

令和2年度第5回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会、令和2年度化学物質審議会第2回安全対策部会、第207回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会	
令和2年9月7日	資料2-1別紙

**第二回 NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換会
議事録**

日時：令和2年1月27日（月）13:00-16:00

場所：TKP 新橋カンファレンスセンター 15B

出席者（敬称略）

労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター	菅野 純
国立医薬品食品衛生研究所	広瀬 明彦
国立医薬品食品衛生研究所	豊田 武士
産業技術総合研究所	小野 恭子
大阪大学大学院工学研究科	東海 明宏
元日本農薬学会副会長	金子 秀雄
国立大学法人鹿児島大学名誉教授	小山 次朗
元大分大学 教授	吉岡 義正
国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 副センター長	山本 裕史

オブザーバー：厚生労働省、経済産業省、環境省

事務局：国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

議 題

1. 試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有
2. 水温がNPの魚類毒性に及ぼす影響について
3. 本試験の水温が試験結果に与えた影響について
4. NPの暴露による生物学的に有効といえる影響が検出されているかどうかについて
5. MEOGRTの結果を用いて定量的なリスク評価に使う化審法のPNECを算出することの妥当性について

配付資料

資料1 NPEの有害性評価に関する審議会委員による意見交換の場の設定について

資料2 MEOGRT試験におけるTG240からの逸脱とNOECへの影響について（改訂版）

（平成31年3月22日審議会資料 1-3-1別添1、審議会後修正）

資料2別紙1 試験機関の試験水供給システム模式図（改訂版）

資料2別紙2 供給水水温のチャート図（停電時を中心に）（改訂版）

資料3 NPEの変化物であるノニルフェノールの有害性評価に係る経緯と論点

（平成31年年3月22日審議会資料 資料1-3-2 審議会後修正）

資料3別紙1 OECD VMG-eco等での水温に関する議論経緯について【委員限り】

資料3別紙2 化審法における優先評価化学物質に関するリスク評価の技術ガイダンス

（Ⅲ. 生態影響に関する有害性評価）Ver. 1.0 抜粋

資料3別紙3 化学物質による生態影響の水温による変化

（平成31年3月22日審議会資料 資料1-3-2 別紙 意見交換会後回収）

資料4 経済産業省委員の論点に関する見解

（平成31年3月22日審議会当日配布資料）

資料5 Watanabe H. et. al., 2017. MEDAKA EXTENDED ONE-GENERATION REPRODUCTION TEST EVALUATING 4-NONYLPHENOL. Environ Toxicol Chem 36: 3254-3266.

資料6 NPEの有害性評価に関する審議会委員による意見交換会概要報告

（令和2年1月16日審議会資料 資料2-4-1）

資料7 意見交換会議事録

（令和2年1月16日審議会資料 資料2-4-1 別紙）

資料8 試験期間中のpHについて

資料9 MEOGRT試験結果に関する追加の解析

- 参考 1 参加者名簿
- 参考 2 生態影響に係るリスク評価（一次）評価Ⅱの進捗報告
（平成30 年3 月23 日審議会資料 資料 2－1）
- 参考 3 有害性情報詳細資料
（平成30 年3 月23 日審議会資料 資料 2－1 別紙）
- 参考 4 物理化学的性状等の詳細
（平成30 年3 月23 日審議会資料 資料 2 参考 2）
- 参考 5 OECD TG2400 ECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS
Medaka Extended One Generation Reproduction Test (MEOGRT)
（平成31 年3 月22 日審議会資料 参考資料 7）
- 参考 6 平成27 年内分泌試験法開発報告書（MEOGRT 抜粋）
（平成31 年3 月22 日審議会資料 参考資料 8）
- 参考 7 これまでの審議経過（議事録抜粋）
- 参考 8 Kashiwada S. et. al., 2008. STAGE-DEPENDENT DIFFERENCES IN EFFECTS OF
CARBARYL ON POPULATION GROWTH RATE IN JAPANESE MEDAKA
(ORYZIASLATIPES) Environ Toxicol Chem 27: 2397-2402.
- 参考 9 Kataoka C. et. al., 2019. Temperature-dependent toxicity of acetaminophen in
Japanese medaka larvae. Environmental Pollution 254: 113092.
- 参考 10 Koger. C. S et. al., 1999. Variations of Light and Temperature Regimes and Resulting
Effects on Reproductive Parameters in Medaka (Oryzias latipes). BIOLOGY OF
REPRODUCTION 61: 1287-1293.
- 参考 11 平成11 年度環境庁請負業務結果報告書
「内分泌攪乱化学物質による生態影響に関する試験法開発」抜粋
- 参考 12 平成12 年度環境庁請負業務結果報告書
「内分泌攪乱化学物質による生態影響に関する試験法開発」抜粋
- 参考 13 平成13 年度環境庁請負業務結果報告書
「内分泌攪乱化学物質による生態影響に関する試験法開発」抜粋
- 参考 14 平成30 年度環境省請負業務結果報告書
「平成29 年度及び平成30 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する第二段階生物
試験（4-t-オクチルフェノール）実施業務」

事務局（松崎） ただいまから第二回 NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換会を開催する。本日はお忙しい中、お集まりいただき感謝する。本日、山本委員が初めてご出席になることを紹介したい。また、所用により柏田委員がご欠席だが、代理として小野先生にご出席いただいている。

それでは、資料の確認をさせていただく。お手元の資料の議事次第の配布資料に資料一覧を載せている。資料 1、NPE の有害性評価に関する審議会委員による意見交換の場の設定について。資料 2 の改訂版、資料 2 別紙 1、資料 2 別紙 2 の改訂版をご用意している。いずれも宿題に対応したものである。資料 3、NPE の変化物であるノニルフェノールの有害性評価に係る経緯と論点。別紙 1～3 という形で、ひとまとまりの資料をご用意している。資料 4、経済産業省委員の論点に関する見解。資料 5、Watanabe らのメダカの論文。資料 6、審議会に提出した第 1 回意見交換会の概要報告。また、資料 7 はタブレットに議事録を付けており、紙ベースではをご用意していない。資料 8、試験期間中の pH についても宿題の対応である。資料 9、MEOGRT 試験結果に関する追加の解析も前回の宿題の対応でをご用意している。それから、参考で 1～14 までをタブレットの中の「第二回三省意見交換会」フォルダに PDF でをご用意している。その中で、参考 11～13 についてはノニルフェノールに関しての環境省請負の結果報告書、参考 14 の平成 30 年度環境省請負業務結果報告書については、4-*t*-オクチルフェノールの結果である。また、今日欠席の柏田委員からコメントをいただいているため、配布資料として 1 枚の紙を横に載せている。

続いて、報告者についてである。三省合同審議会で報告いただく委員を前回より広瀬委員にお願いしているが、引き続き広瀬委員にお願いしたいということでもよろしいだろうか。

それでは広瀬先生、よろしく願います。

広瀬進行役 前回の宿題の解決から先に進めていきたい。まず議題 1、試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有について議論を進める。資料 6 の 4 で、前回の共有では試験条件、施設、水温/pH 等の状況の事実を確認し、測定点がどの地点であったか、グラフと場所の関係を確認することが、まずしていただくことであった。また、pH の変動が水質変動によるものか、試験に伴うものかの確認、さらに 11 月 22 日の水温変動の理由が、空調以外の理由もあるか確認するということがあったかと思う。このうち宿題の件について、事務局から説明がある。

事務局（松崎） まずは資料 2 改訂版と資料 2 別紙 1、別紙 2 の改訂版をご覧いただきたい。測定点がどの場所であったか、グラフと場所の関係を確認するということがあったため、資料 2 の改訂版のグラフの部分に赤い枠で示したものを付けている。まずは一番後ろから 2 枚目の参考 1、MEOGRT 温度変化と F1 繁殖への影響のところ、「資料 2 別紙 1 C において測定」となっているところの「C」を付けている。それから、次の室内データのところを「B」という形で、場所を特定したいということで付けている。図の場所は別紙 1 改訂版に A、B、C という形で赤く四角く記載している。この場合、B と C についてはこの場所を示している。それから、別紙 2 にチャート図を付けていたが、このチャート図が訂刻された場所、測定されている場所という形で「A」という位置図を付けており、それも別紙 1 の A というところに当たる。いずれも場所とこれらの図の位置付けということで、A、B、C という形で改訂版をつくっている。以上が資料 2 の部分である。

また、pH の変動が、試験に使用した水道水の水質変動によるものか、試験に伴う変化なのか確認するというので、資料 8 に試験期間中の pH がこのように変動しているということを示した図を示している。

3 つ目の 11 月 22 日の水温変動の理由が空調以外の理由であるかを確認するということが、これについては確認できなかったため、確認できなかったという形でご報告させていただければと思う。宿

題については以上である。

- 広瀬進行役 事務局からの説明について、何かコメント等あればよろしく願います。
- 金子委員 pHについて、試験は2月10日に終わっているのに2つ余分なデータが付いているが、これはどういう意図で付けているのか。
- 広瀬進行役 それは水温も付いている。
- 金子委員 要するに気になっているのは、データの管理が本当にきちんとされているか。前は白石先生から、ほかの試験のデータが紛れ込んでいるか、入れているということだが、今回も訂正されずに持ってこられるというのは。
- 山本委員 それについて反論させていただく。私はいなかったが、報告書や当該者との話によると、これは研究目的で実施したものである。ご存じだと思うが、最後胚が孵化するところまでが MEOGRT の試験自身だが、これは研究目的で実施しており、MEOGRT の2世代目を延長して実施した。その後についても観察を継続していたため、記録を取っていたと私は伺っている。それを無駄に取っていたと考えるのか、研究目的として当該試験について延長していたということであるため、ずさんな管理ということとは違うと思った。
- 金子委員 細かいことはどうでもよいが、試験と関係ないデータを付けられるのは、私どもが要らない不安を抱く。
- 山本委員 GLP 試験ではないため、GLP の報告書と違い、今回の性格としては研究として実施しているものである。紛らわしいということであれば、その部分を考えなければよだけの話ではないか。
- 金子委員 前の話では霞ヶ浦から水を取っていると聞いているが、霞ヶ浦の pH と試験浴槽の中の pH は一致しているのかをお聞きしたい。
- 小山委員 今の議論に入る前に、今日の意見交換会の議事次第で、前回は私は申し上げたが、pH の変化については今回の議題の範囲に入っていない。これは三省合意の上で、こういう項目について議論を行うということで、私たちはここに出てきている。そして、われわれはそれに対して唱えている。そこに、この議題に入っていないことをいきなり持ち出し、前回は pH を持ち出していたが、私は「これは議題の範囲ではない」と申し上げた。今回もそれをまた持ち出している。これは議題範囲外であるため、私はこの議論は別のものだと思うが、いかがだろうか。
- 広瀬進行役 確かに項目ごとに言えば議題の範囲外ではあるが、私の意見としては、今ガイドラインやデータの管理のずさんさなどのレベルではなく、ここに出てきた試験前後の環境要因が試験の結果に及ぼした影響を推察するという意味では、邪魔なデータではないかと思い、議論に上げてよいと思っている。
- 菅野委員 pH が動いたというデータは生物学的に参考にするが、その原因までここで追究する理由はないと思う。金子委員がおっしゃるのは原因追究の話であるため、それに関しては逸脱だと思う。
- 広瀬進行役 今日の話のメインは後半の議題4と5であるため、1から3については前回の事務局に対する質問の回答、それに対して4と5に行くために適切なデータであったかどうかだけを審議していただきたい。データの GLP 関係の質のある、ないという話については、4と5で最終的にこの試験が評価に使えるかという観点の科学的なサイエンスだけでお願いできると思うが、いかがだろうか。
- 金子委員 反対である。pH がこれだけ変動する理由が何かにより、試験系全体の信頼性に関わることである。pH のデータを出してくださいというのは、私どもが環境省にお願いして出していたという経緯があり、それプラス毒性学的意義はどうかという質問も事前に行っているため、今のお答えは当たらないのではないと思う。
- なぜそれが答えにくいのが不思議で分からない。霞ヶ浦から取ってきた水とこの pH が一致すれば、

特に何も問題ない話である。取ってきた水と実験水の pH がそれだけ異なっているということは、ほかに何か問題があるため、試験の質にすごく関係することだと思う。したがって、議題とは関係のない内容だとはね付けるのではなく、広く疑問について答えていただきたいというのが私の願いである。

菅野委員

生物学的な判定をここで行おうとしているため、pHがこうであったというデータさえあれば、われわれはできるはずである。進行役もおっしゃったとおり、信頼性うんぬんの話は置いてある。もう少し申し上げますと、例えばラットのがん原性試験もガイドライン上はその土地の水道水を使うとなっている。そこで仮に pH がどうのこうのというときに、水道水の上流がどうだったかまで行くかという問題がつかまとう。むしろ pH の変動が、例えば誰かが貯水槽に塩酸を入れた、NaOH を入れたなど、そういうことがあったのであれば問題かもしれないが、そこまで変動しているとバイオロジカルには言っていない。信頼性うんぬんをここで話しますと、バイオロジカルにこのデータをどう解釈できるかということで開催している意義とずれてしまう。われわれはバイオロジストと呼ばれていると思っている。

もしそうであれば、例えば先生がお示しくくださったオクチルフェノールのメディエンスで行われたデータの結果などを見て、このノニルフェノールの実験が本当に全然使えないのかをまず話し、そこで駄目なら駄目である。そのときに pH の値がこの試験にどう影響を及ぼすのかというほうが大事であり、その論議を先にしないとバイオロジカルな会としては話にならないというのが私の意見である。

金子委員

pH の影響があると思う。有名な若林先生が書かれている『化学物質と生態毒性』の中にも pH は毒性に影響を与えるということと、2010 年前後に出た論文で、メダカのえらの遺伝子発現をアルカリ性にするといろいろな遺伝子が動く。それにより reproduction をスローダウンする可能性がある。しかし、これは一方だけであり、一方が書いてあるからどうこうというわけではなく、影響を与えることは分かっている。

もう一つは、なぜ pH にこだわるかという、この試験は受精 59 日目に筒の下に餌が詰まり、溶存酸素がすごく低下したという事故が起きている。この試験はオクチルフェノールに比べて、餌を OECD のガイドラインの 3 倍量与えている。それは前に指摘したが、魚が欲するからということだった。すごく餌の量が多いことと pH がこれだけ動くということと、先に言わせていただくと、この pH も私から見ると少し不自然なのは、霞ヶ浦はどうか知らないが、一般的には植物プランクトンが増えることにより、夏場はアルカリ性で冬場は酸性に向かうのが一般的である。それは土地により違うのかもしれないため、霞ヶ浦から取ってきた水の pH とこの pH がどこまで一致しているかを知りたい。そういうことを申し上げているだけだが、それは試験の質とは関係ないということか。

菅野委員

質と関係ないのではなく、チャンバーの中の pH のデータがあるため、それでわれわれは判断することだと思う。

広瀬進行役

pH が影響を与えるという意見をいただいた。議題 4 と 5 のところで、改めてそれについてディスカッションしたい。ここでは 1 の pH の変化があり、それがこういうデータであったと確認できたということで、この議題はとりあえず終了したいと思うが、ほかにあるか。

東海委員

水温のデータと室温のデータを見比べてこれまで議論してきたが、室温が停電時に 7 時間で 6°C ほど低下することにより、水温が 3.5°C ほど低減しているというデータが出ている。そうすると、その直後に室温が 4°C ほど上がっているときがある。この室温の増大が、同様に水温の増加に寄与しているとするならば、4.5°C は水温の若干の増加に寄与しているのではなかろうかと推測される。推測ばかりではいけないため、チャートのデータでこの期間、1 月 16 日以降の水温のデータを示していただけ

れば、私が今言ったようなことは問題にならないと思う。そういうデータもあれば、審議会にお出しすることにより、その議論が進んでいくのではなからうかと思う。

広瀬進行役 今の点について、事務局の対応はいかがだろうか。あとの報告にここも反映させていただきたいということか。事務的なことであれば、あとで対応させていただく。

事務局（松崎） チャートからそのようなデータを抜き出したいと思う。

広瀬進行役 そのほかに議題1について何かあるか。

金子委員 フローチャートの図でお聞きしたいことがある。Aの横に水質測定装置というものが書かれており、水温、D0、電気伝導度、pH、Cl₂と書かれているが、ここで測定しているという理解でよろしいか。そうすると、水温はAとCも測られているという理解でよろしいか。pHもそうか。

事務局（松崎） そうである。

金子委員 もう1つは、D0もAとCの両方で測っているという理解でよろしいか。停電になったときにどれが動いて、どれが動かなくなったのかを前に確認したが、もう忘れてしまったため、停電になると何が動いて何が動かないために、最終的には試験水槽には自然落下のような形で試験液が下りてオーバーフローする、要するに交換されるということだった。

事務局（松崎） 裏面に停電時がある。

金子委員 一番聞きたかったのは、エアレーションはどうされているのかが分からなかった。貯水槽のところでエアレーションが起こされているのか、エアレーションはまったくされていないのか、D0を確保するためにどうされたのか、要するに停電になるとD0はどう変化したのかを知りたい。その説明をいただけるか。

事務局（小田） まず、水質測定装置そのものについては、裏面を見ていただくと赤でバツ印が記されており、この計測は行われていないという状況になっている。下の試験室でも停電時に実測は行っていないため、そのデータもない。

それから曝気、通気について、表の図で貯水槽が左上にあるが、この一番下に通気があり、通常時は通気を行っている。あと通気を行っている箇所としては、試験室の3階から下りてきた希釈水をためておく希釈水貯水槽（240L）と呼ばれるものが一番下にある。ここも通気が行われている。これが裏面の停電時はすべてストップする。

金子委員 停電時には裏面の三角フラスコのような形のものからの滴下であり、何時間前か知らないが、エアレーションされたものが自然落下しているという理解でよろしいか。

事務局（小田） 三角フラスコではなく、その下の試験溶液貯留分配槽（30L）から自然滴下するとき、通気ではないが、ある程度溶存酸素が保たれる、空気と触れる機会があるという形になる。

金子委員 受精後59日目にDMIの遺伝子測定をするときに、特別取っていた魚のところには通気ができず、D0が著しく下がったと聞いている。すぐに測ると30%程度になったと前に回答いただいたと思うが、停電が起きたあとのD0はどの程度低下したのか測定されているのか。

山本委員 測定していないと思うが、先ほど事務局からお話したとおりで、おそらく上の試験溶液貯留分配槽に既に曝気された水が残っていた。残っていたものが自然落下で水槽に落ちる。もし流水式暴露装置をよくご存じであればお分かりだと思うが、滴下するときにある程度の高さがあるため、滴下した際にある程度の曝気が起こる。既に曝気された水が上に残ったもの、それに対してさらに水槽に落ちるとき、落下するときに当然のことながら曝気のような効果があるということで行っている。

そこについてはご指摘のように測っていないが、停電時にD0が極端に下がったということは、特に変わったということはない。どちらかという、下の希釈水貯水槽から上の分配槽に行かなくなって

いるということであり、止まった水は上に行かないため、DO が低くなった水が送られることは原理的にはないと考える。

金子委員 この点が、停電前と停電後でデータが比べられているが、そのときに重要な要素になる。温度なのか DO なのか、両方変動幅がある。

山本委員 その部分は難しいところがある。魚の繁殖試験を行われていたらよくご存じかもしれないが、3 週間の間、1 対 1 でペアリングすると、魚もだんだん全体として産卵数が減っていくということが起こることがある。試験によってそういうことが生じ、今回もそれでコントロールが起きている。これが DO や温度によってのみ起こったのか、あるいは魚のペアリングをしてから 1 週間、2 週間という時間の経過によって起こったのかを証明するのは難しいと思う。これについては、確かに下がった DO や温度だと言うことはできるかもしれないが、それを証明するのは難しい。

金子委員 それをお聞きするのは、オクチルフェノールの MEOGRT 試験では 1 週、2 週、3 週のあれではほとんど変化がないというデータが出ている。今回の NP については違う。その点が非常に複雑な要因であるため、DO や温度などで単純に決められない部分はあると思うが。

山本委員 先生が参考にしていただいたオクチルはそうだったのかもしれないが、例えば資料 2 の最後のページに参考 3 の F1 総産卵数がある。NP は若干下がっており、同じような感じで緑の物質 B というデータ、温度は 25.6℃で実施されているが、この際も若干下がっている。どのように考えるかは難しいところで、これについて規定は特にはない。試験ガイドラインで全体的に 3 週間にわたって低下することはいけないという基準はないため、1 日あたり 1 ペア 20 個は満たしているということであれば、ここについて何かというわけではないと思う。

おっしゃられたように、これが温度や DO でないことを証明するのは非常に難しいが、逆にそれ以外の影響がないと言われると、これもよく分からないのが現実のところかと科学者としては考える。

小山委員 魚の飼育をずっとしていた立場で。

広瀬進行役 解釈の話は後半にさせていただけるか。ここは測れたかどうかと、変化した要因があったかどうかで区切りたいと思う。

小山委員 解釈ではない。DO は維持されていたであろうということを申し上げたいのだが、それでも駄目か。

広瀬進行役 それでは簡単をお願いします。

小山委員 基本的に淡水魚の収容量は 1L あたり 1g が通常である。ここを見ていただくと 2L であり、メダカ 1 尾あたり成魚で 0.5g もない。0.4g 弱、せいぜい 0.7g で、それが 2L に入っている。なおかつ上から滴下されており、流水状態であったことを考えれば、まず DO については問題ないであろうと言えるかと思う。

金子委員 計画停電は何時間、停電するのか。

山本委員 私もこのときどうだったかは記憶にないが、この計画停電はだいたい 9 時過ぎに始まり、16 時から 17 時には復旧する。ここに書かれているとおり、停電時間は 9 時半から 16 時半という記録があるため、7 時間程度だと推定されるとしか言いようがない。

菅野委員 最悪シナリオで密閉状態の 2L に 1 匹を置いておいて、DO が下がりだすのは計算上で何時間後か。あるいは、これは毎分何 cc の滴下か。

小山委員 資料 2 別紙 1 の裏側にある。2L が 1 日 5 回転で、10L が各水槽に入っているということである。

菅野委員 相当量、新鮮なものが入っているのと経験上、密閉して 2L でどの程度消えてしまうかデータはないが、ほぼ無視できるだろうという解釈か。

小山委員 そうである。

広瀬進行役 そのほか技術的、環境要因の変動の説明。

金子委員 11月22日の水温の変動の原因は分からないと答えていただいたと思っている。これは答えていただけるか分からないが、国立環境研では MEOGRT 試験やそれ以外でもよいが、このようなことが頻繁に起きるのか。

山本委員 それについてご回答させていただく。ただ、お許しいただきたいのが、27年度にこの試験が実施され、28年度も実施されているが、その試験は私の担当ではない。その次の試験以降、私が試験責任者になったが、それ以後は当然このような件もあったため、非常に温度管理についてはきちんと行っている。1日あたり、だいたい1°C以内になるように考えており、当然のことながら測定もガイドラインどおり実施しているため、そのようなことが今まで起こったことはない。

それから言えることは、計画停電の際の電源の確保も今行っている。また、室温の変動がこの試験時にかなり大きかったという指摘を受けたこともあり、制御方法も若干変えている。そのため1日1°C以内という形になっており、実際にモニターしたところ、試験の実施期間内はほぼ1°C以内を確保できている。これは連続的に測定している。

したがって、当時どうだったかは分からないが、現時点では国立環境研でそうしたことが起こっているということは一切ない。そのようなことを言われるのは非常に心外であり、言っていたかのようにお願いできればと思う。

金子委員 誤解されたようで申し訳なかったが、当時のことを言っているのではなくて。

山本委員 当時のことは私には分からない。

金子委員 今はこのような変動は。

山本委員 基本的にこういうことはない。

金子委員 なぜかという、11月22日に28°C半ばまで平均すると上がっているが、その前後はどこまで上がっていたのか、下がっていたのかはすごく気になる。週1回の測定では、この実験のときの全体の温度が何度なのか不安になるため、お聞きしたい。今は別として、この試験に関しては温度制御があまりうまくいっていないという理解でよいか。

山本委員 あまりうまくいっていないというのがどの程度か分からない。それは程度の問題かと思う。先ほどどこかに室温のデータがあったが、あの程度のレベルだと思う。それ以上のことは、制御の仕方を特に変えているわけではないため、当時の試験の室温の変化あるいは水温の変化はこのレベルであったであろうということを推測するしか、私も客観的に言うとそれしか分からない。

したがって、今だと資料2の参考2の室温のデータのようなもの、どちらかという左側の感じだと思うが、停電以前の揺れの範囲内、1°Cから2°Cあるのかもしれないが、この程度の範囲内のぶれだったのではないかと推定できるとしか言いようがない。その当時は担当でもなかったし、そのことは分からないが、そのように推測される。それと供給水温の変動で相殺されるような形の、室温の最終的な魚を飼っている水槽内での変動は、そのレベルであったのではないかと考える。供給水温がある程度安定していることと、こちらが1°C程度の範囲で若干上がっているところはあるため、そうしたことはもしかしたらあったかと思うが、その範囲内ではないかと考えている。

菅野委員 要するに、こちらのラボも OECD のリードラボをしていたということがある。それから、幸いにこれは OECD のガイドラインになっているため、オクチルフェノールのデータと直接比較できる。検体が違うため絶対値は無理だが、傾向としてどの程度ぶれる試験かなどは分かる。また、常に溶媒対照群がいるため、外因からの変動がどれほど全体に悪影響を及ぼしたかは、それで生物学的に判定せざるを得ない。仮に室温がきちんとコントロールされていたとしても、われわれは溶媒対照群と比較し、

用量相関性などを見て判定する。逸脱があったことは認めているため、ここから先はバイオロジカルにどの程度実際のデータに使えるか、使えないかに移れる段階に来ているのではないかと思う。

広瀬進行役

今の水温の話は次の議題2ですするため、そちらに移っていききたい。議題1としては、金子委員のおっしゃる、どれだけ信頼性があったかどうかも含め、今あるのは pH のデータ、水温のデータ、この点だけである。国環研というデータで、誰もあえて変動させようと思っている人は当然いない。どこまで制御できたかという信頼性については、確かに金子委員の言う不安を拭うデータはないため、そこは想像するしかない。あるデータについて、水温、溶存酸素、pH が与えた影響を最後に議論したい。その議論に行く前に、次の議題2に移りたいと思うが、よろしいだろうか。

議題2については、今度はこの試験とは別に、水温が魚類毒性に及ぼす影響について、影響が及んだこと自体は前回、共通の認識を持たれたということであるが、それがどの程度の大きさであるかを論文でも引用しながら議論していきたい。前回の柏田委員の水温と魚類毒性に関する資料については、本日のタブレットの参考 8、9 に入っている。さらに柏田委員からのコメントがあるため、事務局から紹介いただければと思う。

事務局（松崎）

柏田先生からのコメントは別紙という形で、資料番号なしで付けているが、この点についてのコメントはなかった。

広瀬進行役

水温が魚類毒性に与えた影響について、それぞれ委員からコメントがあればよろしく願います。

吉岡委員

資料6の2ページの議論の概要を見てみると、水温が NP の魚類毒性に及ぼす影響については、影響が及んだことは共通の認識であるが、影響の大きさについては共通していないと書かれており、いままも同じような結論になるのではないかと思う。

金子委員

広瀬先生がおっしゃっているのは、すごく広い意味で水温と毒性だが、もう少し具体的な今回のデータを見ながらのほうが specific に議論できる。受精卵は透過性が悪いが、それ以降になると、若い段階の魚は成魚に比べて感受性が高いということは一般的に知られている。これを否定する方はいらっしやらないだろうと思うが、それは一般論であり、ここで議論してもあれであるため、次の具体的な化合物、NP の TG 240 の試験の中で議論したほうが具体的になるという印象を持っている。

山本委員

温度の関係で、柏田先生の論文について議論されたのかもしれないが、私がいただいたアセトアミノフェンのすごく高い濃度で実施された、25°Cと30°Cの比較の論文の話をしているのか。これが今回の繁殖とどういう関係性があるのかよく分からないが、アセトアミノフェンが150mg/Lとかなり高濃度で、アセトアミノフェンはご存じのとおり肝毒性がある物質だと思うが、これはかなり高濃度で実施されており、ノニルフェノールの50μg/Lとかなり高濃度で実施された結果で、かつ5°C温度が違うことにより血液毒性があるというようなご報告をされていた。

これは確かだと思うが、もしかしたら水温も重要な要素かもしれないが、先ほどおっしゃられたとおり、今回のものとは直接関係がある話ではなく、今回の TG 240 でこの結果について水温がどのような影響を与えたかを議論するときに、そこまで参考になるものではないと思った。

金子委員

この経緯は、第1回の会議で魚の発達段階によって感受性が変わるという話に及んだときに、柏田先生が最近論文を出されたため、それを皆さんに紹介したらというだけである。確かにアセトアミノフェンの濃度が高いということはあるが、一般的には幼魚のほうが成魚に比べて毒性が高く出るという一例として挙げてあるだけで、山本委員のおっしゃるとおりで、それはそれでよいと思う。

菅野委員

毒性が前面に出た場合、MEOGRT 試験というのは、そういう試験があったかどうかは難しいが、成績は落ちる方向に行くのが普通か。

小山委員

成績というのは産卵数などか。

菅野委員 dose response が高いほうに振れるのか。

小山委員 もちろん有害性が強ければ強いほど産卵数は落ちてくる。

菅野委員 ということは、有意差がつかなくなる傾向に行くわけか。状況が悪くなれば、試験としては感度が落ちる方向に流れるであろうという認識を持っていてよいかという確認だけである。

吉岡委員 私は急性しか行ったことがないため慢性は知らないが、急性の場合には至適範囲からはずれた場合に影響が大きく出る、つまり値が小さくなることもあり得る。見かけ上、毒性が強くなっていくこともあり得る。

菅野委員 コントロールとの差が取りにくくなるか。

吉岡委員 そう単純には言い切れない。何でもそうだと思うが、いろいろなものを行ってみると、いろいろな例外もたくさん出てくるため、一概にこうだと決めつけてしまうとあとが非常に大変だと思っている。

広瀬進行役 これはそもそも急性の LD₅₀ が水温に関係するのは離れすぎるところから、もう少し近い毒性も参考にしようと思ったわけだが、皆の意見を合わせると、結局は産卵数にどう影響するかをノニルフェノールの場合について議論するしかない。この件については、毒性一般には影響があるだろうが、結論はおっしゃるとおり変わらず、たぶん大きな意味では今回のあとの議論には関係ないということになるかと思う。

次は議題 3 に移る。少し 4、5 に関わるかもしれないが、水温が試験結果に与えた影響についてということで、前回の議論の概要では、折れ線グラフで示された情報について、停電前後を比較解析したデータを事務局が準備し、結果を送付することになっている。温度が産卵数に与えた影響を見た論文があれば共有していただく。また、産卵数への影響を考察するため、さらにメダカの卵巣の成熟過程等に関する情報があれば、共有することになっていたかと思う。この辺について、事務局から説明をお願いします。

事務局（小田） 前回、委員の先生方から何点か再解析のご要望があったため、事務局で再解析した結果についてご報告させていただく。資料 9、MEOGRT 試験結果に関する追加の解析となる。

まず MEOGRT の試験結果に関する追加の解析内容について、前回の審議会委員による意見交換会において、以下の解析を追加するようにご指示があった。以下、議事録より抜粋して一部編集したものである。

1 点目、総産卵数、受精卵数等の折れ線グラフで示されたデータについて、停電前後を比較解析したデータを事務局が準備し、議論したほうがよいのではないかということが菅野委員、吉岡委員からあった。2 点目、日々の dose response curve を書いてほしいと菅野委員。それから、観察したエンドポイントすべての統計解析結果が一覧できるとよいというご要望が吉岡委員、菅野委員からあった。このようなご要望を受け、3 枚目のスライドで解析等を行った。概要だが、①産卵数と受精卵数について停電前後の比較で、9 日目の停電前日までのデータと、停電当日の 10 日目から終了日の 21 日目までの比較を行うというものである。この比較については先ほど山本委員からもお話があったが、停電前後の比較を行うことにより、前後の比較はできるが、必ずしも水温の影響を検出できるというものではないことにご留意いただきたい。

②濃度反応性の経時変化に関する解析、こちらはエンドポイントとして PNEC 根拠データとなっている F1 世代の産卵数と受精卵数の 2 つについて、F1 世代の 21 日間データを 3 期間（1 週目、2 週目、3 週目）に分ける方法、停電前後で分ける方法、日別に分ける方法のそれぞれにデータを分け、response curve の推定を行った。3 点目、濃度反応曲線のあてはめと LOEC の算出として、先ほどの曲線に加えて LOEC を算出している。

③Watanabe らの 2017 年の論文の Table 2 の再作成を行った。

4 枚目のスライドの具体的解析方法としては、①産卵数と受精卵数について停電前後の比較を行うということで、停電前後のペアごとの平均値を出しておき、前後について対応のある t 検定（両側）による検定を行っている。

まず 5、6 枚目のスライドの①をご覧いただきたい。5 枚目が産卵数、6 枚目が受精卵数となっており、横方向にコントロールから 1.27、2.95 と濃度区が続いている。各パネルの中の赤と緑があるが、赤が停電前、緑が停電後のデータとなっており、それぞれのペアごとの平均値を繰り返し分だけ散布させた状況がどうなっているかを箱ひげ図でお示ししている。

真ん中の太めの線が中央値となり、上下それぞれ四分位点となっている。さらに伸びた縦棒のひげと呼ばれる部分は、ボックスの上下の 1.5 倍に相当する値となっている。それよりも外れたものは、外れ値として実際の点で表示している。それから、ペアごとのデータを前後取っており、それぞれの対応がつくため、灰色の線が右と左でつながれているのは、それぞれのペアの平均値がどのようにつながっているかという状況を示している。

結果として、どこで有意差が見られたかということは赤のアスタリスクでお示しており、対応のある t 検定による結果となっている。受精卵数についても同様である。

続いて、②濃度反応性の経時変化に関する解析ということで、まず対数ロジスティックモデルを用いて response curve を推定しているが、その中でも傾き、曲線の位置、天井部分に相当するもの、この 3 つのパラメータについて推定するモデルを今回用いている。

時間ごとにペアごとの平均値を用いて解析を行い、日別データについては観測値そのものを使用している。次の「オクチルフェノールデータについては」という 1 行は削除させていただきたい。

c として、解析には統計解析ソフト R のパッケージ drc を用いたモデルの当てはめを行っている。d の対照区の平均値に対する割合（阻害率）についても計算を行い、図中に表示している。e の LOEC 算出については、Watanabe らの論文と同様にステップダウン方式による Jonckheere-Terpstra 検定により危険率 0.05%で行っている。ただし、日別データでは算出せずという状況である。

7 ページの②で、まず産卵数についてお示ししている。3 週間の結果を週ごとにまとめたものである。図の見方だが、横軸の実測濃度に対して日あたりのペアごとの産卵数をプロットしており、白抜き丸が実際のペアごとのその期間における平均値を示している。各濃度に 1 つ点がある白抜き赤丸が、各濃度区の平均値となる。実際には白抜き丸のデータに対して曲線の当てはめを行っており、その結果を赤の曲線でお示ししている。

それから、先ほどもご説明したマイナス何十パーセントという数字がそれぞれのところにあるが、対照区の平均値と比較した各濃度の阻害率になる。それぞれある濃度区の上に LOEC、NOEC 等を出せた場合は示しており、LOEC と NOEC の間を青の点線で示している。いろいろと表示があるが、黒の破線についてはモデル推定を行った 3 つのパラメータのうち、天井に相当するものをお示ししている。

8 枚目のスライドは停電前後の解析となっている。9 枚目は日ごとの産卵数で、10 日目が停電日となっている。10 枚目は受精卵数について同様に週ごとのデータの解析の結果と、11 枚目の停電前後、12 枚目の日別の受精卵数の解析結果と続いている。

先ほどの response curve をお示ししているグラフの中に LOEC が示されており、それをまとめた結果が 13 枚目の②濃度反応性の経時変化に関する解析（期間別 LOEC）というものである。左側が産卵数、右側が受精卵数となっており、上段が週ごとの解析結果で、それぞれの期間で LOEC がどの濃度として求められたか、また 21 日間のデータをすべて用いて解析した場合はどうであったかという結果を

お示ししている。下段は停電前後に分けた結果となっている。

最後の15枚目は、元のWatanabeらの2017年の論文のFigure 5を抜粋している。response curveは示されていないが、産卵数と受精卵数の濃度依存性の状況はこのような形で報告されていた。今回、公開されている生データを用いて解析を行っており、それが右のような形で解析されているという結果となっている。

③について、14枚目のスライドはこのあとになると思うが、Watanabeらの論文のTable 2を再作成した結果となっている。今回この解析に加えて、もう少し解析等の結果があるため、そちらについてもご紹介できればと思っている。以上である。

広瀬進行役

これについても、柏田委員から説明があればよろしく願います。

事務局（松崎）

コメントの配布資料をご覧いただきたい。いくつかコメントがあるため、ご紹介させていただいてよろしいか。

まず、停電の前後で、産卵数と受精卵数の解析について。スライド5枚目と6枚目、どちらが産卵数か受精卵数が不明だが、停電の前後で統計的有意差がある。7枚目、週ごとの産卵数の経時変化が、高濃度域で2週目（停電のあった週）以降、1週目（停電前）とは異なる。8枚目、産卵数が高濃度域で、停電の前後で異なる。11枚目、受精卵数が高濃度域で、停電の前後で異なる。13枚目のまとめの表だが、LOECは3週目で大きい、停電前後で変化はない。高濃度での変化が大きい、LOEC算出には無影響かというようなご指摘がある。

これらより、先生としてはそこに書かれているようなことを結論付けている。水温上昇が、高濃度範囲で生態毒性に変化を与えている可能性がある。先ほどの柏田委員がご提供いただいた文献と考えられるが、文献から得られる水温と毒性の関係もそのような関係にある。つまり、高濃度であればあるほど、温度影響が顕著になる可能性である。

結果として、LOECにはたまたま影響しなかったと解釈できると思う。しかし、それはラッキーだったということであり、この試験結果が科学的に「受け入れられる」とはならないと思うというコメントをいただいている。資料9に関する柏田委員のコメントは以上である。

広瀬進行役

事務局からの説明、そのほか解析の手法を示唆していただいた菅野先生、ほかに何か追加であれば。

菅野委員

私はメダカを直接扱っていなかったため、先生にご紹介いただいたオクチルフェノールのdose responseと比較した。この対数軸のものはfitting curveが途中で途切れてしまうため、バイオロジカルな直観を得るのは、私としては非常に苦手なグラフである。

例えば11枚目のスライドで、9日目までと10日以降をご覧になると、赤線のグラフの形がうんと違うように見えるが、実は濃度0のところの値が違う。要するにグラフの不連続のところが、横軸も不連続だが、縦軸も赤線が不連続で非常にバイオロジカルに分かりにくいいため、こういうときはリニアに書き換えたほうが直観的に分かるということで、ノニルフェノールとオクチルフェノールを全部リニアのグラフに書き換えていただいた。

そうすると、オクチルフェノールのデータもノニルフェノールのデータも、質的にはグラフ上あまり差がない。ただ、この件がエストロゲン受容体にかかなり依存しているだろうという前提に則ると、オクチルフェノールとノニルフェノールのrelative binding affinityが1桁ずれる。その目で見ると、勾配がだいたいそれに合っているため、それほどひどいことが少なくとも停電前までは起こっていない。停電後に何らかの影響があることは私も含めて認める。全体として仮にオクチルフェノールを優等生データとして、それと比較してノニルフェノールのデータのどこがおかしいか見てゆくと、例えば影響でSDバーが長くなることが考えられるが、ノニルフェノールのデータのほうが若干ばら

けているが、生物学的影響を考える上では、それほど違わない。リニアの場合の fitting curve は、なるべく原点（用量 0）を通るように行っていたらいい。上がオクチルフェノールである。ほかのグラフをスキャンしたほうが分かると思うが、やはり低濃度のところでオクチルフェノールもニルフェノールも上下にガクガクするのはしょうがない。要するにオクチルフェノールが 10 分の 1 弱いとすると、グラフの横軸をつぶして重ねると合う。

毒性的にこの程度の上に凸、下に凸は難しいが、高濃度でだけ毒性が出ると当然上に凸になる。ホルモン作用で高濃度に引っ張ると、ホルモン作用は飽和するため下に凸になる。とはいえ、最後が 0% まで下がっているため、最高濃度のところだけ捨てるかすると、力価が 10 倍違うという前提で見ていただくと、ほとんど同じデータになる。したがって、バイオリジカルに私が拝見する限り、それほどひどい試験結果にはなっていないと思う。

ここからは統計専門家に聞きたいのだが、原点があり、下がって上がってというノッチがあるときに低めに有意差が出るか。要するに低濃度に振れるか。そこが分からない。こうして見ると、0 次の値がほとんど区別しても意味がないのではないかと見えてくる。3 つ目の値は濃度区で言うと 9.81 で、誰が見ても有意差ありということであるため、私としてはその下の 1.27 と 2.95 の辺りがバイオリジカルに有意だと判定できるかどうか、判断点と考える。もちろん、繰り返すがこれは全部成立していないというほどの悪い試験ではない。しかし、統計処理上計算された LOAEL が 1.27 というのは低濃度に振れ過ぎているのではないかという印象を受ける。

ここからはご提案だが、ノイズも多く、オクチルフェノールのデータにすると全体としては合っているが、群内のばらつきが多少大きいため、そこをバイオリジカルに考慮することを考え、1.27 と 2.95 をプールしたときに 0 との間で有意差が付くかどうか。計算すると有意差がある。であるのでそこら辺の濃度を NOAEL とするのは厳しいため、3 辺りを LOAEL にしてよいということであれば、3 辺りを LOAEL、その半分を NOAEL とする風習があるのであれば、1.5 辺りを NOAEL というデータではないかと、私はデータだけから見ました。

柏田先生がおっしゃるように、第 3 週の 9.81 が全体の評価に影響しなかったのはラッキーだろうというのは、私もそう思う。あとは統計処理上、多少ノイジーなデータで偶然低いところに星が付いてしまったことを、バイオリジカルに取り過ぎだというのが皆のご意見だとするならば、1 から 3 の間 LOAEL、そこまで影響がなかったと言えるかどうかはまた論議だと思うが、少なくとも 9.81 有意な点として取れているというのはよいのではないかという私の意見である。以上である。

広瀬進行役
吉岡委員

吉岡委員は何か。

今のお話で、既に 5 番目に入っているのではないかという印象を持った。資料 9 のスライド 5 を見ると、先ほどもご説明があったように赤のアスタリスクが付いている。全部の濃度区に付いているのではなく、一部は付いていないところがある。通常から行くと、これは対照を基本に考えるため、理由は分からないが、対照に差があるということは違いがあるという形になる。

それから、下の受精卵数については、産卵数とほとんど同じ動向を示している。そういう意味では、片方を見ればもう一方も想像できるという感じである。他の化合物は知らない。

ただし、産卵数や受精卵数は絶対値になり、相対的なものではない。毒性試験を行う場合は必ず対照を取り、その対照に対して何割ということに判定するため、全部が同じ影響を受けており、全体の感受性が上がった、下がったというのは別の話である。値として見る場合には、必ず相対的な値に変換する。そういう意味では、スライド 7 にある産卵数の dose response curve のような比較的な数値を用いて判断していくことになるかと思う。

スライド7においては1、2、3週と適当に区切り、どう変わっていったかということが行われている。ここで先ほどご指摘のあった9のところまでは、3週のところではLOECの値が違ってきているというdose responseがよく分かる。全体的に見ると、後半に行くほど対照のばらつき具合は大きくなる。そういう意味からすると、ばらつきの大きさによって比較の値に有意差が付くか、付かないかは変わってくる。

産卵数について停電前後もある。停電前後が違うといえば違うが、数値的に言うと非常に高濃度区の100辺りでは違いが出るが、ほかのところではパーセンテージにおける違いはほとんどない。そういう意味からすると、dose response curveは多少変わるかもしれないが、影響があった、なかったということについては、あまり変わりはないだろうと解釈される。

停電のことだが、スライド9で停電日が10日である。dose response curveが書いてあるが、濃度0の値で所々引っ込むところがある。例えば一番上の欄で行くと5、6、7辺りの20より少し上のところで、その前が30前後のところにあるため、ここが少し引っ込む。だいたいこれが1週間置いて引っ込んでいく、つまり規則性があると想像できる。この規則性をうまく利用しないと、ある日にち以降のところガタッと下がったり、上がったりということが起きてしまう。そういう点に気をつけながら解析する必要があると思われる。

受精卵数についてはスライド10になる。スライド10の場合にも、先ほど申し上げたように産卵数とほとんど同じような傾向を示している。それを停電前後で比べると、事務局からお話があったようになる。この場合も真ん中の濃度区で、9日目と10日目以降はパーセンテージが違うという部分はあるが、経験上この程度の違いはあって不思議ではないと思う。

スライド12の受精卵数も10日目、停電日が書いてあるが、やはりダウンする時期があることが分かる。

13はそこに書いてあるとおりで、スライド14は元のWatanabeの論文のTable 2というのがある。資料5の3258ページにTable 2がある。このTable 2は数字で書かれており、見にくいので、分かるようにということで図化してもらった。増加するか、減少するかで有意差があるものは赤と青で色付けにしてある。有意差がないものは色付けしていない。あるいは、測定していないものは白抜きになっている。所々アスタリスクマークが付いているところがあるが、解析方法を違えて行くと有意差が出たという形の表示である。

横軸の左側の端にエンドポイントが書いてあるが、Growth以上が一般的に生態毒性においては重要な要素になる。Sexual developmentについては、いわゆる生理学的な部分が多いため、直接繁殖にうんぬんということを言いにくい部分があり、どちらかというと生態学系においては生存、再生、繁殖などの部分に重きを置くかと思う。いずれにしてもWatanabeの論文に従えば、LOECの値はReproductionとGrowthの両方が、一番低い濃度の1.27で有意差ありという形になっている。ただ、Growthについては成長するとあまり差がなくなってくると見ることができる。

最後の15ページは、もともとの論文にdose response curveと阻害率という数字を加えたものだと理解している。そうすると、全体を通して見た場合に、1.27と2.95が一番下の2つの濃度区である。したがって、1.27と2.95の阻害率がどの程度かという、10%を少し上回るころである。その上の濃度区は38という形で3、40%になっているため、これを影響がないと言うのは、いくら何でもやりすぎだろうと思われる。もちろん100%や82%のところでは影響があると見るのは当たり前である。そういう意味からすると、少なくともWatanabeの論文どおりにいけば、LOECが一番低いところの1.27という数字にならざるを得ない。

ただ、先ほどから温度や pH などいろいろなディスカッションがあったように、それをどの程度割り引くか、割り引かないかということに議論が収束するのではないかと思う。以上である。

小野委員 今日初めておさえていただき、データの見方について教えていただきたい。今まで縦の青い点線については LOEC と NOEC の境界という説明があったが、黒の横線は統計学的に出てきた、影響の見られなかった場合の水準のような感じでよいのか。赤線と何となく親和性があるように思える。LOEC の付け方が、水平になっているところの一番左が LOEC に選ばれているものもあるし、特にデータのぶれ始めた 3 週目のデータは、dose でいうと 9.81 のところで線が斜めになっているにもかかわらず NOEC になっているが、どういうルールで NOEC は求められているのか。

吉岡委員 dose response curve は、いわゆる阻害率を濃度に従って順番につないだものである。一般的にはつないだ線に沿って、半分影響があったところはどこかというようなことを見るためにある。もう一つ、LOEC や NOEC は、統計上あるグループとあるグループに差があるかということを見ていく。したがって平均だけではなく、ばらつきも関係する。ばらつきが非常に大きいグループを比較すると、差があっても分からないという話になるし、ばらつきがないグループを見ると、少しの違いもよく検出するということになる。そういう意味では、スライド 7 にあるように 3 週目のところは対照のばらつきが非常に大きいため、中のみ込んでしまって LOEC が出てこないという形になる。

菅野委員 もう 1 個補足させていただくと、これは対数であるため、0 と 1 の間に無限に距離があるグラフである。そのため、0 の値の赤丸を見ていただくと、第 1 週と第 3 週でカーブとの関係が違う。

小野委員 直観的には納得いかない感じである。

菅野委員 そのため、直線のグラフを書いてくれと言ったわけである。そうするとつながる。これに相当する直線のグラフは出るか。それを見ていただくと、より直観的に分かると思う。

小野委員 赤丸が少し dose の 1 区画目の 1.27 で減っているのは分かる。

菅野委員 段差ができています。それと赤いグラフが、対数軸にすると乖離してしまう。1、2、3 週と横並びのものはないか。右だけのグラフにさせていただけるか。あのようになっているため、そこがすごく steep である。直線で外挿したほうがよいと僕は言ったほどである。ガガッと下がり、下に凸のカーブになる。これが第 1 週で、第 3 週のものを見ていただくと。

小野委員 第 3 週はパーが大きいので、差が出るところは青線より右ということか。パーが重なっている部分が全然違う。

菅野委員 最初の 3 つの関係が全然違う。それを対数軸にするとこう見える。

小野委員 黒い点線はモデル上、ロジスティック曲線の一番サチるところの線を。

事務局（小田） 黒い点線については、天井に当たる部分である。赤い曲線の最後に至る、漸近する線が黒の破線となる。

山本委員 黒の破線の中にはコントロールのデータは入っているのか。

事務局（小田） コントロールのデータを用いて、すべてのデータを同じように用いて、サンプルのデータとして用いてモデルのフィッティングを行っている。

山本委員 パラメータが 1 つ多い。通常いくつかの阻害率曲線の出し方があると思うが、何らかの漸近線みたいなものがあると想定し、それがコントロールとずれているというのはご指摘のとおりかと思う。コントロールにわざとフィッティングするような方法もあるが、この場合はデータだけで行くと、このようにパラメータを 1 つ多く取ってということである。

事務局（小田） 例えば対照区の平均値を用いて、平均値で割って阻害率のようなものを出す、あるいは相対的な減少傾向をプロットすると、response curve も点線も平均値を通っていくため、違和感がないかと思う。

今回フィッティングはすべてのデータを同じように用いて曲線を推定する方法を用いたため、このような結果となっている。

金子委員

2 ページの「総産卵数、受精卵数等の折れ線グラフで示されたデータについて、停電前後を比較解析したデータを事務局が準備し、議論した方がいいのではないか」という菅野委員、吉岡委員の意見でこういう対応を取られたということだが、私はこの意味がまったく分からない。

なぜかという、山本委員がおっしゃられたように、停電が起きても溶存酸素に対してはあまり影響を受けていないというのであれば、ただ温度が停電前後で乱高下した、それでこの解析で何が言いたいのか、要するに何を目的とされてこのデータを取りたいとおっしゃられたのか、もう一回教えていただきたい。

菅野委員

バイオロジカルに温度が変わると何か起こるだろうということが大前提にあり、普通はバイオロジカルな背景データからすると、魚類のエストロジェン受容体が絡んでいるとすれば、温度が上がると機能は落ちる。dose response curve を圧縮した場合、毒性がかぶった場合には、吉岡先生がおっしゃる短期のほうは分からないが、小山先生がおっしゃる長期は dose response が見つらなくなる方向で、感度が落ちる傾向にあるだろう。

私がこれを最初に拝見したときには、感度が落ちる方向のファクターがどんどん入っているのではないかと思って見た。拝聴すると、あるいはオクチルフェノールのデータと dose response curve しか今のところ比較できないが、その動きを見ているいろいろな項目を比較すると、それほど感度は落ちないが、最終の第3週を集計したデータは落ちてるように見える。それはひょっとすると停電のためかもしれない。そういう要因を引きずった試験であるため、それを加味したときに、まず試験は成立しているかを見るために、こういういろいろなものを見たということである。

吉岡先生に怒られたが、次にどうしようかということに僕はつい言ってしまったが、それは少し切り離して、生データ、平均値、SD バー、箱ひげ図などを拝聴する限りにおいて、なおかつオクチルフェノールの三菱メディエンスが行ったデータの質を比較すると、これは成立しているということでもよろしいのではないか。そういう意味で、このデータを揃えていただいた。こういう揃え方しか判定する方法はないが、だいたい生物学的にこれを見れば、成立しているか、しないかは分かるであろうという今までの経験からの判断をした。

金子委員

一部分かるところはあるが、例えば停電後というのは温度も乱高下しているため、温度の影響といっても分からないし、21日間全体で見るとどうだろうと思う。あとで反論させていただきたいが、とりあえず菅野先生に質問させていただきたいのは、1週、2週、3週で受精卵数も産卵数もほぼ同じだが、dose response curve が少し変わっているように思う。私は解析ソフトを持っていなかったため、オクチルフェノールを家で方眼紙にプロットすると、ほぼ一緒の形をしている。

2つあり、1つはこのような1週、2週、3週で dose response curve が変わっているのは、統計解析をしていないためははっきり分からないが、オクチルフェノールの場合はおそらく変わっていない。

2番目は、これは対数グラフだが、直線グラフになると、どれほど均等に重点配分しているか知らないが、グラフを見るだけでは、左側はほとんど一緒のところ固まって見えなくて、グラフの形を見せているのは高い濃度の2つほどである。リニアの図の場合はそういう図になり、対数グラフでは小さいところもある程度分かるようなグラフ、dose response curve になる。リニアと対数の dose response curve の見方もいろいろ解釈はできると思うが、対数ではなくリニアのほうがよいと言われる理由はどこにあるのか。

菅野委員

第1のお問い合わせで、オクチルフェノールは面白くて、第3週のほうが感度は上がっており、dose

response curve も多少違う。したがって、第3の試験を参照しなければならないかもしれない。dose response curve が変わるというのは、私はメダカの話は知らないが、だんだん産み疲れするなどいろいろな状況があるらしく、変わってもおかしくないと思った。それから、こうして見るとあまり変わっていない。

リニアにした理由は、小野先生がおっしゃったとおり、フィッティングのグラフが変なところに行ってしまう直観と合わないため、これを書いてみたということである。要するにゼロ点が無限遠点になるグラフである。普通、対数で書くときはゼロ点を書かないというデータ表示もあり得る。したがって、両方を見て判断している。これだけを見て判断しているわけではなく、両方を見るとリニアとログで、頭の中で整理がよりつきやすいというだけの話である。

仰せのとおり、最大濃度がホルモン作用なのか毒性なのかは逆にお伺いしなければならない。この濃度域はエストロジオールではどうなるか、ノニルフェノール程度の estrogenicity ではこれでよいのか、あるいは毒性なのか、あるいはオクチルフェノールとノニルフェノールの RBA だけで、この差はほぼ説明がつくと私はグラフの形から読んだが、専門家としてどうなのかというのは逆にお伺いしておかなければならないと思っている。

事務局（小田） 1点補足させていただきたい。7枚目のスライドにある3つのグラフで、1週目から2週目、3週目になるに従って response curve が寝ているようにも見えるが、先ほどから話題に上がっている1週目を見ていただくと、コントロールのデータがサチっている部分よりも平均的に上にあり、すぐ右隣の2週目を見ていただくと、若干逆になっているものもあるが、データの平均的にはそれほど違うところを通っているわけではない。

あくまで1つのモデルをある方法でフィッティングした結果がこのようになっているが、3つの response curve が統計的に有意にお互い違うものなのかという検定までは行っていない。要するに、response curve の信頼区間も含めて眺めたときに、3者が本当に違うかどうかはまだ確認していないため、この印象だけで議論されないほうがよいと思う。

豊田委員 対数曲線の話に関して、これは Excel ではないと思うが、私が以前げっ歯類の試験で dose response curve を Excel で描こうとしたときに、対数グラフを描こうとするとゼロのデータを使えなくて、それを含めるとグラフができず、ゼロのデータを完全に除外しないとできなかった。このデータもおそらくコントロールのデータはまったく考慮せずに赤い曲線を描かれていると思う。

7枚目のスライドの1週目もコントロールを無視して描いたとすれば、まさにこういう最初の1群、2群で横に寝たようなグラフになると考えられる。右と左が赤い丸に向かってるように見えるのは、たまたまであり、ほかのグラフを見てもおそらく対照群はまったくデータとして含まれずに赤い線が描かれていると思う。

事務局（小田） 4枚目のスライドでご説明しているが、②のcの部分で、あるソフトのパッケージを使うと、対照区のデータも用いてモデル推定ができるというものになっている。具体的な与え方はマニュアルなどにも出ていなくて、原著論文も見ただが詳しく書かれておらず、最終的にはプログラムを確認しなければ分からないが、おそらく十分に最低濃度よりも低い濃度を与えておいて入力し、天井部分もまとめてモデル全体を推定するようなことを行っているようである。したがって、モデル推定に対照区のデータも用いられている。

山本委員 先ほど菅野委員からご質問いただいた点を、少し回答させていただければと思う。一番上の濃度、89.4 $\mu\text{g/L}$ での影響はどうかという話だが、おそらくスライド14枚目の Table 2 でだいたい分かるかと思うが、データを見ている限りではオスもメスも Survival にかかなり影響が出ているということで、12

ペアあるが、そのうち 2、3 ペアは死亡が出ていたかと記憶している。組織切片も取られているが、確か精巣卵が確認されており、オスの性転換が起こっている。これは下のデータだが、Sexual development のところにもそのようなデータが出ている。その 1 つ下の 27.8 のところも Sexual development を見ていただくと分かるが、やはり精巣卵などの所見は見受けられる。ただ、当然一番上の濃度ほど顕著ではなかった。Survival 自体には直接強い影響は出ていないと思う。

菅野委員 Sexual のほうはホルモン影響であるため、それはよいと思う。Survival だけ気にすればよい。オクチルフェノールの Survival は最高濃度が出ていたか。

金子委員 私は全部データを持ってきたため、映させていただけるか。

吉岡委員 オクチルフェノールの何を行うのか。ノニルフェノールを行うのであり、オクチルフェノールは直接関係ない。ただ単に参考だろう。

広瀬進行役 特にメカニズムが完全に一緒などの話があるわけではなく、それは参考であるが。

吉岡委員 メカニズムが何であろうと、産卵数などのデータはトータルのデータであるため、それで NOEC を決めるのであれば、高濃度区でどういうメカニズムで死のうと生きようと関係ない。

広瀬進行役 菅野先生から説明があったが、水温が犯人かどうか分からない状態で、停電の前後で何かの生物学的な感受性の変化があったとすれば、そこに何か変化があったとしたときに、ノニルフェノールはそういう事故がなかった例として、メカニズムは関係なく、その信頼性に影響があるかどうかだけで持ってきているため、ここではオクチルフェノールのメカニズム等を議論するつもりはもちろんない。単にデータの信頼性のアナロジーの関係など、その辺りで議論していただければよいかと思う。

事務局（松崎） いったん休憩を入れられたらいかがだろうか。

広瀬進行役 準備の関係もあり、頭を少し休ませるという意味で 10 分休憩を持ちたい。

（休憩）

広瀬進行役

それでは、再開する。金子先生にプレゼンしていただく前に、1点だけ細かい点で確認させていただきたいのは、議題3のところでは参考文献10として温度の産卵に対する影響という解析の論文がある。これも参考という話ではあるが、先ほどの流れからするとこの実験にフォーカスするというので、参考論文として片隅にあるとしても、今日の議題にはならないかと思うが、よろしいだろうか。議題は先ほどから4に移っているということもあり、これから金子先生の話は少し5にも移るかもしれないが、金子先生が用意した資料について話を聞きたい。よろしく願います。

金子委員

今まで環境省からの議題で議論していたが、私の観点からデータを示して考え方を述べさせていただきたい。関係ないところは速やかに行きたいと思うが、私はこのレポートの主要問題点は試験有効性基準関係とその他、水温、溶存酸素、pHであろうと考えている。環境省から水温のデータをいただいたが、見ていただくと、これはMEOGRT試験だが、F0から試験スタートでF1のところまで水温がガイドライン域よりも全部高く出ている。ところが、F1を過ぎると急に水温が下がる。こういう2相性を持っており、それも非常に不思議な感じを持っているところである。

オクチルフェノールとノニルフェノールの比較ということで、オクチルフェノールとノニルフェノールは同じアルキルフェノールで、構造類縁体で、ご存じのようにCH₂が1個あるかないかだけである。また、一般毒性とエストロゲン様活性も共有しているということで、環境省にお願いして、OPとNPの試験がすべて揃っているものが4つあり、ビテロジェニン試験、パーシャルフルライフサイクル試験(Partial-FLCT試験)、フルライフサイクル試験(FLCT試験)、MEOGRT試験(TG 240)と4つの試験でOPとNPを比べると、MEOGRT試験のNPのデータの位置付けが明確になってくると思い、比較した。

これが各試験の位置関係である。一番上の左にMEOGRT試験と書かれているのは、ここにあるように、こういう試験系でF0繁殖期、F0成体、F1垂成体、F1繁殖期、F1成体、F2と、これだけのエンドポイントで毒性データが取得されている。

それから、下の肝臓ビテロジェニンアッセイというのは孵化後3カ月齢の試験で、3週間行うことによりビテロジェニンの誘導を見ている。水温が24±1°Cである。

その下がパーシャルフルライフサイクル試験で、孵化後60日間だけ試験をするということで、上のF1垂成体と非常に比較対照しやすい時期になっている。

一番下がフルライフサイクル試験で、受精後試験がスタートし、孵化後60日で1つのエンドポイントを迎える。2番目の繁殖期はMEOGRT試験よりも少し長く、MEOGRT試験は3週間だが、フルライフサイクル試験は30日という違いがある。そのあとF1世代で、孵化後60日の試験でエンドポイントを求められている。

ここでMEOGRT試験と違うのは、水温が24±1°Cだが、繁殖期だけ28±1°Cである。MEOGRT試験は25±1°Cということで、各試験の位置関係はこういう関係である。見ていただくと、MEOGRT試験のF1垂成体とパーシャルフルライフサイクル試験とフルライフサイクル試験の孵化後60日間のところが、少し日数的には前後するかもしれないが、ほぼ同じようなところで化合物の影響を見ている。

物理化学的性状は非常に似ているが、分配係数がMEOGRT試験のオクチルフェノールが1.4というのはおかしいと思い、環境省のほかのレポートを見ると5.3ということがあった。こういう感じで見ると物理化学的性状は若干の違いはあるが、それほど差はない。

2番目は、菅野先生はご意見があるかもしれないが、メダカのエストロゲンレセプターは α 、 β 1、 β 2と3つある。この試験は平成13年度の環境省のレポートと2番目は2004年の論文だが、エストロゲンレセプター α のIC₅₀はOPとNPでは約2点数倍差がある。エストロゲンレセプターの下

α 、 β は、見ていただくと若干反対になったりすることはあるが、OP と NP のエストロゲンレセプターに対する結合力はほぼ3倍以下の差と見ている。

一般毒性で OP と NP を同時に測った試験がある。濃度が高過ぎるため、意味がないとおっしゃる可能性はあるが、同時に行われた試験はあまりなく、こういう試験がある。両方とも貧血を起こすことが報告されている。

条件だが、4つの試験はどのメダカを使ったのかということで、OPの列を見ると3つの試験が同じ中島養魚場で、MEOGRT試験は国立環境研のメダカである。国立環境研のMEOGRTのレポートを見ると、CERIから供与され10年間飼育繁殖したメダカである。MEOGRT試験のところだけNPとOPが逆転している。LSIのものが上に付いていなければならない。そういうことで、ほとんどが同じ試験機関で実施され、MEOGRT試験だけが国立環境研とLSIの違いである。

被験化合物はOPとNPで、OPの場合は和光から購入された試薬で、MEOGRT試験だけがSigma Aldrichである。NPの場合はすべて関東化学の製品で、右端のMEOGRTだけ少し純度が高く、97.4以上である。ご存じのようにNPは12、13種類の混合物であり、メジャーなものが4、5個ある。ただ、OPの場合はどれほどの不純物が多く含まれているのか、構造異性体があるのかは、情報を見たが分からなかった。OPの場合はNPより構造異性体が少ないのではないかと考えている。

そこで、4つの試験でLOECだけを比較してみると、F0世代はMEOGRT試験だと肝臓のビテロジェニンで、オスで10倍以上の差が認められたということが分かる。

次にF1亜成体は、Partial-FLCTとFLCTで3種類の試験を同時比較することができる。それで見ただくと、生存率は上から見るとあまり差はないが、全長、湿重量、肝臓ビテロジェニン、二次性徴すべて10倍以上で、特に全長及び湿重量は80倍も差があるということで、NPとOPではこのようにNPですごく毒性が強く出ていることが分かる。

F1亜成体になると、今盛んに検討されている産卵数、受精卵、受精率で見ると、産卵数のところでも8倍差がある。ただ、F1亜成体になると全長、湿重量等についてはほとんど差がなくなってしまう。これで見ただくと、F1亜成体のデータがNPとOPではすごく違い、MEOGRT試験でのNPはすごく毒性が強く出ている。

柏田先生等のレポートもあるが、一般的に幼魚の段階では、温度が高い場合は毒性が強く出ることが知られているため、おそらくそれが影響したものだろうと思っている。したがって、幼魚及びその次のF1の産卵数、受精卵数のところまでは、影響を受けて差が非常に大きくなっていると言え。先ほど菅野先生が、dose response curve がリニアにするとあまり変わらないのではないかとおっしゃられたと思うが、絶対値が違うということで、形は似通っていたとしても、絶対値がNPですごく毒性が強く出ていると私は解析した。以上である。

広瀬進行役 OPとNPの違いまで話すとあれだが、感受性に明らかな違いがあるという解析の結果のデータについて、ご意見があれば。

菅野委員 このスライドでは、FLCTとMEOGRTが比較できる項目の中で一番重要なのは、産卵数、受精卵数、受精率程度か。

金子委員 そうである。

菅野委員 8、8、4に対して4.6、4.6、4.6という値か。4.6より大きいという意味か。

金子委員 4.6倍。

菅野委員 4.6倍以上か。

金子委員 以下。

菅野委員 NP の不等式は何か。17.7 よりも低い値か。

金子委員 大きいということである。

菅野委員 4.6 以下、最大でも 4.6 というのか。その意味がよく分からない。どういう設計の試験だったのか。

広瀬進行役 私は進行役でコメントをしたくはないが、ここは言わせていただきたい。金子先生が結構詳しく解析していただいたことで、数字のデータをそのとおりでと思うが、こういう場合 NOAEL は試験データの設計に依存するため、1 つ違くと 3dose 違う、要するに有意差があるところとないところが少しずれるだけで、8 倍や 3 倍は簡単にずれる話である。これを比較するときはベンチマークドーズを行い、リニアに行い、その傾きが何倍違うということをしなければ、この 8、4 は見かけの話であり、実は 3 倍かもしれない。

先ほどの菅野先生のデータから見ると、行わなければ分からない。モデリングの話になるとややこしくなり、いろいろなモデルを使うと、モデルごとに倍数が変わってくるため、それをやりだすと難しい。私の個人的意見は、何倍かは違うだろうが、8 倍と 2 倍と 10 倍を区別する手法は、はっきり言えるものはないと思う。

菅野委員 私も同じような意見で、FLCT と MEOGRT しか今は比較できない。とはいえ、ビテロジェニンも 3 倍は差が付いた。100 倍は違わないが、10 倍と 5 倍辺りの差だろうという話を最初にフリートークでしたと思うが。

金子委員 ただ、F1 は生態が、非常に差が激しい。

菅野委員 したがって、言っているとおり 1.27 はノニルフェノールでは、そういうファクターに関しては飛び出ているかもしれない。こういう比較だと、広瀬先生がおっしゃった意見に私は従わざるを得ないと思う。

金子委員 ただ、例えば dose response curve が一緒であっても、絶対値が違くと上に平行移動するだけである。

菅野委員 それは誤解で、傾きである。

金子委員 傾きでもよい。しかし、もともとのデータが、高いほうのデータばかりを集めて行うのとは違うと思う。

菅野委員 あのグラフは、percent reduction で描いたグラフである。したがって、絶対値ではなく相対値で傾きを見ている。そこはご理解いただきたい。私がお願いしたリニアのグラフは percent reduction で、パーセントが軸でも同じグラフになる。

山本委員 このデータのところで同じようなことを私も感じたが、これは LOEC であるため、統計的な問題がかなり効いてくるのではないかと思う。また、全長と湿重量の LOEC だが、dose response をしっかりと見ていかなければ、何パーセントの全長の低減なのかということである。全体的にコントロール群と 1.27、2.95 群の間に差が出てしまっているため、そのところの 1 つとしてここに出ているのではないかという指摘は正しいかと私もこのデータを見て感じた。

そうだとすると、やはりこういう比較を LOEC や NOEC の倍数で行うのは、あまり望ましくない。それぞれ試験のバックグラウンドや条件が違うため、LOEC が何倍になった、NOEC が何倍になったというよりは、むしろそれぞれのレスポンスを見ていき、どう違うのかを見たほうがよいのではないかと思った。ただ、おっしゃるように、このところはかなり差がついているという印象は持った。

金子委員 この試験は公比がほとんど 2 か 3 である。おっしゃるように、これを広瀬先生のベンチマークドーズで行うのも 1 つの手だろうと思うが、それで出たとしても、カーブはそうであったとしても絶対値は明らかに違う。ベンチマークドーズで正確な倍数がもし出たとしても、何倍なら取れる、取れないという議論はできないだろうと思う。

- 広瀬進行役 私が言いたいのは、10倍違うのと3倍違うのは、この表では意味がない。これからの議論は、ノニルフェノールとオクチルフェノールの感受性の違いを議論するわけではなく、ノニルフェノールの結果が、温度が1、2°Cガイドラインを外れた上で、生物学的な環境に対する影響かどうかということが重要な評価観点ではないかと思う。
- そういう意味で、試験条件の変化が結果に与えた影響があったかという観点だけに絞り、先ほどは停電の前後で比較した。それほど大きな違いはなかったということは、温度か pH か溶存酸素か分からないが、停電前後で何か起きた。しかし、起きた影響はそれほどなかった。今度は、話は少し戻り、ガイドラインは25°Cで行ったというが、実際は26°Cでも有意差が出た。その生物学的現象は生態系に対して影響があったかどうかを評価すべきであり、ガイドラインに沿ったか沿わないかは、もはや関係ないと思うが、いかがだろうか。
- 東海委員 今エンドポイントのことをおっしゃったと思うが、この物質のリスク評価において、エンドポイントは何が適切であるかという議論をもう少し深める必要があると思う。15年前に産総研で、当時ノニルフェノールの生態系に対する再生産能力への被害が、生態系に対する被害をおそらく一番ダイレクトに表現しているものだと思う。そういう研究も横目に見ながら、今回いくつかの候補として挙げられたエンドポイントの適切性みたいな位置付けを考察する。
- それから、私はこのように理解したが、同族体というか、ノニルフェノールとオクチルフェノールはメカニズム的に相当似ているところがある。そうすると、量的なところは置いておいたとしても、毒性の強度の大小関係に関しては、ある種の整合性なるものを確認するという意味の使い方ができるのではないかと思う。
- 例えば、よく言われるが、PBDEsのように、一連の同族体もブロムの付く数により、ある種規則的に有害性が変わっていくことがある。なるべくそういう知見も使いながら、より説得的な値を見いだせるということを審議会に提案するのが、われわれのミッションの1つではなからうかと感じた。
- 菅野委員 そういう意味では、金子先生の用意されたスライドの中で比較できる項目をピックアップすると、ちょうど知られているノニルフェノールとオクチルフェノールのホルモン学的な差、3倍から10倍と許していただくとして、それを反映しているし、毒性はほぼ同じであろうというのも反映しているため、齟齬はないのではないかと生物学的には判定させていただきたい。
- オクチルとノニルの今の先生のご指摘に対しては、これを参考にした上で、今後はノニルフェノールに集中して大丈夫であろうと思う。
- 吉岡委員 今は5番と4番のどちらをしているのか、そこがよく分からない。
- 広瀬進行役 まだ4番だと思う。5番は化審法にという限定で、少し違う論点があるかもしれない。
- 吉岡委員 4番の場合は影響があるかないかということで、データを見れば影響はあると言い切れると思う。このデータに従って行えば、LOECは一番下の値になるということも間違いはない。問題は、補正というものをごどう考えるかという5番に移っているのではないか。今おそらく話されていたのは、ほとんど5番の話であり、4番は終わっているのではないかと思う。
- 広瀬進行役 その辺りに関してはいかがだろうか。
- 金子委員 今、吉岡先生がおっしゃった補正とはどういう意味か。
- 吉岡委員 先ほども意見が出たが、例えばLOECの値をこの委員会に変更するということも起こり得る。最初から取らないというのであれば議論の余地はなしで、初めからこの会も「これで解散」でおしまいである。
- 金子委員 けんか論みたいになってしまったが、このデータを見るとNPの毒性が非常に強く出ていると見える

ため、吉岡先生に怒られるかもしれないが、この試験はなかったものとして、やり直すべきというのが私の基本的なスタンスである。

理由はF1の成体でこれだけ差が出ており、F1の成体から次にすぐF1の繁殖期が来るため、これも議論があるが、この化合物が貧血とエストロゲン作用の両方を持っていることにより、高温になることで一般的には溶存酸素が低下するため、呼吸量が増えると摂取量が増えるということから考えると、このデータの比較は非常に意味がある。また、NPの毒性が強く出過ぎているため、このデータは残念ながら取るべきではない。結論を言ってしまうとよくないが、論点はそういうところである。

小山委員

今、金子委員がおっしゃった水温については、確かに影響があったかもしれないが、その大きさは分からない。また、溶存酸素と貧血が起こっているということだが、溶存酸素については先ほどの流水式を維持できているということで、問題はないと私は答えた。

貧血についても、金子委員あるいは柏田委員が引用された貧血の論文の暴露濃度が、今回のLOECの数十倍の濃度で起こった貧血をもって、貧血が起こったとおっしゃっている。果たして10ppb未満のところでは貧血が起こっているのか。これは何も示されていない。示されていないことについて、溶存酸素が低下して貧血が起こっているため、影響が大きくなっているというのは言い過ぎだと思う。

菅野委員

貧血の件は、この前の論議でもなしになっていたと思う。毒性が出ているかは私も気にして見ているが、カーブで見るとそうになっていない。カーブを描けば分かる。したがって、それは誤解ではないか。

広瀬進行役

金子先生の先ほどの話に質問したいのだが、毒性が強く出過ぎているということについて、産卵を見る限りは影響がない。ただ、一般毒性で先生は差があるとおっしゃる、その何十倍のことを言っているわけではないのか。産卵のことで一般毒性のことがごっちゃに聞こえたため、分けていただければと思う。

金子委員

これを見ていただくと、MEOGRT試験は大きく言うとreproductionへの影響及びエンドクリン活性、内分泌かく乱の両方を見られる試験系だと理解している。そうすると、最初の全長や湿重量は、ある面では毒性もしくはreproductionに関係する項目で、肝臓のVgはエンドクリン活性と二次性徴もそうである。産卵については8倍程度の差があるが、これは一般毒性プラス、エンドクリンの2つの作用の結果だろうと思っている。

この辺りは水掛け論になってしまうかもしれないが、貧血気味のものについては産卵数が落ちるというレポートがある。産卵数というのは何もエンドクリンだけではなく、一般毒性も含めた結果だろうと思う。このデータを見ると産卵数、reproduction及び毒性について、NPのこの結果は強く出ている。その強い根拠は何かというと、リファレンス化合物がなければ比較できない。ある試験が有効かどうかを試験の中でいくら議論しても駄目で、リファレンス化合物がなければ評価できないという意味においてOPを持ってきたわけである。

例えばAmesであれば、皆ご存じのように陽性対照及び陰性対照等を置き、その試験の感受性等を常に確認しながら行う。しかし、こういう長期の試験でリファレンス化合物がない場合においては、類縁体をもって比較することにより試験の妥当性を評価しない限りは、非常に難しいのではないかとと思う。

その観点からOPとNPを見ると、NPは同じ試験であっても、ほかのFLCTと比べても強く出過ぎている。今回のNPはガイドラインから外れた温度域、特にこのデータが取られているところは、すべて26°C以上、30°C近くまで上がっているため、そういう試験を取るとガイドラインとはいったい何かという気持ちになる。そういう面で、今回のNPのMEOGRT試験を受け入れることは非常に難しいというのが私の見解である。

- 菅野委員 山本先生がおっしゃったかもしれないが、バイオロジーであるため、ここは判定値で比較するわけにはいかない。dose response なりを見て、それで私はグラフを比較した。進行役が「全部ベンチマークを行わなければならないのはしんどいが」とおっしゃったが、おそらく行う必要もなく、メディエンスが行った OP は信頼できる。したがって、MEOGRT の NP が特段 MEOGRT の OP に比べて毒性が強かったという証拠はどこにもない。それを示すためにも、dose response をリニアで傾きを見ていただいたということである。
- FLGT を比較するのであれば、表で比較されるとバイオロジーではないため、同調できかねる。そういうことで、私は NP だけ特段に毒性が強かったということには同意しかねる。
- 吉岡委員 この表だが、NP が異常であるということをおっしゃるためにつくられたのかと思って見ていたが、FLGT 試験の OP/NP 比が 4.6 未満で、最高で 4.6 とすると、右側の MEOGRT の試験は 8 で 2 倍程度である。2 倍程度であれば、めちやくちや違うとは思わない。
- 広瀬進行役 私から見ると 2 倍から 10 倍は同等である。それを違うと言われると、2 桁違えば違うと思うが、1 桁はモデルの仕方や用量の設定でいくらでもずれる。ベンチマークドーズという提案をしたが、ベンチマークドーズもどのモデルを使うか、選ぶモデルにより同じデータでも 3 倍から 10 倍違うため、実はあまり解決にならない。一番私としてもよいのは、グラフを見て、傾きを見て、真ん中の線がどの程度ずれているか、それがかなり真に近い値が出る。あまりこのようなことを言うと、ベンチマークドーズは何のためかという話だが。
- また、どこからが有害性になるかというのは、ベンチマークドーズはその答えを出せない。生物学的に 10%か 20%が有意かというのは難しく、計算しても根本的な解決はできないような気がしている。ただ、そういう比較をしたほうがよいのか、それともこの実験そのものが、一般毒性を変動させたせいでノニルフェノールの産卵、内分泌の影響が起きたことをもって採用かということについては、いかがだろうか。定量的な話に使えるかどうか。論点が難しくなってしまった。
- 小山委員 進行役がご提案になった話について、確かに金子委員をはじめとして多くの意見で、水温が変動したことにより何らかの影響を受けているであろうことについては、私も反対しない。生態毒性試験の信頼性評価を行った立場としては、信頼性 1 はやり過ぎだということで、信頼性 2 として私たちはこのデータを採用したいと申し上げていた。
- そのあといろいろな議論があり、この値そのものを取るかどうかは、私個人としては信頼性があると思うが、それについては皆のご意見に従うつもりである。ただ、この試験がまったく使い物にならないということには同意しかねる。
- 山本委員 私も同じ意見だが、基本的に使えないというような試験ではないと思う。今まで生態毒性のいろいろなデータを見てきた。長期の試験もいろいろあるが、ある程度の逸脱はあり、その中で 2°C の逸脱というのを客観的に見ても、データ全体のどれだけ整理されているかという辺りを見ても、そこまでおかしいことはないということで、評価Ⅱの検討会の有害性評価の中では有害性ランク 2 とした。
- ただ、少し議論の余地があると思っているのは、金子委員が先ほどおっしゃられたように、強く出過ぎているところで何があるかということだが、これは確か菅野委員がおっしゃっていたが、低濃度域のところはコントロールとかなり類似している。垂成体のところにもそのような影響が出ていることをトータルに考えて、MEOGRT の試験法ガイドラインどおり統計解析をすると、ヨルクヒール・タブストラ検定をして 1.27 が LOEC になるが、産卵数や受精卵数の阻害率を見て十何パーセントになっていることをどういうふうにか考えるか。
- 当時、われわれ有害性評価を行った者としては、MEOGRT のデータはそれほど揃っていない。十分ない

のであれば、ガイドラインどおり実施するべきであろう。そういう考え方はあるということで、採用したと記憶している。ただ、先ほど東海先生もおっしゃっていたかもしれないが、これをそのまま使うというのであればよくないし、ある程度オクチルフェノールとの read-across のような考えも入れたらよいのではないかという話だった。

トータルに考えて、このような科学的な議論の中で、少し温度のところも不確実性があるのであれば、厳密にTG どおり 1.27 でそのまま行くのではなく、それに安全係数を掛けてどんどん過剰にというより、むしろ後半部分でやや影響が緩和しているところも含めて 9.81 と。1.27 や 2.95 のコントロールとの差をどのように考えるか、ここのところはやや過剰に見ているのではないか。9.81 を LOEC にするというのは 1 つの意見であると思う。そのような意見との整合性を取っていくということであれば、1 つの考え方かと思う。

ただ、この試験が最初から使えないとなってしまうと、おそらく今後のいろいろな物質のリスク評価自体がどんどん遅延していき、この試験は使えない、あの試験は使えない、これも使えない、もっと厳しく見ようとなってしまう。私はこれだけの期間をかけて、ある程度のクオリティーのデータが出てきたのであれば、少々の逸脱があってもできる限り使っていこう、その際に少しこういうところは大目に見ていこうという合意があれば、そのような議論をしてもよいのではないかと思った。

広瀬進行役

時間の関係もあり、進行役ではあるが、私としての意見を述べさせていただきたい。この試験を信頼性の観点と何が起きているか分からないという観点から採用したくない。一方で出てきたデータは、明らかに 1.27 は LOAEL で、ただガイドラインからすると少しずれたところにいる。私の意見は、生態系への影響という観点では、どんな条件であっても出た影響は出た影響であるため、何らかのファクターが加われば生態系に影響がある事象であろうということで、まずは採用したほうがよい。

ただ、ガイドラインは何のためにあるかというのは難しいが、ある程度の国際的なコンセンサスの下で、一定の横比較のためにガイドラインはあると思っており、影響があったかどうかについては一個一個の問題で判定する。一個一個の判定のこの試験については、条件は完全ではなかったが、何らかの影響はあったということで試験は成立する。しかし、ガイドラインあるいは国際的に見たときには、やはり少しずれたところで行っているため、その数字をそのまま受け入れるのは、不確実係数を何かするなり、何らかの制限があるだろうと私も思う。

そういうことで、この試験は採用する。LOEC は皆の合意として 9.81 は明らかに出ていますが、1.27 と 2.95 のところは確定できない。もし皆がそう言うなら、このあと用量相関の解析をしてもよいかもしれないが、それを解析しても結局 3 に入れるか、1 に入れるかはできないため、この試験は採用するが、LOEC は 1 から 10 の間にあるという扱いで、この論文を評価書の中で扱うという案を提案したい。いかがだろうか。

金子委員

これは 2 年前の 3 月に最初に議論させてもらった記憶がある。あの当時も言ったが、今も同じ考え方で、この論文自体の定性的な評価は正しいだろうと思うが、定量的な側面は受け入れがたい面がある。ガイドラインに完全に沿わなくてもよいが、ほとんどガイドラインからそれた試験の結果から規制値を決めるということは、絶対にあってはいけないと思う。論文全体を否定するという意味ではなく、定性的には正しいだろうが、定量的な面において、この数値からいろいろな工夫をして数字を変えたとしても、この論文から定量的な規制値を決めることには反対である。

小野委員

金子委員と広瀬進行役の方向性はなんとなく一致しているのではないかと思う。私も山本委員の考えに近く、このデータを全部使えないというのではなく何らかを受け入れることに賛成である。その上で、先ほど東海委員もおっしゃったように、そもそもどのエンドポイントの LOEC を採用するかという議

論が必要である。この論文で示された LOEC を必ず使わなければならないとわけではないだろう。。先ほど菅野委員がおっしゃったように、この辺りはすごく重なっているし、どちらが有意ということも、この図で完全に言い切るのは無理ということで、委員会として推奨 LOEC のような形で、条件付きでそういう数字を言っていくという辺りがよいのではないかと思う。

今日初めて来てデータを見させてもらい、試験系はコントロールと 9.81 という辺りでは、ある程度差はあることは皆さん認める場所であるため、そういう意味ではガイドラインに完全に準拠してなくても、ある程度このデータの存在意義は認めてよいのではないかと思う。その上で、この論文の数字をそのまま使わない、そこも熟議するのがよろしいのではないかと思う。

広瀬進行役 文章になるとどうするかというのは大変なところがあるが、全体の方向は今の方向でよい。ただ、このあと会議を進めて文言をしても、あまり建設的ではない気もする。その辺りについては、どこまでよいかという表現のやりとりはメール等で行っていくというのはいかがだろうか。この議論をしても、この先新しく解析データが出るとも思えない。

小山委員 私自身は、この試験がある程度、問題はあがるが成立している。したがって、1.27 というのも本来使う値であろうと思うが、この意見をずっと主張してもこの話は先に進まない。明らかにノニルフェノールのハザードがこの程度あることは分かってきつつあるため、できるだけ早くリスク評価を進めるべきであると考えれば、進行役が今おっしゃったような方向性でよろしいかと思う。

菅野委員 進行役の方針でよいと思うが、コメントだけ1つ。オクチルフェノールのデータも低用量のところは全部かぶっている。そこは質が全然違うデータであるという誤解は与えないほうがよい。グラフを見れば分かるが、フィッティングをかけて有意差を出しているため、群間比較を行うと重なり具合はノニルフェノールのデータもオクチルフェノールのデータもほぼ同じである。劣っているという話に直結するようなコメントは、論議の中からは外さなければならぬと思う。

広瀬進行役 細かい点はさておき、評価書には採用する。機械的に出た数字は、統計的には、この論文では LOEC と言っているため、それは評価書に書かざるを得ない。ただ、それを最終評価で定量的に扱うのは難しく、「9 未満であろう」というような書きぶりをするかは議論があるかもしれないが、どこかで皆に合意していただかなければならぬ。ただ、最終的に健康影響評価値を求める試験の根拠には難しいというのを、大きな結論として書き込むというところはよろしいか。

定量的にどう扱ったかというのはすごく曖昧で、考慮に入れながら結局は使っているかもしれないし、考慮に入れながら定性だけかもしれないが、それは今度ノニルフェノールの本当の健康影響評価書をどうするかというときに、また議論になると思う。とりあえず、ここでは評価書に載せると決まったことが一番である。それだけかもしれないが。

小山委員 私の理解は、いろいろな意見があり、結局 LOEC の 1.27 あるいは 2.95 も含めてかもしれないが、水温の影響があるかないかという意見がまとまっていない。そのため、今の時点でこれを使うのは無理であるというのが進行役のおっしゃっていることであり、この論文そのものが評価に値しないということではない。

広瀬進行役 もちろんそういう書きぶりができればと思っている。

金子委員 今の進行役のお言葉で確認させていただきたいのは、この論文の内容についての定性的なところは誰も異論はなく、それはよいと思う。定量的な数値の取り扱いの1点で、今後どうするかというところに違いがあるだろうと思う。

これを見ると、1.27 が出てくるのは F1 亜成体と F1 繁殖期のところである。皆も OECD ガイドラインを読むとよく分かると思うが、テストのクライテリアがあり、これを離れるとそのテストはアウトだ

が、一時的な deviationがあっても考慮するということが書かれている。これを見ると、まるきり OECD ガイドラインから外れている、ほとんど一致するところがないデータを取るということは、OECD ガイドラインのクライテリアは何のためにあるのかということに行きつく。

生態毒性については、ほとんどがテストの有効性が付いている。ところが、哺乳動物にはそういうものがほとんどない。それはなぜかということ、環境試験の場合、変態動物であるため、環境条件が非常に重要で結果に影響を与えるところがあり、このように環境条件がまるきり違う試験の数値データを規制値として取るのは、この議論は公開されるため、OECD ガイドラインから完全に外れているような結果も受け入れるということになると、結局ガイドラインは何のためにあるかということにたどりつく可能性もある。

その点は慎重に考えていただき、結論的には先ほど言ったが、定性的には受け入れられているが、定量的には受け入れると今後いろいろな大きい問題を、OECD ガイドラインを外れても全部取る、試験有効性基準を完全に外れても取るということで規制値が決まると、問題が大きいのではないかと思う。言葉が強すぎると思う。完全にガイドラインから外れているのではなく、ガイドラインから一部外れている。ガイドラインというのはいろいろな設定があり、その設定の全部が外れているのではなく、温度が一時おかしくなった、pH がずれているなどの部分が外れているのである。言葉の使い方1つで人のイメージは随分違うため、ある程度正確に科学的なことを述べておかなければ、本審に報告する際に非常に問題になってくると考える。

吉岡委員

二の句を継ぐ必要があるか分からないが、それは最初にここで申し上げたとおりで、ここからは余計なコメントになるかもしれないが、いやしくもリードラボをしているラボである。全部外れたら全部うまくいかないのは分かり切っているわけで、それを加味してデータを拝見し、それもオクチルフェノールのデータと比較した限りにおいて、このデータは少なくとも極端にはおかしくない、そこは尊重すべきであると思う。

菅野委員

でなければ、レベル2でよろしいとおっしゃったが、論文になったデータを今後全部排除するのかという話にも逆につながる。それをここで専門的な人が判断しているため、一部の逸脱がすべての逸脱であるという表記はよくないという吉岡先生の話もそのとおりだが、さらに内容で勝負するしかない。それは今後の方針としても正しいのではないか。もし方針として変えるのであれば、別途論議を展開しなければならないかと思う。

広瀬進行役

ガイドラインの方針に関しては、ここではなく別のガイドラインの話になっている。最後の結論だけ言うと、指針値に使うというところについては、皆も絶対使おうというところには行っていないと思う。ただ、使うかどうかという話について、ガイドラインから逸脱をたくさんしていると言うが、逸脱したものを全部使うとも誰も言っていない。この試験を見た限りにおいて逸脱はあったが、その程度は、少なくとも産卵に関しては、それだけ影響は出ていないというのは、たぶん認識として共通されたと思う。ただ、その大きさはやはり依然として100倍は違わないが、数倍程度の違いはあったかもしれないというところは否めない。

しかも、ガイドラインはいろいろな試験を国際的に並べたときには必然だが、1つ1つのデータの有効性は、それぞれの国の判断の下で使うか使わないかを最終的に決めている話である。ここでの専門家は、使える範囲ではある、少なくとも信頼性2であるということになると思うが、評価上、指針値をつくる扱いについては、素直に百パーセント使うのは難しいということにはいかがかかっている。

菅野委員

1から10の間にあるというコメントはあってもよいと思う。

広瀬進行役 それを入れるかどうかは、評価書を書いたときに行うことにしたいと思う。今ここでそこまで固定するのは難しいかと思っている。

金子委員 すごくよい締めくりだったが、信頼性ランク2は、私自身は反対である。

小山委員 環境省が行っているWGの信頼性ランクが2であり、それはここで話し合うことではない。

広瀬進行役 信頼性2を確定するのは尚早だが、少なくとも評価書に採用するところまでは決まったと思う。まとめの時間をつくらなければならなかったが、つくれていない。休憩を取って事務局でまとめる時間をつくり、そのあと素早く終了することにしたい。

(休憩)

事務局（小澤） お待たせして申し訳ない。先生方のご意見をすべて網羅できてはいないと思うが、事務局で概要を項目だけでも1回レビューさせていただく。

まず①試験条件、本試験の水温等の状況に係る認識の共有について。pH、水温について、試験は2月10日に終了しているのに、それ以降のデータも付いているのはなぜか。データの管理がきちんとされているのか気になるという質問が金子委員よりあった。回答としては山本委員から、研究目的で実施した試験であり、胚の孵化以降についても延長して観察を継続していたため、記録を取っていたということであった。

また、pHの変化についてのご質問は議題の範囲外であるが、試験前後の環境要因が試験に影響を及ぼしたことを確認するのは意味がある。pHの影響について議論してもよいが、pHの変化の原因追究はここでの議題ではない。

次に、室温の急な上昇が、同様に室温の上昇に寄与していると思われる。この問題を確認するため、水温のデータを出してほしいと東海委員よりご指摘があった。事務局としてチャートからデータを抜き出すという対応をさせていただく。

次に、停電時のエアレーションがどうなっているか、DOがどう変動しているかという質問が金子委員よりあった。それについて山本委員より、3週間の間ペアリングをすると、産卵数がだんだん減少していく現象はほかの試験においてもたびたび見られる。pHの変動か、DOか、水温かを証明するのは難しいというご回答があった。最後に最悪のシナリオを想定したお話があったが、生態影響の専門の先生方の経験上、問題ないというご回答があった。

11月22日の水温変動について原因は分からないと回答いただいたが、国環研ではMEOGRT試験以外でもこのような温度コントロールが何度も起きているのかというご質問があった。それについては山本委員より、室温、水温の変化はこの程度であったと推測するしかない。供給水の水温は安定しており、それにより相殺されるため、1~2°Cの範囲内であったと思われる。また、逸脱事項は試験機関側でも認めており、制御できていたかは推測の域を超えない。これ以上の議論はできないため、あるデータの範囲内で評価するしかないということであった。

②水温がNPの魚類毒性に及ぼす影響について。さまざまなご質問、ご意見があった。水温が影響を及ぼしたことは認識したが、影響の大きさについては認識を共有していないと吉岡委員からコメントがあった。若い段階の魚は、成魚に比べて感受性が高いというのが一般論である。ここで議論しても認識の共有は難しいため、具体的な議論を行ったほうがよいというご指摘が金子委員よりあった。ただし、高濃度のアセトアミノフェンの論文については今回、参考になるものではないというコメントが山本委員よりあった。

また、MEOGRT試験は有意差がつかなくなる傾向にあり、感度落ちるという認識を持ってよいかという菅野委員からのご質問については、一概には言えないという回答が吉岡委員よりあった。産卵数にどう影響するかは個々の試験で確認するしかなく、毒性一般については水温が影響するという認識の共有を確認した。ほかの試験は参考にならないと広瀬先生よりおまとめいただいた。

次に3、4、5番目の議題は一緒に議論されたため、特に分けていない。③本試験の水温が試験結果に与えた影響について、④NPの暴露による生物学的に有効といえる影響が検出されているかどうかについて、⑤MEOGRTの結果を用いて定量的なリスク評価に使う化審法のPNECを算出することの妥当性についてという議題であった。

まず、オクチルフェノールのデータとの比較があった。対数軸からリニアに書き換えてもらったデータ等も見て、オクチルフェノールのほうが10分の1弱い毒性と考えれば、ほぼ同じデータであった

ため、ノニルフェノールのデータはひどい試験結果であったとは思えないというコメントが菅野委員よりあった。また、Watanabeらの論文に従えば、ReproductionとGrowthにおいて最小濃度区で影響が出ている。全体を通して見ると、下の2つの濃度区において10%程度の阻害率が出ており、1.27をLOECとするしかないが、試験環境の影響をどのように割り引くかを定めるしかないという吉岡委員よりコメントがあった。

リニアの解析を行った目的は、試験が成立しているか確認することであり、試験は成立していると考えてよいだろうと菅野委員よりコメントがあった。難しい問題があるが、最大濃度での影響はホルモン作用か毒性か、専門家の先生にお伺いしたいということに関して、組織切片観察より精巣卵が確認されているという回答があった。

また、最後の化審法でのPNECの使用の妥当性については、1.27と2をプールすると有意差がつくため、3辺りをLOEC、その半分をNOECとするのがよいのではないかと。9.81では影響が取れているだろうというコメントが菅野委員よりあった。

金子委員からのプレゼンテーションがあり、F1垂成体においてほかの試験よりも影響が強く出ている。dose response curveの形は似ていても、絶対値として強く出ているということが示された。

ただ、NOAELは試験データの設計で変わってくるため、このような比較をする場合にはベンチマークドーズを用いなければ分からない。何倍かの毒性値が認められるが、2倍と10倍を区別することは難しいというコメントが広瀬委員よりあった。

山本委員からは、試験のバックグラウンドがあるため、LOECの比較ではなく相対的な値で比較すべきとコメントがあった。東海委員からは、この物質の場合、エンドポイントに何が適切かという議論をする必要があるというご意見があった。金子委員からは、NPは毒性が強く出過ぎていると見えるため、試験のやり直しをすべきである。貧血とエストロゲン作用のどちらも有しているため、水温の上昇により強く影響が出ているとご意見があった。貧血については以前の議論で決着しているというご発言が菅野委員よりあった。毒性が強く出過ぎているということについて、産卵と一般毒性を分けてもらえるかと広瀬委員からコメントがあった。

それについてはさまざまなご議論があり、何らかの数値が出ているため、生態系への影響が認められる。条件は完全ではなかったが、試験は採用できる。数値はそのまま受け入れるのではなく、何らかの制限を設ければよいと思う。9.81のところでは影響が出ているが、その下のところでの影響を採用するかの検討は必要であるというご意見があった。

最終的には、まとめたところを暫定で1つの文章にしてみた。「試験は採用できる。ただし、制限付きである。その制限の内容やレベル、毒性値の設定については、今後議論が必要である。また、評価書への記載については、今後別検討会で検討する必要がある」と、広瀬先生とご相談し、こちらを最終的な結論としてはいかがかということであった。

広瀬進行役 別検討会をするとまでは言っていない。「別に検討する」程度で。最終的には評価書を皆が合流する会議で検討するしかないと思う。ほかにわざわざ顔を合わせた検討の場を設ける必要まであるか。

金子委員 「試験は採用できる」というのは、具体的には何に採用になるのか。

広瀬進行役 詳細リスク評価書には載るといレベルである。

金子委員 要するに、こういう試験がノニルフェノールではあったということまでは書く。

広瀬進行役 そこまではよいと思っている。それを評価値の導出のときに使う、使わないも含めてどうするかは、まだここでは決められなかったという意味である。有害性評価Ⅱの評価書をイメージしている。

菅野委員 東海先生のおっしゃったエンドポイントというのは、何となく皆、合意で卵のことと言っていると思

う。

広瀬進行役

産卵数と受精率。

菅野委員

それが今のところ対象となるということによろしいか。

東海委員

MEOGRT の試験においてはそうである。

広瀬進行役

もちろん一般化してない。この試験だけについての話である。

金子委員

産卵数と受精卵数という根拠は、毒性値が低いから取ったのか、生物学的に重要だから取ったのか、どちらを意図しているのか。

菅野委員

定性的に見て、この試験としては成立していると判断できるためである。

金子委員

そういうことを聞いているのではなく、産卵数と受精卵数の数値が毒性値として、LOEC として取れるため、これを行うのか。例えば体長や重量のほうが高い値が出た場合はそちらを取るということ、要するに最小値がこれであるため、これを取るということか。

菅野委員

そういうことではない。MEOGRT の最大のエンドポイントがそこにあるからではないか。

広瀬進行役

目的とするエンドポイントがそれだからではないか。

吉岡委員

基本的に生態毒性の場合には繁殖、つまり次の世代を十分に残せるかどうかの問題になる。ピテロジェニンの濃度が上がった、下がったと言われても、現実の世界において例えば卵の数が減る、オスメスの比率がおかしくなるというようなことが出てこない限り、それを影響として皆に認めてもらうのは難しいだろうと思っている。

もちろん LOEC が低いほうを取るのは当たり前である。しかし、基本的には形態的な変化というか、産卵数や成長などの項目を重視したいと思っている。血液学的あるいは生化学的な変化だけをもって影響がうんぬんということは、難しいレベルにあるのではないかとと思っている。

山本委員

たぶん金子委員が今おっしゃっているのは、成長の話ではないかと思う。おそらく化審法は環境生物への影響に対して、基本的には次世代を残せるか、個体群の維持がゴールにあるのではないかと思うが、現時点で魚の試験は、化審法の試験法として TG 210 と言われている初期発達段階試験が使われており、成長がエンドポイントになっているということではなかったかと思う。

ただ、TG 210 という試験自体は、個体群の維持という観点では繁殖を見るべきだが、それが成長でも見られるかもしれない、見られることがかなり堅いと分かったため、TG 210 を使われているという経緯がある。今回、繁殖が一番大事であり、そのところの影響が出ている。当然、成長のところにも影響が出ているが、トータルに考えて、今回はこの試験全体を見て、産卵数と受精卵数を見ることになったのかと私は判断している。

金子委員

逆に、例えば成長のほうで LOEC が低い場合であっても、産卵数を取るということか。

山本委員

成長しなくて、成長が最終的に産卵に影響していなければ、必ずしもそうではないと思う。トータルに見るのではないかと私は思う。必ずしも、このときはこうだということは言えないため、今回のデータを見る限りでは、1.27 や 2.95 のところの成長への影響よりも、むしろ産卵数への影響のほうの方が重要ではないかと考えたとき、私はそのように考える。

広瀬進行役

今の観点は、ある意味重要かもしれないので入れておいてよろしいか。

菅野委員

あまり突き詰めて論議しなかったため、どちらでもよいのかもしれない。そこは環境の方々のコメントのほうの方が重要かと思う。

広瀬進行役

あとの評価の書きぶりに少し影響しそうな気がしたため、それはここの共通の認識の中に入れておきたい。

小山委員

成長を入れてもらうのは構わないが、結果として。

広瀬進行役 むしろ入れないと。総合的に産卵数とあれだけを。この試験に限ってはという話で、前置きを入れないと。

小山委員 ただ、成長を除外するというのではまったくない。成長も重要なパラメータである。

広瀬進行役 もちろん一般論として除外したいという話ではなく、今回の話は。

小山委員 今回についてはこれである。

広瀬進行役 そういうことにしないと、一般論と今回の話と一緒にになってしまうと。書きぶりはあとで相談し、その観点を少し盛り込めればよいと思っている。

上のほうは、細かいのは言いたいことはたくさんあるかもしれないが、最終的には今、映っているところだけを何とか合意いただき、あとは議事録を回すため、これは入れたくない、これは言い過ぎだというのは添削していただければと思う。

金子委員 ワーディングのことだが、「試験は採用できる」はやめていただきたい。採用できるというと全面的に認めたようになるが、私は断じて認めていないため、「採用できる」ではなく、「試験は有害評価書に記載する」としていただければと思う。一緒のことかもしれないが。

広瀬進行役 「採用できる」という言葉だけを外せばよい。

金子委員 言葉を取り、「試験は有害評価書に記載する」と。実質的には一緒のことだが、採用できるかどうかは見方が違う。

広瀬進行役 「採用できる」という言葉に、評価値を計算するのに使うという意味まで込めたくないという意味である。

事務局（小澤） そのように修正させていただいてよろしいか。

菅野委員 「ただし、制限付き」が浮いてしまうため要らない。「記載内容については」でいくか。「評価値等の記載ぶりについては」とただし書きのように書くか。

小山委員 「評価値等の記載内容については、今後議論が必要」ということか。

広瀬進行役 とりあえず、一旦はこれで結論ということにする。45分も追加して申し訳ない。お忙しいところ、ご協力いただき感謝する。

事務局（小澤） 議事録は先生方にお回しする。2週間程度お時間をいただくことになると思うが、ご確認いただきたい。

事務局（松崎） 今日は長時間、感謝する。NPについては今回である程度の結論が出たため、終了ということによりよろしいか。今回のメモも含めてお送りさせていただくので、何かコメント等があれば、よろしく願います。