は、ホームページに掲載されている表の一部に誤植があるのではないかという指摘に対するお答えだと思うんです。最終報告書は、もう我々の手元に配付されておりますので、最終報告書が正しいと思っていけば、データはそろっていると考えて大丈夫ではないかと思えます。

○広瀬座長代理 最初はできるという話だと思います。細かい資料については、厚労省からの提出を待つ。勿論、最小の評価と、後で戻って外挿するために使えるかどうか、更に、別の議論をする必要があると理解します。

そう考えますと、次回までには資料の整備と、次回の会合でその統一を図る。そのときに、厚労省のデータがあったら、それに対しての準備をするといった流れになるかと思いますが、事務局の方は、いかがでしょうか。

○関谷課長補佐 そうすると、先に厚労省の方に適用してみるということでしょうか。私が思うには、これから基準を確定させて、それを実際に動かしてみないと、なかなか追加すべきものもあったりするかもしれないという状況なので、今回の厚労科研費のデータが、一番エッセンシャルというか、重要なところだとすれば、とりあえずやってみるときに、そこから入るというよりは、今、作業をしていただいているものに適用してみて、基準がどうかというところも御確認いただいて、ある程度その基準でいけるということになってから、厚労省の方に適用して見る方が、私はいいのかなと思ったんですが、その辺りはいかがでしょうか。

○広瀬座長代理 今、どちらから行っていくかということで、事務局と青山先生の提案で意見が分かれているようですが。

○遠山専門委員 私は、1回練習しましょうということであれば、それは賛成なんですが、そのためには、事務局の案に賛成で、もう既にある意味で、評価機関などが評価しているような既存の論文、その中で適当なものを一つ選んで行ってはいかがでしょうか。そのほうがいいのかなと思います。

○広瀬座長代理 青山先生、どうでしょう。

○青山専門参考人 それでしたら、練習は一つでやめたいと思います。つまり、我々は疲れ果ててしまっているのです。それで、ちっとも肝心の出てきたデータを評価させていただいて、何をやっているんだという不満が私の非常に強いんですが。

○猿田評価調整官 事務局としては、できる方向で用意はしますけれども、今、この場で菅野先生のものから始めるか、始めないか決める必要はないと思いますので、準備の状況とかをみて、やれるようならばやりますし、やれないようであれば、ほかにこういうものがあります、といったことを提案させていただきますので、そういう方向でよろしいでしょうか。

○青山専門参考人 はい。

○広瀬座長代理 わかりました。まず、どちらから始めるかは置いておいて、何かから練習ということを、なるべく少ない論文で始めて、論点をフィックスしたと、その後の作業を一斉に取りかかるといった手はずなるというふうに、今は理解いたしましたので、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 では、一応そのやり方で今後進めていきたいと考えております。

ほとんど時間になっていますので、ほかにコメントがありましたらお願いいたします。

○遠山専門委員 資料2なのですが、戻って申し訳ないんですが、小うるさいことを言って申し訳ないんですが、ビスフェノールAの評価基準案というタイトルになっているので、若干混乱も引き起こす面もあると思いますので、ビスフェノールAのリスク評価をする際の視点とか、そのぐらいにさせていただけるともう少し幅広い観点からできるかと思うんですが、いかがでしょうか。

○広瀬座長代理 今のは、多分今日の議論の混乱の基になったと思われる基準にするか、視点にするかというところに関わると思いますので、今の提案はよろしいかと思いますが。

(「はい」と声あり)

○広瀬座長代理 どうもありがとうございます。ほかに意見はありませんでしょうか。

なければ、事務局の方から、お願いします。

○平原評価専門官 特段ございません。今、言われた内容を、踏まえて先生方にご連絡させていただきますので、よろしくをお願いいたします。

次回の開催ですが、先生方の御予定を相談させていただきながら、連絡させていただきますので、よろしくをお願いします。

○広瀬座長代理 それでは、以上をもちまして器具・容器専門調査会第3回生殖毒性等に関するワーキンググループについて閉会したいと思います。

今日は、座長の不手際で、議論が少し混乱いたしましたので、お許しいただければと思います。 どうもありがとうございました。