

平成 21 年度第 8 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

化学物質審議会第 91 回審査部会

第 95 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会

合同審議会議事録

【第一部】

1. 日 時：平成 21 年 12 月 18 日（金） 13:00～15:15
2. 場 所：三田共用会議所 1 階 講堂
3. 出 席（五十音順、敬称略）

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委員

江馬 眞（座長）	高木 篤也	田中 博之
西川 秋佳	西原 力	長尾 哲二
能美 健彦	平塚 明	前川 昭彦

化学物質審議会審査部会委員

内田 直行	北野 大（部会長）	竹下 達也
田中 明人	西原 力	林 真
前川 昭彦	吉田 緑	

中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会委員

青木 康展	菅野 純	日下 幸則
白石 寛明	田中 嘉成	田辺 信介
中杉 修身（委員長）	花里 孝幸	吉岡 義正

事務局

厚生労働省 山本化学物質安全対策室長

経済産業省 實國化学物質安全室長

環境省 和田化学物質審査室長 他

4. 議 題

1. 前回審議結果の確認
2. 既存化学物質の審議等について
 - (1) 分解性・蓄積性について
 - (2) 難分解性・高濃縮性判定済み（予定）の既存化学物質について
 - (3) 人健康影響・生態影響について
 - (4) 第一段階改正化審法の施行に伴い良分解性及び分解性が明らかでない化学物質を第二種及び第三種監視化学物質に指定することについて
 - (5) 化学物質排出把握管理促進法の第一種及び第二種指定化学物質の一部を化審法第二種及び第三種監視化学物質に指定することについて
3. その他（生物濃縮性の評価におけるカテゴリーアプローチの利用について等）

5. 議 事

OMETI事務局　それでは、時間がまいりましたので、ただいまから平成 21 年度第 8 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化学物質審議会第 91 回審査部会及び第 95 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会の合同審議会を開催したいと思います。

本日は、いずれの審議会にも開催に必要な定足数を満たしており、それぞれの審議会は成立していることをご報告いたします。

また、各審議会から本日の会合への具体的な伝達手続はそれぞれ省で異なりますけれども、化審法第41条に基づく新規化学物質の判定に関する諮問が大臣よりなされている審議会もごございますので、よろしく願いいたします。

なお、本審議会は既存化学物質の審議と新規化学物質の審議、第 1 部と第 2 部に分けて実施いたします。本日は13時から15時30分までの予定で第 1 部として既存化学物質審議を公開で行います。その後、休憩を挟みまして、第 2 部は通常の新規化学物質の審議を行いますので、よろしく願いいたします。

審議に入る前に、お手元のお配りした資料の確認を行いたいと思います。まず資料 1—1、前回の分解性・蓄積性に関する審査シート、資料 1—2 は人健康影響・生態影響に関する審査シート、資料 1—3、前回の議事録です。それから、資料 2 になりまして、資料 2—1 は分解性・蓄積性の審査シート、一枚紙です。資料 2—2、分解性・蓄積性に関する情報です。A 4

の横の紙で1枚、資料2-3、既存化学物質の毒性評価についてとタイトルの最後にある紙が1枚あります。資料2-4、人健康影響・生態影響の審査シートがあります。資料2-5、分厚いとじたものなのですけれども、人健康影響に関する情報、資料2-6、生態影響に関する情報、資料2-7、第一段階改正化審法の施行に伴い良分解性というタイトルで始まる資料があります。資料2-8、審査シートです。良分解性等・人健康影響・生態影響に関する審査シートがあります。資料2-9、化学物質排出把握管理促進法という題名で始まる資料があります。資料3、生物濃縮性の評価におけるカテゴリーアプローチの利用についてと題した紙がございます。

参考資料になりまして、参考1は委員名簿、参考2-1と2-2はホチキスでとじたものになります。資料3、試験項目についてと最後に書いた紙が1枚、それから最後、資料4は分解性・蓄積性に関するデータがございます。もし不足がありましたら、事務局にお申しつけください。

では、本日の全体の議事進行につきましては、化学物質審議会審査部会の北野部会長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○北野部会長 わかりました。

まず初めに、本日の会議の公開の是非についてお諮りいたします。各審議会の公開につきましては、それぞれ規定のあるところがございますが、本日の会議のうち第1部は公開することにより、公正かつ中立な審議に著しい支障を及ぼすおそれがある場合、または特定な者に不当な利益もしくは不利益をもたらすおそれがある場合等、非公開となるべき場合には該当しないと考えますので、公開といたしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」の声あり)

それでは、本日の第1部は公開といたします。

なお、公開の会議の議事録は後日、ホームページ等で公開されますので、あらかじめご承知おきをお願いいたします。

まず第1に、議題1ですが、前回審議結果の確認について、事務局からご説明をお願いいたします。

OMETI事務局 前回の審議結果につきましては、委員の方々のご指摘を踏まえ、資料1-1から1-3のとおり、審査シート、議事録をとりまとめさせていただいております。ご意見等ございましたら、本日の会議終了までにお申し出いただければと思います。

ご意見等ございませんでしたら、内部手続が終了次第、各省のホームページ上で公開させて

いただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○北野部会長　　ありがとうございました。

それでは、既存化学物質の審議に移りたいと思います。まず議題2の分解性・蓄積性について、事務局からご説明をお願いいたします。

○OMETI事務局　資料2-1、2-2に基づきまして説明させていただきます。分解性・蓄積性につきましては、今回は1物質のみご審議いただきたいと思います。

説明は2-1に沿ってさせていただきます。まず名称ですけれども、1,4-ビス（イソプロピルアミノ）-9,10-アントラキノンというものでして、分解性につきましては既にご審議いただいております、難分解性との判定をいただいております。

蓄積性につきましては、濃縮度試験を実施しております、第1濃度区のBCFsが5,400倍、第2濃度区のBCFsが5,300倍という結果となっております。また、部位別試験も実施しております、可食部におきましては第1濃度区で4,300～4,700倍、第2濃度区で2,300～2,900倍。また、排泄試験につきましては、半減期、第1濃度区が3日、第2濃度区が3.4日という結果となっております、高濃縮性とさせていただきます。

以上、ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○北野部会長　　ありがとうございました。これについては、分解性については審議済みですので、蓄積性についての議論でよろしいですね。その前に、構造上、知見がありましたらお伺いしましょうか。ございますか。

○西原委員　　ないです。

○北野部会長　　それでは、蓄積性の審議に移りたいと思いますが、事務局案では高濃縮性ということをご提案されていますが、いかがでしょうか。ご質問、ご意見ありましたらお伺いしたいと思います。内田委員、どうぞ。

○内田委員　　設定条件は溶解度以下で適正でありまして、水槽濃度はほぼ完全に維持されておりまして、濃縮倍率も定常状態にほぼ達しております。問題は、脂質含量が増加ぎみなのですけれども、結果には影響を及ぼすほどではないということ。結果をみますと、5,000倍強の濃縮性でありまして、特に部位別濃縮倍率のほうで、腸管以外の内蔵で非常に高く濃縮していますので、高濃縮性という判断でよいと思います。

○北野部会長　　ありがとうございました。試験条件も妥当である、結果もこの判断でよろしいというご意見ですが、ほかに先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。――では、この物質につきましては事務局案どおり、難分解性、そして高濃縮性とさせていただきます。

ありがとうございました。

次に、既存化学物質審議のうちの分解性・蓄積性ですね。事務局から説明をお願いします。

○METI事務局 資料2-2につきましては、今の資料2-1の詳細の試験結果となっておりますので、こちらの説明は省かせていただきます。

○北野部会長 2-2が、内田先生が説明していただいた内容ですよね。2-3については類似物質の話でしたっけ。

○MHLW事務局 それでは、資料2-3に基づきましてご説明させていただきます。

資料2-3につきましては、A4の横長の紙1枚になっております。こちらには、ただいま高濃縮判定を受けました物質について、毒性情報を記載させていただいております。真ん中のあたりになりますけれども、毒性情報の項目というところがございまして、現時点で事務局のほうで入手している情報はございませんでしたので、なしと記載させていただいております。

したがって、判定案といたしましては、人への長期毒性についての評価案、高次捕食動物への長期毒性についての評価案につきまして、第一種特定化学物質に該当するかどうか判断するための十分な根拠がないことから、第一種監視化学物質相当であるとさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長 どうも失礼しました。ここで高濃縮性と判断されたので、その後に第一種特定化学物質に該当するかどうかのご審議をいただくわけですね。事務局案としては、十分な情報がないということで、第一種監視化学物質相当としたいということですね。ありがとうございました。

先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。——それでは、資料2-3どおり、第一種監視化学物質相当とさせていただきます。

次が分解性、蓄積性の審査ですね。2-4ですね。

○MHLW事務局 では、事務局から失礼いたします。こちらは議題2の(3)になります。人健康影響・生態影響についての既存化学物質の審議ということで、資料2-4に基づきましてご説明させていただこうかと思っております。よろしいでしょうか。

○北野部会長 済みません、ちょっとどたばたしました。失礼しました。今度は資料2-4についての審議となります。2-3までは今終わったわけですね。失礼しました。

○MHLW事務局 それでは、資料2-4に基づきましてご説明させていただきます。

まず最初に、審査シート1ページになります。官報公示整理番号4-96の物質につきまして

ご説明いたします。こちらの物質につきましては、人健康影響についてご審議いただきたいと考えております。人健康影響についての試験ですけれども、Ames試験は陰性、染色体異常試験は陰性、28日間反復投与毒性試験につきましては、NOELを100mg/kg/dayとさせていただいております。

人健康影響の判定根拠といたしましては、Ames試験及び染色体異常試験は陰性、NOEL100mg/kg/dayであることから第二種監視化学物質相当でないさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長　ありがとうございます。資料2—4の公示番号4—96の物質についての人健康影響評価についてご説明いただきました。事務局案としては、2ページ、Ames試験及び染色体異常試験は陰性、NOEL100mg/kg/dayであることから第二種監視化学物質相当ではないという意見ですが、まずAmesと染色体異常についてご議論をお願いいたします。

○能美委員　これについては、事務局の案のとおりで私は結構だと思います。

以上です。

○北野部会長　ほかの先生方、よろしいでしょうか。——それでは、28日間の反復投与試験の評価はいかがでしょうか。

○菅野委員　1,000mgから、SDラットで行われていまして、標的は主に肝臓ということで、推定根拠、その他の毒性は原案とおりで結構だと思います。

以上です。

○北野部会長　ありがとうございます。ほかの先生方、いかがでしょうか。いずれも原案とおりで結構ということですので、事務局案の判定案とおりでよろしいでしょうか。——次、江馬先生、お願いします。

○江馬座長　次に、2—139、2—143について説明をお願いします。

○MOE事務局　審査シート3ページをごらんください。

本物質につきまして、三種の生態毒性試験を実施いたしました。結果でございますが、藻類生長阻害試験の72時間NOEC値でございますが、0.00078mg/LのところはLOECでして、その1つ下の濃度区は定量下限値未満ということで、試験実施者は0.00020mg/LがNOEC値であると推定しておりますが、定量下限値未満ということで、1つ上の0.00078mg/Lを下回るということにさせていただいております。

また、ミジンコ急性遊泳阻害試験につきましては、48時間EC50は0.026mg/Lとの結果が得られております。

魚類急性毒性試験につきましては、120時間LC50が0.045mg/Lを上回るということで、最高濃度区で14%の影響が認められたということでございます。

生態影響判定根拠でございますが、魚類急性毒性試験において120時間LC50が0.045mg/Lを上回るが、藻類生長阻害試験において72時間EC50が0.00020mg/L、72時間NOECが0.00078mg/Lを下回り、ミジンコ急性遊泳阻害試験において48時間EC50が0.026mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしくお願いいたします。

○江馬座長 ありがとうございます。まず構造からコメントございましたら。

○西原委員 3級アミンですけれども、特に問題ないと思います。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほか、よろしいでしょうか。——次に、生態毒性についてコメントをお願いします。

○吉岡委員 試験法の関係から申し上げますと、いわゆるスタンダード手順から逸脱している部分というのは、藻類生長阻害試験で公比が3.2から4.0に変わっていること、及び魚類急性毒性試験において通常は96時間のものが120時間に変わっていることでございます。いずれもやむを得ない、または好ましい変更であると考えられると思います。ただ、個人的には藻類生長阻害試験で公比を粗くしたということは、むしろ濃度区をふやすべきであろうとは思っております。

報告書の中におきましては、EC50の算出方法の記載がわかりにくい点、それから、15ページ、藻類生長阻害試験のAppendix 3というところの図の中の一部に記載の異常があるということ、参考値等の濃度区における濃度の算出方法というものを本文に記載したほうが良いという意見はもっております。

事務局の提案された判定でよろしいかと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほか、よろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、本物質につきましては事務局案どおりの判定とさせていただきます。

○中杉委員長 続きまして、4—378です。ご説明をお願いいたします。

○MOE事務局 審査シート5ページでございます。本物質につきましても、三種の生態影響試験を実施いたしました。

結果につきましては、実測濃度を試験液調整時のものと時間加重平均をとったものの双方を記載しておりますが、本物質は試験液中で構造が変化することが推定されておまして、変化

物も一定の影響があるとレポート中で考察されていることから、毒性値は試験液調整時のものを採用させていただきました。

生態影響判定根拠でございますが、藻類生長阻害試験において72時間EC50は0.13mg/L、72時間NOECは0.022mg/L、ミジンコ急性遊泳阻害試験において48時間EC50は0.021mg/L、魚類急性毒性試験において96時間LC50は0.031mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしくお願いたします。

○中杉委員長　それでは、まず構造からコメントがございましたらよろしくお願いたします。

○田中（明）委員　構造的にはナフチルキノンの構造で、化学的に活性なものなので、重合したり、あるいは還元されてビスフェノールのような形になって、いろいろな作用を出すことがあるかと思ひます。

以上です。

○中杉委員長　ほかによろしいでしょうか。どうぞ。

○平塚委員　今ご説明がありましたように、還元されやすいということで、活性酸素をジェネレーションするような、ナフトキノンとヒドロキノンとの関係から、そういった意味で非常に不安定なものだと思ひます。

○中杉委員長　ありがとうございました。よろしいでしょうか。——それでは、生態試験の結果についてのコメントをお願いたします。

○吉岡委員　試験法上、分解をとめることはできませんので、表示といたしまして、試験調整時の算術平均を用いてEC50等を計算することはやむを得ないと考えます。そのほか、試験上の問題点はないと考えますので、事務局のご提案どおりでよろしいかと思ひます。

○中杉委員長　ほかにかがででしょうか。よろしいでしょうか。——ほかにご意見がないようでしたら、この物質についても事務局案どおり、第三種監視化学物質相当と判定をさせていただきます。

○北野部会長　それでは、次は2—140ですか、ご説明をお願いたします。

○METI事務局　次は議題2の(4)に移りまして、資料2—7で説明をさせていただきます。

○北野部会長　先に2—7にいきますか。失礼しました。それではお願いたします。

○METI事務局　それでは、資料2—7につきましてご説明させていただきます。タイトルが「第一段階改正化審法の施行に伴い良分解性及び分解性が明らかでない化学物質を第二種

及び第三種監視化学物質に指定することについて」とさせていただきます。

基本的考え方とところに書いてありますが、これは第一段階改正後の化審法との関連で今回指定するものであります。

第一段階の改正後の化審法におきましては、第二種及び第三種監視化学物質から難分解性の要件が外れるということになっております。このため、良分解性及び分解性の明らかでないものにつきましても、その中から第二種、第三種監視化学物質を指定するということになるかと思っております。

ただし、現時点で良分解性及び分解性が明らかでないすべての化学物質について、新たに包括的な有害性情報の収集・評価を行うことは、事務局としても大変困難であると考えております。このため、あらかじめ専門家による有害性情報の収集・評価が終了しております化管法、特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律ですが、この法律の対象物質から、これまでの考え方等を踏まえて抽出を行うことを基本といたしまして、それに加えてOECDのHPVプログラムへの貢献等を目的といたしまして、国が試験等を実施した物質につきましても、通常の判定基準に基づき指定したいと考えております。

また、難分解性物質について現行の低生産量の特例が適用される製造輸入量合計数量10トン以下というのがございまして、今回は良分解性及び分解性が明らかでない物質に関する措置ということでありまして、これは第二段階改正後の優先評価化学物質の指定を円滑化するという趣旨でございまして、来年度1年間に限り限定されるものでありますという趣旨にかんがみまして、暴露に関しましては、製造輸入合計数量が100トンを超えるものというように優先して指定をさせていただきたいと考えております。

以上が基本的考え方とございまして、具体的には2. と3. に化管法指定物質からの選定のやり方と、それ以外のものからの選定のやり方について記載させていただいております。

まず化管法指定物質からの選定につきましては、物質のリストは別添1-1と2-1につけさせていただきます。また、根拠データは別添1-2と2-2という形で整理させていただきます。

基本といたしまして、化管法第一種及び第二種指定化学物質のうち、良分解性及び分解性が明らかでない物質を対象といたします。ただ、化管法のほうは金属化合物等個別物質を特定できないものがありますので、そういったものは除外させていただきます。また、既知見通知等々の関係で、化審法第二種または第三種相当でないと判断されるものにつきましても除外させていただきます。有害性につきましては、このような形で整理させていただきます。

ます。

また、暴露の条件につきましては、第一種または第二種指定化学物質にもかかわらず、平成19年の実態調査におきまして、製造輸入数量の合計が年当たり100トン以下の物質は除外させていただいてあります。また、農薬に関しましては、農薬用途以外の出荷量が100トン以下のものは除外させていただいてあります。

有害性の条件ではありますが、第二種監視化学物質相当のものにつきましては、化管法指定物質から従来の化審法第二種監視化学物質への指定に関するこれまでの考え方を踏襲させていただきまして、以下のような化学物質を除外した上で指定させていただいてあります。以下のものというのは、化審法の審査対象外の化学物質、専ら医薬品及び農薬として使用されるもの等であり、既に化審法の一特及び二特に指定されている化学物質、人健康影響以外の観点で化管法の対象になった化学物質、生態毒性及びオゾン層破壊、これらについて除かせていただいたものが別添1-1のリストにある化学物質でございます。

また、第三種監視化学物質につきましても、これまでの考え方を踏襲いたしまして、以下の化学物質を除外した上で指定というような形であります。

まず、化審法の審査対象外の化学物質、既に化審法の一特及び二特特定化学物質に指定されている化学物質、生態毒性以外の観点で対象になった化学物質、人健康影響及びオゾン層破壊によるものということでございます。

これに加えまして、良分解性の化学物質につきましては、急性慢性の毒性比につきまして、現時点で定まったものがないということでありますので、生態毒性の急性毒性値からの慢性毒性値の外挿というのはなかなか難しいかなと考えておまして、1)で選定した物質のうち、慢性毒性試験のデータがある物質で、監視化学物質への妥当性の判定等に係る試験方法及び判定基準のⅡの(7)〔2〕で規定されている慢性毒性に係る判定基準、具体的にはNOEC 0.1mg/L以下を満たすものと指定するという考え方で選定しております。

以上が化管法からの抽出の考え方でございます。

次に、化管法指定物質以外からの選定でございますが、これは個別の審査シートという形で準備させていただいております。

暴露条件といたしましては、製造輸入数量が100トン以下の物質は除外する、農薬に関しては、農薬用途以外の出荷量が100トン/年以下のものは除外する。これは化管法からの抽出と同様の考え方をとらせていただいております。

有害性条件につきましては、OECDのHPVプログラムへの貢献等を目的といたしまして、

国が試験・評価を行った物質については、化審法二種及び三種監視化学物質の有害性に関する判定基準に基づき指定することといたしております。また、第三種監視化学物質につきましては、先ほどの化管法対象物質からの抽出と同様に、良分解性化学物質のACRにつきましては、現時点で定まったことがないこととございますことから、急性毒性からの慢性毒性値の外挿は行わないということで、慢性毒性試験のデータがある物質で慢性毒性に係る判定基準を満たすものを指定させていただいております。

以上が資料2-7の説明でございます。

○北野部会長　ありがとうございました。資料2-7に基づいて、今度は化審法が改正されるので、良分解性または分解性が明らかでないものから、第二種、第三種監視化学物質相当と指定するというので、資料2-7については化管法からの移行、次の資料2-8が個別に審査するわけですね。

○OMETI事務局　そうです。

○北野部会長　その移行というか、判断基準が出ております。それが1ページ、2ページに出ているのですが、まず先生方にお伺いしたいのは、この考え方で第二種、第三種監視化学物質相当に指定することの是非について、考え方等について、ご意見があればお伺いしたいと思います。

○中杉委員長　今のご説明で、生態毒性のほうで急性慢性の比がまだはっきりしないから、今回は慢性でやりますよという話でしたけれども、今、新規は急性のほうでやっているの、今回の措置は今回限りと考えてよろしいですか。今のところは新規化学物質については急性のデータを出していただいて、それに基づいて一応の判断をしている。そこら辺のところ、新規化学物質については急性ではなくて慢性の試験をやるのは非常に大変なのでということで、急性の試験で届け出をしていただいている話にしている、これはいずれ優先評価化学物質のほうに移行していくときに、もう一度、やり方というのは議論されることになると思いますので、これは今回の話の中で整理をしている。多分これで、今度の優先評価化学物質のときまでにもう一度同じようなことが起こるということでは多分ないだろうと思いますけれども、今回はこういう考え方でやるということではよろしいですねという確認だけです。

○MOE事務局　まず新規の化学物質に関しましては、良分解性の新規化学物質については毒性の審査の対象になりませんので、難分解についてこれまでどおり試験をする。一般化学物質から優先評価化学物質にするところは23年度からなってくるのですけれども、そこに向けては良分解性についてACRをどうするかというのは検討をしていきたいと考えています。

○中杉委員長　新規と既存で扱いが少しずれるので、これはそういう意味では移行過程のとりあえずの措置としてこのようにしていると解釈してよろしいですねということです。これは否定するものではなくて、仕方がないと思います。

○MOE事務局　そうですね。一般化学物質から優先化学物質のところについては、もう少し検討していきたいと思っております。

○北野部会長　新規については、良分解性物質についてはほとんどこういうデータは出てこないですよ。

○中杉委員長　基本的には新規は、難分解性物質についてやっているときに、NOECのデータを出してくださいということはいっていないのです。急性毒性で評価をしているので、今回は良分解性、急性毒性で評価をしませんよという話になるわけです。それは一応やめましょうという話にしています。少しずれがあるので、その確認で、移行期間でやるからテンポラリーに慢性毒性のほうで評価をしていると。そういう扱いだということですね。

○MOE事務局　そういう扱いでご理解いただければと思います。

○中杉委員長　それはやむを得ないかなと思いますが、確認として、今後こういう方向で行くとなると、新規物質のやり方が少しずれが出てきてしまうことがあるので、そこはまた議論して、ちゃんと考えなければいけないなと思いますので、それだけの確認です。

○MOE事務局　そういうご指摘もありますので、良分解性のほうのACRについて少し分析を進めまして、どういう扱いにするかというのは今後ご議論させていただければと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○北野部会長　結局、その辺の知見がまだないから、今回は慢性毒性のあるものについて指定していくということですね。

○MOE事務局　そうです。

○北野部会長　今後、ACRについて、良分解性のものについても少しご検討いただくということですね。

○MOE事務局　はい。

○北野部会長　先生方、よろしいでしょうか。この考え方ですが、いかがでしょうか。——特にないのですか。

　　そうしますと、この考え方で、資料2-7にあります化管法からの移行というのですか、化管法の物質を第二種、第三種監視化学物質に指定していくということについてご了解いただいてよろしいですね。ありがとうございました。

次が個別の……

○METI事務局 個別の試験のデータをとったものについてです。

○北野部会長 資料2-8から入るのですね。

○METI事務局 はい。

○北野部会長 どたばたして失礼しました。次は2-8から個別に審議していくということですね。それでは、2-140番からご説明をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、資料2-8、人健康影響に関する情報、最初の15物質につきましては資料2-5をもとにご説明させていただきます。

なお、本日につきましては、審議物質数が大変多いですので、事務局からのご説明につきましては、判定根拠のみの簡潔なものにさせていただきますことをご了承いただければと思います。

では、まず初めに資料2-8の2-140の物質からご説明させていただきます。審査シート1ページとなります。こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと反復投与毒性のNOELが8mg/kg/dayであることから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長 ありがとうございます。構造上の知見ももしあれば、伺っておいたほうがよろしいですか。

○MHLW事務局 恐れ入ります。お願いいたします。

○北野部会長 それでは、いつもどおり構造上の知見がもしございましたらいただいて、その後に変異原性、反復投与毒性についての内容について議論したいと思います。まずいかがでしょうか。構造上、トリメチルアミンでしたが。

○田中（明）委員 構造上は特にございません。

○北野部会長 ほかによろしいですか。——次はAmesと染色体異常ですね。特に染色体異常は陽性という判定になっておりますが、いかがでしょうか。

○能美委員 Amesのほうは陰性で、染色体異常は陽性で、必ずしも強いものでも弱いものでもないという、事務局案のとおりで結構だと思います。

以上です。

○北野部会長 ありがとうございます。ほかによろしいでしょうか。——それでは、28日間の反復投与試験の結果についていかがでしょうか。NOELが8mg/kg/dayになっていますが、

いかがでしょうか。

○高木委員 28日間試験が8、40、200mg/kg/dayで実施されております。これに先立ちまして、予備試験で500ミリ以上で死亡、胃粘膜の肥厚がみられております。認められた所見はここにありますとおり、胃への影響が強くみられておまして、アルカリ性で皮膚腐食性があるということから、そういったことで起こっていると思います。あと、精巣とか精巣上体に対する影響がみられております。ただし、頻度そのものはそれほど強いものではありません。ですが、コントロール値はみられていないということで、それを毒性ととったというのは妥当なところだと思います。評価についてはこのとおりで結構かと思います。

それに加えて、他の毒性のところの異常呼吸音で200ミリの雄でみられていますけれども、雌にも若干みられておりますので、それも加えていただきたいと思います。

以上です。

○北野部会長 事務局、そのようにつけ加えてください。NOELはこれでよろしいですね。ほかの先生方、いかがでしょう。前川先生、お願いします。

○前川委員 所見に関しては今ご説明のとおりでよろしいかと思っておりますけれども、ただ、審査シートにも書いてございますように、30.8%と非常に純度が悪い。逆にいえば不純物が含まれているということだと思うのですが、データをみる限りでは不純物がはっきりしないのですが、何か特別な不純物は含まれていないのですよね。

○MHLW事務局 こちらの物質につきましては、30.8%の水溶液となっておりますので、ほかに含まれているものは水という形になります。

○前川委員 問題となるような不純物はないということですね。

○MHLW事務局 そうですね。報告書をみる限りはございません。

○前川委員 結構です。

○北野部会長 ほかの先生方、いかがでしょうか。——それでは、この物質につきましては、判定根拠は2ページどおりということで、最終的な判定案は第二種監視化学物質相当とさせていただきます。ありがとうございました。

次は2—186ですね。お願いします。

○MHLW事務局 それでは、審査シートの3ページ、2—186の物質についてご説明いたします。

この物質につきましては、反復投与毒性試験のNOELが5mg/kg/day未満であることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長　ありがとうございます。この物質について、構造上の知見がありましたらお伺いしたいと思います。いかがでしょう。

○田中（明）委員　見たままの4級アミンだけで、特にございません。

○西原委員　追加で、4級アミンで水に溶けますので、生態影響の可能性はあります。

○北野部会長　次に、Amesと染色体異常は陰性という判定になっておりますが、いかがでしょう。

○能美委員　このとおりで結構だと思います。

以上です。

○北野部会長　ほかの先生方、よろしいでしょうか。陰性と判定すると。

それでは、次に28日間反復投与、NOELが5 mg/kg/day未満となっておりますが、いかがでしょう。

○西川委員　申し上げます。SDラットを使って強制経口投与で実施されております。推定根拠として、心臓の絶対重量が一番低い用量の5以上の雄からみられております。それと同時に、流涎も雄の5以上でみられておりますので、これらを推定根拠として、NOELを5未満としております。流涎ですが、報告書の考察にもありますように、刺激性である可能性も否定できないのですが、自律神経系に対する作用、ムスカリン様作用みたいなものがあるようですので、神経への影響を否定できないので、この流涎は所見としてとったほうがよいと思います。

あと、純度が先ほどのケミカルよりもさらに少なく、20.19%でありますので、この点、不純物等の情報があれば教えていただけますか。

○MHLW事務局　こちらの物質につきましても、最終報告書をみる限りは特段の不純物が入っているという情報は得られておりませんので、不純物につきましては、ほかは水だという認識を事務局としてはもっております。

○北野部会長　それから、先ほどの流涎が神経系の影響であるということですね。ほかによろしいでしょうか。前川先生、お願いします。

○前川委員　1つよろしいでしょうか。内容に関しては問題ないのですけれども、人健康影響の判定根拠として、「Ames試験及び染色体異常試験は陰性であり、NOEL 5 mg/kg/day未満であることから」と記載されておりますが、前のAmes、染色体異常は陰性ですので、「陰性であるが、NOEL 5 mg/kg/day未満であることから」というように文章を直していただいたほうがよろしいかと思っております。

○北野部会長　ありがとうございます。そのほうがはっきりしますね。陰性であるが、NOEL云々で。

ほかに先生方、よろしいでしょうか。お願いします。

○平塚委員　先ほど純度というお話をされているのですが、濃度を意味しているのではなくて、純度なのですか。

○MHLW事務局　そうですね。そのあたりの審査シートの記述につきましては、これまで純度と書いていたことから、純度と書かせていただいておりますけれども、この件につきましては調整をさせていただきたいと思います。確かに純度というのは若干語弊が生じるかと思えます。

○北野部会長　水溶液で濃度かもしれませんね。水を不純物と考えるという……。

ほかに先生方、よろしいでしょうか。——それでは、この物質につきましては、「であるが」に表現を変えさせていただきます。判定案につきましては、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。ありがとうございました。

次は2-1065に移ります。お願いします。

○MHLW事務局　それでは、2-1065についてご説明いたします。審査シートは5ページとなります。

こちらの物質につきましては、反復投与毒性試験のNOELが30mg/kg/dayであり、神経行動毒性がみられ、回復性が悪いということから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長　ありがとうございます。この物質についていかがでしょうか。構造上、知見がありましたらお伺いしたいのですが。

○西原委員　メタクリルアミドなので、重合したり、いろいろなことも起こしますので、毒性は強いと思います。

○北野部会長　ほかによろしいですか。——それでは、Amesと染色体異常のご議論をお願いします。

○能美委員　両方とも陰性というこの結果でよろしいと思います。

以上です。

○北野部会長　ほかに先生方、よろしいでしょうか。——それでは、Amesと染色体異常は陰性ということにさせていただきます。

次に28日間反復投与ですが、NOELは 30mg/kg/day未満ということと、神経毒性と反復回復性が悪いというようなご意見でしたが、ほかにいかがでしょう。前川先生、お願いします。

○前川委員 反復投与毒性試験は症状の上でも、また組織学的にも明らかに神経系への影響は明瞭にみられておまして、NOELとしては 30mg/kg/day未満であり、回復性も悪いということで問題ないかと思えます。

○北野部会長 ほかにいかがでしょう。西川先生、お願いします。

○西川委員 結論はいいのですけれども、他の毒性で臓器重量の変化が記載されていないので、かなり幾つか動いていると思いますので、追加しておいたほうがいいと思います。

○北野部会長 よろしいですか。吉田先生、お願いします。

○吉田委員 この物質はアクリルアミドと同じような毒性を示します。人健康影響評価のところなのですけれども、この文章ですと、神経行動学的毒性と思われるというのですが、これはむしろ神経毒性なので、「行動学的」をとって、むしろ「神経毒性」とされたほうがいいのではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○北野部会長 6ページですね。判定根拠のところですが、「神経毒性と思われる」と文章を直したらいかがかというご提案がございましたが、よろしいですか。——それでは、このように直してください。「行動学的」をとるわけですね。

ほかによろしいでしょうか。——それでは、判定根拠を先ほどの「行動学的」というところをとって、最終的な判定案は第二種ということにさせていただきます。ありがとうございました。

○江馬座長 次に、2—608について説明をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、2—608についてご説明いたします。審査シート7ページになります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと、反復投与・生殖発生毒性のNOELが 10mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当であるとさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長 まず構造の面からコメントございましたらお願いします。

○田中（明）委員 単純な構造なのですけれども、こちらの新規に直接関係しないのかもしれないのですが、この化合物、昨年ぐらいから非常に注目を浴びている化合物で、iPS、山中先生は遺伝子を導入されていましたが、化合物でiPSを導入するときに必須の化合

物といわれているもので、核に対して特別な作用をもっていることが示唆され、注目されている化合物かと思えます。

以上です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、Ames、染色体異常試験についてコメントをお願いします。

○能美委員 Amesテストのほうは陰性ですけれども、染色体異常については陽性ということで、培地のpHの影響というのも、試験研究機関のほうで検討しているようですが、必ずしも培地のpHが下がっているということではないということ、こちらにありますような陽性という結果でよろしいと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、反復投与試験・生殖併合試験についてコメントをお願いします。

○吉田委員 申し上げます。SDラットを用いまして、10、50、250で試験が行われております。毒性のターゲットとしては、一般毒性としては腎臓です。ただ、出産時につきまして、出産率の低下ですとか出生率の低下、あとは生存児数の低下等が認められております。推定根拠ですが、分娩の異常が50で認められ、かつ、強い変化ではございませんけれども、反復投与毒性といたしまして、血液に50で白血球数の減少が認められているということを根拠に、反復投与、生殖発生毒性とも10ということになっております。しかし、子どもの影響が認められているのは、親にも影響が認められているということになります。事務局のこの案でよろしいかと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。長尾先生、生殖、よろしいでしょうか。

○長尾委員 今ので結構です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。それから、審査シートですが、7ページの一番最後の「分娩中」を除いて、「難産のため」だけでいいと思えます。それから、推定根拠のところ、分娩及び哺育行動の異常、他の毒性のところの最後の行、「哺育0日」、これは生後のほうが言葉としてはいいのではないかと思いますので、修正をお願いします。

そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、事務局案どおり、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

次に、3—1183についてコメントをお願いします。

○MHLW事務局　それでは、3—1183についてご説明いたします。審査シート9ページとなります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であること、反復投与毒性のNOELが10mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長　まず構造のほうからコメントをお願いします。

○西原委員　アルデヒド自身の反応性が高いのであれですけれども、もし代謝されて、アルデヒドがカルボン酸になったときはサリチル酸になりますので、いろいろな影響が出てくるというのは当然だと思います。

○江馬座長　そのほかよろしいでしょうか。——次に、Ames、染色体異常についてコメントをお願いします。

○能美委員　Amesテストのほうは陰性ですけれども、染色体異常のほうはいろいろな異常が出てきて、特に+S9、代謝活性化がある場合には数的な異常が出るということで、陽性という結果です。

以上です。

○江馬座長　そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、反復投与試験、生殖併合試験についてコメントをお願いします。

○菅野委員　SDラットで経口で投与されていて、予備試験等で毒性が強くて、400、200mg/kgで死亡が出たということで、トップが160からの試験になっております。反復投与毒性のほうのターゲットは、まずメインは肝臓でして、この反応を一言でいうと、糖代謝等々、代謝のところには第一撃が入っているような形の所見だと思います。生殖毒性のほうは、それに関係するかどうかであります。一応そういう変化と影響が出ているということでもあります。その他の毒性等々、記載どおりでよろしくて、NOEL判定、反復10mg/kg/day、生殖40mg/kg/dayで結構だと思います。

以上です。

○江馬座長　ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。

○吉田委員　生殖発生にも絡むのですけれども、推定根拠で哺育4日で全児死亡という個体が2腹あります。この個体の母親ですけれども、乳頭の未発達という例が2例あるので、これも毒性所見として記載していただきたいと思います。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。生殖につきまして、長尾先生、よろしいですか。

○長尾委員 結構です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。

○高木委員 今回の同じところで記載の仕方なのですからけれども、全児死亡と書いてあると、本当に全部死んだような感じなので、同腹内新生児死亡増加とか、一部が死んだというようにわかりやすく記載したほうが良いと思います。

○江馬座長 死亡児数がふえているという表現にしたほうが良いということですか。

○高木委員 同腹内の死亡の数がふえた。

○江馬座長 全児死亡の母体がふえたということですね。

○高木委員 そうですね。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——それから、推定根拠の一番下の行の低体重の哺育0日、その後の哺育4日を生後0日、生後4日に。子供の場合は生後何日で、親の場合が哺育何日といったほうが良いかと思えます。

そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、記載を改めてもらって、判定は事務局案どおり第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

次、5—56について説明をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、5—56についてご説明いたします。審査シートは11ページからになります。

こちらの物質につきましては、反復投与毒性試験のNOELが40mg/kg/dayであり、神経行動学的毒性所見及び毒性学的に重篤な変化が認められることから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長 まず構造からコメントをお願いします。

○田中（明）委員 水溶性の高い有機溶剤として使いやすそうな構造かと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、Ames、染色体異常試験についてコメントをお願いします。

○能美委員 この物質については、両方とも陰性ということでよいと思います。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。――28日間反復投与試験についてコメントをお願いします。

○高木委員 28日間試験が10、40、150、600mg/kgの4用量で実施されております。これに先立ちまして予備試験で、100mg/kg以上の用量で自発運動の亢進がみられています。それは本試験でもみられています。そのほかの所見として、精巣に対する影響が強くみられています。あと、血小板の低下、白血球の低下等の血液系に対する影響もみられています。評価についてはこれで結構かと思えます。

あと補足ですけれども、この試験とは別に発がん性試験が米国NTPで実施されておりまして、雌のマウスで肝がん、雄のラットで腎がんの増加傾向があるということが報告されております。

精巣については、回復期のところにパテキン期精母細胞、特定のステージに対する影響が記載されていますけれども、別の試験ではほかの生殖細胞全般にも影響するということが記載されております。

あと字句の修正で、11ページの推定根拠の一番下の「皮膜炎症」の「皮」という漢字が違っているのですが、そこを直していただきたいのと、上の段の名称のところのテトラヒドロフルフリルアルコールというのが、タイトルだとテトラメチルフルフリルアルコールとなっているので、統一していただきたいと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。お願いします。

○吉田委員 結論はいいのですが、推定根拠の1つの脾臓の赤脾髄萎縮というのが報告書の132ページにないのですが、この辺はどうなっているのでしょうか。本文にも124ページに赤脾髄の記載があるのですが、150以上で萎縮しているという記載はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○江馬座長 ほかの毒性の先生でご確認いただいた方がおられましたら、お願いします。

○MHLW事務局 事務局から失礼いたします。この件につきましては、後ほど確認をいたしまして、委員の先生にご確認いただいて、後日修正をさせていただくという形にさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。――判定根拠に回復性が悪いということを入れたほうがいいのかと思うのですが、よろしいですか。

そのほかよろしいでしょうか。――よろしいようでしたら、事務局案どおりの第二種監視化

学物質相当とさせていただきます。

○中杉委員長　　続きまして、3—2259です。ご説明をお願いします。

○MHLW事務局　　それでは、3—2259の物質につきましてご説明いたします。審査シートは13ページからになります。

　こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であること、反復投与毒性試験のNOELが20mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただいております。

　ご審議のほどよろしく願いいたします。

○中杉委員長　　まず構造からコメントがありましたらお願いします。

○西原委員　　特にないのですが、ちょっと考えられるのは、いわゆるチクロの代謝産物と一部似ているということ。

○中杉委員長　　ありがとうございました。そのほかよろしいでしょうか。——それでは、変異原性試験の結果についてコメントをお願いいたします。

○能美委員　　Ames試験は陰性でありますけれども、染色体異常試験につきましては+S9、-S9。特に+S9群で構造異常が2ドーズで上がっていますので、陽性という結果でよいと思います。

　以上です。

○中杉委員長　　よろしいでしょうか。——それでは、次に反復投与毒性試験の結果についてコメントをお願いいたします。

○西川委員　　SDラットを使って3用量の強制経口投与で試験をされております。推定根拠として、流涎が中間用量の70以上の雄、雌でみられております。神経症状と思われる痙攣がやはり70以上の雄、200の雌でもみられております。したがって、流涎は神経毒性に関連したものであると考えられますので、所見として当然とったほうがよいと思います。

　その他に、血液学的検査というのは間違いで、正しくは血液生化学的検査で、リンが70以上の雌、カルシウムが70以上の雌でみられています。その他、重量変化として卵巣の絶対重量が70以上、当然雌ですけれども、みられております。

　他の毒性のところにも血液生化学的検査と書くべきところが、血液学的検査になっておりますので、訂正をお願いします。

　回復性については、リンの増加が残っておりますけれども、それほど明らかな毒性学的な変化ではないと思うのですが、一応回復性もやや悪いというようなことです。結論としては、事

務局案どおりで結構だと思います。

○中杉委員長　ほかにコメントございますでしょうか。——よろしいでしょうか。回復性の話は判定根拠のところに加えなくてもよろしいですか。

○西川委員　私はいいと思うのですが……。――

○中杉委員長　よろしいでしょうか。——それでは、ほかにご意見がないようでしたら、この物質については判定はこのとおりで、事務局案どおり、第二種監視化学物質相当と判定させていただきます。

引き続きまして、2— 235です。ご説明をお願いします。

○MHLW事務局　それでは、2— 235の物質についてご説明いたします。こちらは審査シート15ページからになります。

こちらの物質につきましては、反復投与毒性試験のNOELが200mg/kg/day未満であり、神経行動毒性と思われる毒性学的に重要な所見がみられることから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○中杉委員長　それでは、構造からコメントをお願いいたします。

○西原委員　単純なジアルコールです。

○中杉委員長　ありがとうございました。よろしいでしょうか。——それでは、変異原性試験の結果についてのコメントをお願いします。

○能美委員　これは両方とも陰性ということでよいと思います。

以上です。

○中杉委員長　続きまして、反復投与毒性、発生毒性の併合試験の結果についてのコメントをお願いいたします。

○前川委員　これは最高用量は800でやっているのですが、予備試験では最高用量1,000までやっております。その結果として、活動性が一部では亢進をするというような、ちょっと奇妙なデータが出ております。本試験でも推定根拠としては200以上で活動性が増加をするというような所見が出てきます。ただ、高用量ですと活動性はむしろ低下をしております。一般的には活動性は高用量では低下し、さらにそれ以上になりますと、昏睡でありますとか、神経系への影響がみられております。その結果として、そこに書いてございますように、人健康への影響としては、NOELは200未満ということになります。というのは、最低用量が200でありますので、それ以下はやっておりますので、最低NOELは200ということになりま

す。

人健康への判定根拠ですけれども、「Ames試験は陰性であるが染色体異常試験は陰性であるが」となっておりますが、ちょっと文章を変えていただきまして、「Ames試験、染色体異常試験はともに陰性であるが、NOELは200mg/kg/day未満であり神経行動毒性と思われる毒性学的に重要な所見がみられることから」というように直していただきたいと思います。

200という値はちょっと高いのですけれども、それ以下のデータがございませんし、内容として神経行動毒性と思われる重要な所見ということもあり、第二種監視化学物質相当という判定でよろしいかと思えます。

○中杉委員長 発生毒性のほうについてはいかがでしょうか。

○長尾委員 リプロトックスについては、内容的にはこれで結構ですが、先ほどからやはり気になっているのは、審査シートごとというか、物質ごとに用語の統一が余りとれていないということで、これは改めて修正して事務局に提出したいと思えます。

○中杉委員長 よろしく願いいたします。

それでは、反復投与毒性、生殖発生毒性についてのほかのコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。——それでは、判定根拠のところ、文章の整理をしていただいて、判定は事務局案どおり第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

○高木委員 すみません。今のケミカルで1つだけ追加で、これは脱法ドラッグとして用いられているという話なので、それだけコメントします。

○中杉委員長 追加情報ということでよろしいですね。

それでは、3—959、お願いいたします。

○MHLW事務局 それでは、3—959の物質についてご説明いたします。審査シート17ページからとなります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと、反復投与毒性試験のNOELが100mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○中杉委員長 それでは、構造からコメントをお願いします。

○西原委員 臭素が塩素になった場合は非常にあれだったので、ほぼ同じような毒性もあらわれるのではないかと思います。

○中杉委員長 ありがとうございます。そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

——それでは、変異原性試験についてコメントをお願いいたします。

○能美委員　Ame s 試験は陰性でよいと思います。染色体異常試験も陽性は陽性でありませけれども、陽性になっているのが、致死が起きる、細胞毒性が起こる1つ手前のドーズでのみ陽性になっておりまして、いわゆるドーズレスポンスというのがうまくとれていないという点があります。ですので、今の判定の言い方、仕方にしますと、軽微な陽性というような言い方もできるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○中杉委員長　いかがでしょうか。林先生。

○林委員　私も、軽微とまでいっていいかどうかはわかりませんが、かなり弱いものであることには違いないと思います。したがって、最終的な判定につきましては、一般毒性のほうの知見の判定を重視ということになるかと思えます。

○中杉委員長　変異原性試験、ほかにコメントよろしいでしょうか。

○竹下委員　私も全く同じ意見なのですが、誘発のレベルが20%を超えていますので、毒性のあるところではありますけれども、軽微とまではいえないかなと思います。

○能美委員　事務局の判定基準の文書に、私も軽微な陽性という言葉が余り適切ではないのではないかと思うのですが、ただ、規定としては再現性や用量依存性に乏しい場合、またはおおむね50%、あるいはそれ以上の細胞増殖阻害が起こる濃度でのみ陽性の反応等は原則として軽微な陽性と判定するというような言い方になっているのです。必ずしも弱いという意味ではなくて、1ヵ所だけで出てくる、それがたくさん染色体異常を起こしたとしても、この言い方だと軽微な陽性という言い方になるものですから。ただ、このカテゴリーで、定義に従っていると、この物質は軽微な陽性と。実際の感覚とは違いますが、そういう言い方になるかと思えます。

○中杉委員長　事務局、強いのと普通のと軽微と、その3種類でしたっけ。

○MHLW事務局　そうですね。現在の判定根拠というか、判定基準につきましては3段階という形になっておりますけれども、あくまでも言葉じりをとらえるとあれですが、原則としてというようなところもありますから、ここは専門的にご判断いただいて、別の言い方のほうがよろしければ、そのように書きかえさせていただくという形をとらせていただきたいと思います。大変申しわけありませんが、そこは専門的なご判断をいただきたいと考えております。

○中杉委員長　軽微と普通の間は弱いという表現があるのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○能美委員　一般的にいえば、例えば疑わしい陽性とか、擬陽性とか、それに近いような形

かなという気もするのですが。

○中杉委員長　いかがでしょうか。

○林委員　原則論と個々の場合で使い分けざるを得ないと思うのですが、この場合には弱い陽性という表現でもいいかと思います。軽微とってしまうと、今、この調査会の場面では無視してもいいという程度の話になるので、ここでは、それよりかは出ていることは出ているけれども、強さとしては弱いものかというようなニュアンスでいいかと思います。

○中杉委員長　判定のところに微妙にかかわってきそうな感じがしますので、とりあえず弱いということにさせていただいて、また反復投与毒性試験、併合試験の結果をご説明いただいて、そこの文章を考えたいと思います。併合試験の結果についてのご説明をお願いいたします。

○吉田委員　申し上げます。トップドーズを 1,000 といたしまして、SD ラットを用いまして 3 用量で投与が行われております。主な毒性は腎臓でして、雄に認められております。300 から腎臓への影響が認められております。そのほかの毒性は雌雄ともトップドーズのみに体重あるいは肝臓、胸腺等に認められております。子供への影響はトップドーズのみで、親に体重等に影響が認められる量で認められております。子供への影響といたしましては、4 日の生存率の減少及び体重が減少しています。

また、ここも先ほどの江馬先生の修文ですけれども、哺育でなくて生後としてください。

NOEL につきましては事務局案でよろしいと思います。

以上です。

○江馬座長　発生毒性についていかがでしょうか。

○長尾委員　結構です。

○江馬座長　ほかの先生方、いかがでしょうか。

○西川委員　確認なのですが、推定根拠に腎の尿細管好塩基性化が 300 以上の雄であるということなのですが、資料 2-5 の 201 ページのテーブル 4 に表があるのですが、一番下に腎臓の所見があって、頻度は 8、9、9、12 で、グレードが上がったのかなと思って、次の 203 ページをみますと、同じようなところに所見があって、非常に微妙な変化です。ですから、それをどのように考えるか、一応ディスカッションしたほうがいいと思います。

○中杉委員長　いかがでしょうか。吉田先生。

○吉田委員　今まで、有意差がなくても、10 例中、コントロールがゼロの場合、2 例程度の変化はとっていることがあるのですが、私もこれはちょっと微妙かなというのは思って

おります。もう一回、しなくてもいい変化に入ってくるかもしれないと思っています。

○中杉委員長 前川先生、お願いします。

○前川委員 今回のディスカッションにも絡むのですけれども、そういうこともございまして、毒性の内容とか程度を考えましても非常に弱いということもございまして、先ほどの変異原性のデータとも絡めますと、このケースに関しましては、二監相当ではないというのが最終的には私の判断です。

○中杉委員長 いかがでしょうか。

○林委員 私も前川委員の判断を支持いたします。染色体異常につきましても、これまでここで合わせわざとして使ってきたような類のものではないような気がいたします。

○中杉委員長 両方ともみえているけれども、お互い補完してというところまでいかないということですね。いかがでしょうか。どうぞ。

○前川委員 これは2, 4, 6-トリブロモフェノールですけれども、たしかこれは類薬がありましたよね。なかったですかね。私、調べてくる時間がなかったのですけれども。

○MHLW事務局 最初のところがうまく聞き取れませんでした。先生のご発言をもう一度よろしいですか。

○前川委員 2, 4, 6でなくて、2, 3, 5とか何かその辺のところの類薬。

○MHLW事務局 類縁化合物ということですか。

○前川委員 ええ。

○MHLW事務局 済みません、今、手元にそういったものをもっておりませんので、後ほど調べまして、この場では難しいですから、また先生方にご提示するという形をとらせていただこうかと思えます。

○中杉委員長 今ご発言いただいている先生方のご判断では、第二種監視化学物質相当にしなくてよろしいのではないかというご意見が出ていますが、ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。そういう結論でよろしいでしょうか。特段ご意見がなければ……。

○高木委員 もう1つだけ気になるのは、下の100mg/kg群だけなのですけれども、エオジノフィリックボディーの有意な増加が出ていて、これを雄ラット特異的なものと考えれば、それほど気にしなくてもよいのかもしれないのですけれども、一応低用量から影響があるようなので、そこのところも考えたほうがいいのではないかと思います。

○中杉委員長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

○前川委員 腎臓のヨジのフィリックボディーに関しては、かなり雄特異的な変化で、特に問題とす

る所見ではないと思います。

○中杉委員長　いかがでしょうか。よろしいでしょうか。——それでは、二監相当でないという判定でよろしいでしょうか。——この物質につきましては、事務局案は二監相当という判定案でございましたけれども、二監相当ではないという判定をさせていただくことにしたいと思えます。

○北野部会長　次に、3—500に移ります。ご説明をお願いします。

○MHLW事務局　それでは、3—500についてご説明いたします。審査シート19ページとなります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと、反復投与毒性試験のNOELが100mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしくお願ひいたします。

○北野部会長　ありがとうございました。何か構造上の知見がありますでしょうか。

○田中（明）委員　普通のフェノールです。それ以上はありません。

○北野部会長　ほかによろしいでしょうか。——それでは、変異原性の議論をお願いします。

○能美委員　Ames試験は陰性で、染色体異常試験は陽性で結構です。このままでよいと思えます。

○北野部会長　ほかの先生方。林先生、どうぞ。

○林委員　これも陽性でいいと思うのですが、実際の中身をみてみますと、細胞が死ぬ用量の2分の1程度のところで、強い場合でも20%程度までしか出ていなくて、その半分の用量のところではほとんどコントロールレベルというようなことなので、先ほどの物質と似たような反応だと。用量は少し低いのですが、反応的には似たようなものだと考えております。

○北野部会長　ありがとうございます。陽性ではもちろんよろしいですね。

ほかにはよろしいでしょうか。——それでは、28日間の反復投与毒性試験の結果についてご審議をお願いします。

○菅野委員　ラットを用いた経口投与で、一言でいうと、フェノール毒の毒性で説明がつかうと思えます。中枢影響、肝臓、直接刺激ということで、肝臓への影響、前胃、胃袋への影響、よろめき歩行、流涎等々、神経症状という形だと思えます。

判定どおりで結構ですが、判定根拠のところに回復性で体重の戻りが悪いという所見があり

ますので、回復性も悪いことからという一文をつけ加えていただくほうがよいかと思ひます。

以上です。

○北野部会長 回復性も悪いことからつけ加えてください。

ほかの先生方、よろしいですか。前川先生、お願いします。

○前川委員 一言だけなのですけれども、今おっしゃっていたように、これはフェノール類で、毒性の内容としてはフェノール毒ということですので説明できますし、問題はないかと思ひます。ただ、報告書を読ませていただきますと、報告書のできが極めて悪いということす。特に用量設定の根拠にかかわる記述も非常に悪いし、審査シートでみてみますと、例えば22ページのところに貧血の所見が出ております。みていただきますと、例えば30の雄で赤血球系に変化が出ていまして、これは雄のほうで明らかに貧血が出ている。しかしながら、その下をみてみますと、ビリルビンの上昇ですとか、脾臓の重量の増加、あるいは髄外造血というようなものは雌のほうでふえている。なぜ赤血球系、血液検査では雄で、脾臓の所見は雌でしか出ていないのか、そのようなことなども一切ディスカッションをされておひりません。そのようなことも含めて極めてできが悪いという一例です。

○北野部会長 先生、それは次の物質ですので、次の物質に移ったときに、その辺またご審議願ひます。

○前川委員 ごめんなさい、ページを間違えました。失礼しました。

○北野部会長 ほかによろしいでしょうか。——それでは、この物質につきましては、20ページの判定根拠のところに戻復性も悪いことからということをつけ加えていただき、事務局案どおり、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

次に、2-1514をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、2-1514についてご説明いたします。審査シート21ページとなります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと、反復投与毒性試験のNOELが7.5mg/kg/day未満であることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしくお願ひいたします。

○北野部会長 ありがとうございます。メタクリロニトリルですが、構造上の知見、何かいただけますでしょうか。

○西原委員 反応性に非常に富んでいますので、いろいろな毒性が出てくると思ひます。

○北野部会長　ほかにはよろしいでしょうか。——それでは、Ames陰性、染色体異常陽性ですが、いかがでしょうか。

○能美委員　そのとおりで、Ames陰性、染色体異常陽性で結構だと思います。ただ、ちょっと前の物質のときにいいましたけれども、D20の値が0.090となっているのですが、資料をみますと、0.2mg/mL程度ではないかなと思うのです。ただ、最終的な判定には影響しませんので、事務局のほうでもう一度検討していただければと思います。

以上です。

○MHLW事務局　確認の上、修正いたします。

○北野部会長　お願いします。Ames陰性、染色体異常陽性でよろしいということですが、ほかによろしいですか。——それでは、併合試験ですか、そちらの審議をお願いします。

○高木委員　併合試験が7.5、15、30mg/kg/dayで実施されております。認められました毒性試験としては、腺胃のびらん、肝・脾重量の増加がみられております。そのほか、血液学的に貧血がみられておまして、組織学的に貧血に伴う髄外造血がみられております。生殖発生毒性はないということです。貧血に関しましては、別の試験で溶血性の貧血が起こるということが報告されております。評価についてはこれで結構かと思えます。

以上です。

○北野部会長　先ほどの前川先生のコメントが22ページのことですね。データの整合性がよくとれていないということですね。

○前川委員　はい。そんなぼけたことをいって、人のデータが悪いという資格はないかと思いますが……。

○北野部会長　判定はこれでよろしいでしょうか。ほかの先生方、よろしいですか。吉田先生。

○吉田委員　判定はよろしいかと思うのですけれども、推定根拠で腺胃のびらんというのが雄の一例にしか認められていなく、前胃の例えば刺激性に伴うような過形成は認められていないのですが、このびらんは毒性とされたのでしょうか。

○北野部会長　いかがでしょうか。

○高木委員　頻度は低いですが、雌雄にみられておまして、雌で低用量からみられたということで、私は一応毒性と判断しました。

○北野部会長　よろしいですか。ほかにはよろしいでしょうか。——そうしますと、この物質についての判定根拠が22ページに出ておりますが、このままでよろしいでしょうか。特別加

えなくてもよろしいですか。——それでは、事務局案どおりとさせていただきます。

次は、2—1291ですか。お願いします。

○MHLW事務局　それでは、ご説明いたします。2—1291、2—2709についてご説明いたします。審査シート23ページからとなります。

こちらの物質につきましては、反復投与毒性試験のNOELが10mg/kg/dayであることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○北野部会長　ありがとうございます。構造上の知見はありますか。

○西原委員　4級アンモニウムのイオンになっています。環境影響、あるいは殺菌作用もひょっとしたらあるかもしれない。

○北野部会長　殺菌作用ですね。それはいずれ、生態毒をやったときに出てくるかもしれませんね。ありがとうございます。ほかにはよろしいでしょうか。——それでは、Ames陰性、染色体異常陰性という判定になっておりますが、いかがでしょう。

○能美委員　両方とも結果は陰性でよろしいと思います。やはりこれも純度27.1%の水溶液ということで、実態がどうなっているかよくわかりませんが、以上です。

○北野部会長　これは水溶液ということですね。

○MHLW事務局　こちらは、報告書には水溶液と書いてあります。ただ、実際には純度換算しておりますので、毒性評価にはよろしいかと思っております。

○北野部会長　両試験とも陰性という判定ですが、ほかの先生方、ご意見いかがでしょうか。——よろしいでしょうか。

次に、併合試験について、まずNOELが10mg/kg/dayですが、いかがでしょう。

○西川委員　申し上げます。併合試験がSDラットを使って、3用量で行われております。推定根拠となる所見としては、泌尿器系、腎臓と膀胱に組織学的所見がみられております。腎臓では尿細管、これは上皮を入れたほうがいいと思いますけれども、上皮の変性、これが中間用量の60以上の雌でみられております。それから、腎盂の上皮過形成、膀胱の粘膜上皮、これは増殖とあるのですが、ハイパープレシアですから、過形成に直してください。これが60以上の雌雄でみられております。他の毒性としましては、前胃に炎症性変化、びらんとかそういうものもみられております。回復性については、膀胱の粘膜上皮過形成が残っておりますし、ここには書いていないのですが、腎盂の上皮の過形成もわずかですけれども残っております。

生殖発生毒性は長尾先生にお任せしますので、先に結論を申し上げますと、したがって、N

○E Lが10ということと、回復性が悪いということもつけ加えていただきたいと思います。二監相当でいいと思います。

以上です。

○北野部会長 ありがとうございます。そうしますと、24ページの推定根拠のところを過形成に直すと。二、三、文章を直してください。そして、人健康影響の判定根拠のところ、回復性も悪いことからという文章をつけ加えていただいて……。

あと生殖毒性、長尾先生から。

○長尾委員 簡単に。内容的にはこれで結構なのですが、ほとんどこれは母体毒性があって、出生児に影響がみられているという傾向なのですけれども、そこに書いてあるように、一番高い300ですか、妊娠期間の遷延といいますか、延長したということ、それから、出産児数の減少、母体毒性による出生児の死亡ということで、表現としてはこれで結構かなと思います。

○北野部会長 ありがとうございます。それでは、判定根拠につきましては、回復性も悪いということを加えて、全体の判定は第二種監視化学物質相当とさせていただきます。ありがとうございました。

○江馬座長 次に、2-1044について説明をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、2-1044についてご説明いたします。審査シート25ページとなります。

こちらの物質につきましては、染色体異常試験が陽性であることと、反復投与毒性試験のNOELが30mg/kg/day未満であることを根拠に、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長 まず構造からコメントをお願いします。

○田中（明）委員 やはりメタクリル酸誘導体なので、化学反応性が高いと思われます。

以上です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、Ames、染色体異常についてコメントをお願いします。

○能美委員 Ames試験は陰性ですけれども、染色体異常試験は陽性ということで、48時間処理ではすべてのドーズで陽性になっておりますので、陽性という形でよろしいと思います。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——次、反復、生殖併

合試験についてコメントをお願いします。

○前川委員 併合試験ですけれども、30、100、300、1,000の4用量でなされております。その前に予備試験が1,000、300、100、30の4用量でなされております。その結果として死亡も全くみられず、流涎だけの所見しかみられておりません。その結果として、今申し上げたような4用量で行ったのですけれども、そうしますと、最高用量で雄、雌ともに1,000で死亡がみられている。試験としては26ページに書いてありますように、30以上の雄でBUNが増加をしている。ただ、それ以外の変化といたしましては、最高用量の1,000で自発運動の低下、腹臥というような所見、あるいは体温の低下、呼吸緩徐というような変化が最高用量でみられている。それとともに、腎臓の重量の増加が100以上でみられております。それとともに、組織学的には、腎臓に尿細管の拡張だとか、集合管の拡張というような変化が、最高用量の雄だけでみられている。ただ、BUNは先ほど申し上げたように、最低用量以上でみられている。その結果として、NOELは30未満ということになります。それを受けますと、第二種監視化学物質ということになりますが、ただ、本当にこれだけの組織学的な変化でBUNが30以上で上がるのかなというのが多少疑問に思うところです。

以上です。

○江馬座長 そのほかの先生方、今の点につきましてコメントございましたらお願いします。

○吉田委員 私も前川先生と同じことを思っておりました。腎臓が毒性があるのかもしれないのですけれども、このBUNの上がりというのが、対照群が例えば17ですと、低用量は19、19、20、25と、高用量におきましても非常にわずかな上がりなので、この上がりをもって、この程度のBUNの上がり、ひょっとしたら背景データの範囲内なのかなというようにも私は思っておりました。私も前川先生と同じ意見です。

以上です。

○江馬座長 お願いします。

○西川委員 私も基本的に今の考えと同じなのですが、100ミリのところは有意差がついていないですね。293ページの資料を今みているのですけれども。したがって、厳密に言えば、用量相関性をはっきりしないということにもなりますので、お二方と同じように、30のBUNの上がりに影響ととるまではないのかなとは思いますが。

○江馬座長 ありがとうございます。30のBUNの上がり毒性ととらなくてもいいのではないかというご意見なのですが、ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。——コメントがないようでしたら、BUNの30は毒性とはとらないということで、100で出ている腎の相対重

量の増加を推定根拠に挙げて、NOELが30ということになりますが、それによろしいでしょうか。

○前川委員 それであれば問題はないかと思えます。

○江馬座長 そうしたら、そのようにさせていただきます。判定は染色体異常試験が陽性なので、NOELが100になっても変わらないということで、二監相当となりますが、それによろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、NOELの値を変えて、推定根拠を変えてもらって、判定は事務局案どおりとさせていただきます。

次に、2—2583についてお願いします。

○MHLW事務局 それでは、ご説明いたします。2—2583の物質、審査シート27ページからとなります。

こちらの物質につきましては、Ames試験と染色体異常試験が陽性であることと、それから反復投与毒性試験のNOELが4mg/kg/dayであることから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長 構造からコメントをお願いします。

○西原委員 これもアクリル酸のエステルです。ただ、エステルの部分に3級アミンがついていまして、そちらのほうが体内で問題になるのかと思えます。エステルが切れてですね。そういうことも起こり得ると思えます。

以上です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、Ames、染色体異常試験についてコメントをお願いします。

○能美委員 この物質については、Ames試験、染色体異常試験、ともに陽性ということです。Amesのほうは比較的弱い陽性ですけれども、この場合は陽性によろしいと思えます。染色体異常のほうは、培養細胞に対してはこの物質は非常に強い毒性を示しまして、かなり低用量で染色体異常が出ているということです。結論としては、両方が陽性ということでよいと考えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——次に、反復、生殖併合試験についてコメントをお願いします。

○吉田委員 申し上げます。SDラットを用いまして、最高用量を100といたしまして、3

用量で試験が行われております。主な毒性といたしましては、前胃に潰瘍形成を伴う激しい変化が出ております。そのほかは、一番上の用量で雌が2匹死亡しております。この死亡の原因は肺出血及び、ここには記載がありませんが、肺の鬱血を加えていただきたいと思えます。報告書には鬱血という所見がございました。恐らく雌で2例死亡したのは、アクリル酸エステルの急性中毒死とほぼ似たようなものであろうというようなことが報告書には記載されておりました。推定根拠といたしましては胃の変化です。この胃の変化が、雄では20以上、雌で100に認められたということで、NOELは4となっております。生殖発生毒性は認められておりません。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほか毒性の先生方、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○西川委員 判定はいいのですけれども、まず他の毒性の血液生化学的検査の項目と血液学的検査が入れかわっているのです、これは訂正いただきたい。

それから、推定根拠の前胃の粘膜過形成ですけれども、報告書にも上皮と書いてありますので、粘膜上皮過形成、上皮を追加していただきたい。

それから、他の毒性の組織学的所見のところ、リンパ節の記載があるのですが、厳密には膵十二指腸リンパ節ですので、膵を追加していただきたい。

以上です。

○江馬座長 訂正をお願いします。そのほかよろしいでしょうか。――生殖発生、長尾先生、よろしいでしょうか。

○長尾委員 結構です。

○江馬座長 そのほか、ご意見ないようでしたら、事務局で訂正していただいて、判定は事務局案どおり、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

次に、2-1047について説明をお願いします。

○MHLW事務局 それでは、2-1047、審査シート29ページからご説明いたします。

こちらの物質につきましては、Ames試験及び染色体異常試験は陽性であること、それから、反復投与毒性試験のNOELが40mg/kg/dayであることから、第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○江馬座長 構造からコメントをお願いします。

○西原委員 構造上からですが、1つ前の物質とアクリル酸とメタクリル酸の違いだけです。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。

○竹下委員 この物質、審査シートなのですけれども、比活性値のところはT A98でいいのでしょうか。T A1537のように思ったのですが。そうすると、比活性は3.2ではないかと思うのですが、確認をお願いしたいと思います。

○MHLW事務局 承知いたしました。確認いたしまして、訂正いたします。

○江馬座長 A m e s、染色体試験についてコメント、そのほかよろしいでしょうか。

○能美委員 この物質については、A m e s、染色体ともに陽性ということで、A m e s 試験はT A1537と、あとT A98でも陽性になっているとは思いますが、計算して非常に弱いミュータジェンで、数がどちらが多いかというのは多分計算によるのではないかと思います。染色体異常は、前の物質と構造はよく似ているのですけれども、こちらのほうが毒性は弱く出ているようです。ただ、両方ともこの物質については染色体異常陽性ということでよいのではないかと思います。

以上です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、反復投与試験、生殖併合試験についてコメントをお願いします。

○菅野委員 同じくSDラットの強制経口で、1つ前の物質とちょうど1けたほど、ざっくりいいますと、毒性が弱い形で動いておりまして、ターゲットも神経系、血液、ほぼ似たようなところですが、ただし、神経系のほうのスパイナル行動の脊髄の変性等々、神経系のターゲットが少しこちらのほうがはっきりしてきている形になっております。それは分配のせいなのか、用量を10倍やったせいなのかわかりませんが、そういう形です。判定根拠等々、これで結構だと思います。

1ヵ所、推定根拠の中の流涎が、雄、雌が逆かもしれないので、200以上が雌で、1,000以上が雄かもしれないので、確認をお願いしたいのですが、それ以外はこれで結構だと思います。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。

○西川委員 判定はそれで結構ですけれども、字句の訂正があります。他の毒性の組織学的所見の前胃のところ、**「び慢性」の「慢」が「漫」にならないといけないですね。**それから、粘膜増生とありますが、もとの報告書をみますと、squamousのハイパープラーシアと書いてありますので、ほかの部材と同じように扁平上皮過形成に訂正したほうがいいと思います。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。

○平塚委員 前の剤と今の剤のアクリル酸のところの構造上で、前の2-2583は恐らく代謝的活性化でエポキシドができているのだらうと。今ご審議されている部分については、むしろエポキシということよりも、二重結合に対する直接的な作用というように考えられるかもしれませんが。

○江馬座長 ありがとうございます。吉田先生、お願いします。

○吉田委員 申し上げます。他の毒性で痙攣とあるのですが、攣縮というように報告書では書いてあるので、痙攣と攣縮は恐らく異なると思いますので、訂正をしていただきたいことが1点。

もう1つは、人健康影響ですが、先ほども申し上げましたが、これは明らかに神経毒性がございますので、神経毒性が認められることからとしてもよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○江馬座長 神経毒性が認められるということを経由に、行動学的ということを経由するということで、それでよろしいでしょうか。

○菅野委員 たしかこの化合物以外にもチェックし忘れていて、「行動学」が残っているのがあると思うのですが、確かに厳密にはオープンフィールドとか、それ専門のものをやったときに行動異常とつきますので、やっていなければ全部、よほどでない限り、普通は神経学的、神経毒性だけでよろしいのではないかと思います。

○江馬座長 ありがとうございます。そういうことでよろしいでしょうか。——それから、生殖発生について長尾先生、コメントを。

○長尾委員 推定根拠のところ、最高用量で哺育能力の障害がやはり出ていますので、これだと出生児についてだけになってしまいますから、ここに一文、哺育能力の障害というのを入れたほうがいいかなと思います。

○江馬座長 ありがとうございます。事務局で追加をお願いします。そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、判定根拠のところの行動をとって神経毒性にして、判定は第二種監視化学物質相当とさせていただきます。

○中杉委員長 ここからは生態影響の審議です。まず2-798です。ご説明をお願いします。

○MOE事務局 審査シート31ページでございます。本物質以降7物質、生態毒性に係るご審議をいただきますけれども、先ほど申し上げたとおり、今回は慢性毒性値のみを判定根拠に用いております。

31ページ、ドデカン酸メチルにつきましては、藻類生長阻害試験及びミジンコ繁殖阻害試験を実施しております。生態影響判定根拠といたしましては、藻類生長阻害試験において72時間NOECが0.040mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間のNOECが0.081mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしくお願いたします。

○中杉委員長　それでは、まず構造からコメントがございましたらお願いします。

○田中（明）委員　特にございません。

○中杉委員長　それでは、生態毒性試験の結果についてコメントをお願いいたします。

○吉岡委員　先に事務局に1つお伺いしたいことがございます。ここで選出されました化合物全般につきまして、生態毒性、長期毒性が1つでもあるものはすべて選ばれると解してよろしいでしょうか。

○MOE事務局　先ほどの化管法からの選定におきましても、1つの試験から三監指定ということをしておりますことから、この審査シートからご審議いただく物質につきましても、そのようにさせていただきます。

○吉岡委員　それから、これから出てまいります化合物の中では、良分解性が当然入ってまいりますので、試験の途中で濃度がなくなってしまうというケースがよくみられます。いたしまして、NOEC等の値をみるときに、暴露開始濃度でみたり、幾何平均でみたりというようなさまざまな見方がしてあります。一応それぞれある程度の合理性をもっているものと理解しておりますので、その点につきましては今後省略させていただきます。

ドデカン酸メチルのことですけれども、試験方法ともに密閉式で行われ、あるいは流水式で行われ、濃度維持が図られておまして、特に問題はございません。判定にいたしましても、事務局案でよろしいかと思ます。

以上です。

○中杉委員長　いかがでしょうか。基本的には3つそろっても、1つで引っかければ三監相当という判定をしていますので、今回はそのような扱いをしているということです。よろしいでしょうか。——ほかにご意見がないようでしたら、2—798については三監相当という判定をさせていただきます。

続きまして、2—66ですか、ご説明をお願いします。

○MOE事務局　審査シート32ページでございます。本物質につきましては、3種の試験を実施しております。また、本物質以降の藻類生長阻害試験につきましては、テストガイドライ

ンが古いものですので、現行の判定基準に用いる速度法での毒性値を事務局のほうで再計算しております。

結果は記載のとおりでございますが、生態影響判定根拠といたしましては、藻類生長阻害試験において72時間NOECが0.27mg/Lであるが、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.073mg/L、魚類初期生活段階毒性試験において40日間NOECが0.057mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○中杉委員長　それでは、まず構造からコメントがございましたらお願いします。

○田中（明）委員　特にございません。

○中杉委員長　それでは、生態毒性試験の結果についてのコメントをお願いいたします。

○吉岡委員　藻類生長阻害試験におきまして、2回試験が行われております。1つは100mg/Lのところまで限度試験が行われ、それで影響が出たので、残りの4濃度区を行っております。本質的にいいますと、2つの試験を合成してつくるといことは余りよろしいことではないと思いますけれども、結果に影響するというレベルのものではないと思っております。それ以外の試験につきましては問題ないと思っておりますので、事務局のご提案どおりでよろしいかと思っております。

○中杉委員長　いかがでしょうか。そのほかご意見ございますでしょうか。——よろしいでしょうか。それでは、この物質についても事務局案どおりの判定とさせていただきます。

続きまして、2—176です。

○MOE事務局　審査シート33ページでございます。本物質につきましては、藻類生長阻害試験及びミジンコ繁殖阻害試験を実施しております。生態影響判定根拠でございますが、藻類生長阻害試験において72時間NOECが0.001mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.0063mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしく願いいたします。

○中杉委員長　それでは、まず構造からコメントをお願いいたします。

○田中（明）委員　3級アミンの一種で、長いアルキル鎖をもっている化合物です。

以上です。

○中杉委員長　ありがとうございました。それでは、生態毒性試験の結果についてのコメントをお願いいたします。

○吉岡委員　純度が93%と多少低いことがございますけれども、試験法といたしましては、

ミジンコ繁殖阻害試験におきまして、ページ10のテーブル1の単位のmg/Lが μ g/Lの誤りではないかと思われま。藻類生長のEC50のところ、ドーズレスポンスカーブがあったほうがいいかと思いますが、試験法そのものは問題ないと思っております。したがって、事務局ご提案の判定でよろしいかと思ひます。

○中杉委員長 そのほかご意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。——それでは、この物質につきましても事務局案どおりの第三種監視化学物質相当と判定させていただきます。

○北野部会長 次に、2—814ですね。お願いします。

○MOE事務局 審査シート34ページでございます。本物質につきましては、2種の試験を実施しております。生態影響判定根拠といたしましては、藻類生長阻害試験において72時間NOECが12mg/Lであるが、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.057mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしくお願ひいたします

○北野部会長 ありがとうございます。構造上の知見、何かありますでしょうか。

○田中（明）委員 オレイン酸を構造としたアミド体ということです。

以上です。

○北野部会長 ありがとうございます。ほかによろしいですか。——では、生態影響の試験結果についてご審議をお願いします。

○吉岡委員 両試験とも純度が75%、試験に用いる化合物にしては純度が非常に低くなっております。報告書の中では市販品がないということで、合成してつくっていると記載されております。合成法等は私はよくわかりませんので、できる範囲のことでやったのだらうと想像はしております。そのほか、試験上の問題はなく、判定といたしましては、事務局提案でよろしいかと思ひます。

以上です。

○北野部会長 ありがとうございます。ほかにはいかがでしょうか。よろしいですか。——そうしますと、判定根拠はこのままでよろしいですね。第三種監視化学物質相当とさせていただきます。

次は2—8、お願いします。

○MOE事務局 審査シート35ページでございます。本物質につきましては、3種の試験を実施しております。生態影響判定根拠でございますが、藻類生長阻害試験において溶解限度で影響が認められないが、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.045mg/L、魚類初

期生活段階毒性試験において41日間NOECが0.028mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしくお願いたします。

○北野部会長 ありがとうございます。オクタンですが、どうでしょうか。

○田中（明）委員 特にございません。

○北野部会長 それでは、生態毒性のご審議をお願いします。

○吉岡委員 試験法そのものは特に問題はないと思います。ただ、報告書の中では、魚類初期生活段階試験におきまして、まとめがあると便利だなと思ったのが1つ。もう1つは、魚類初期生活段階試験の図の3と図の8を見比べてみたときに、図の8で有意差が出てくる濃度の関係図と、図の3で有意差が出てこないというのがちょっと不思議だなと思ってんでいた記憶がございます。図の3のほうがばらつきが大きいから、そのせいかなとはみておりました。統計検定を行っておりますので、実際にはなかったのだらうとは思っております。そのほか、特に問題はないと考えております。したがって、判定といたしましては、事務局提案でよろしいかと思っております。

以上です。

○北野部会長 要約がついていないのですね。

○吉岡委員 要約がついていれば便利だと。なければならぬというものではありません。

○北野部会長 ほかにいかがでしょうか。判定根拠もこのとおりでよろしいですね。——それでは、この物質についても第三種監視化学物質相当とさせていただきます。ありがとうございました。

○江馬座長 次、2—27について説明をお願いします。

○MOE事務局 審査シート36ページでございます。本物質につきましては、2種の試験を実施しておりまして、生態影響判定根拠といたしましては、藻類生長阻害試験において72時間NOECが0.059mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.041mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただきます。

ご審議のほどよろしくお願いたします。

○江馬座長 まず構造からコメントをお願いします。

○西原委員 特にございません。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——生態毒性についてコメントをお願いします。

○吉岡委員 両試験とも特に試験法上の問題はございません。

なお、ミジンコ繁殖阻害試験におきましては、助剤対照区で親が20%死んでおります。基準が20%を超えてという形になりますので、ぎりぎりセーフというところになっています。判定といたしましては、事務局ご提案のとおりでよろしいかと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、事務局案どおりの判定とさせていただきます。

次に、5—3732について説明をお願いします。

○MOE事務局 審査シート37ページでございます。本物質につきましても、2種の試験を実施しております。生態影響判定根拠といたしましては、ミジンコ繁殖阻害試験において21日間NOECが0.23mg/Lであるが、藻類生長阻害試験において72時間NOECが0.050mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当とさせていただいております。

ご審議のほどよろしくお願いたします。

○江馬座長 まず構造からコメントをお願いします。

○田中（明）委員 真ん中部分に加水分解を受けそうなエステルと両端に立体障害の大きいアミンがある化合物です。

以上です。

○江馬座長 そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、生態毒性についてコメントをお願いします。

○吉岡委員 試験法、試験結果とも問題はないと思います。したがって、事務局提案どおりでよろしいかと思えます。

以上です。

○江馬座長 ありがとうございます。そのほかよろしいでしょうか。——よろしいようでしたら、本物質につきましても、事務局案どおりの判定とさせていただきます。

○北野部会長 次、議題2の(5)でいいですね。議題2の(5)は「化学物質排出把握管理促進法の第一種及び第二種指定化学物質の一部を化審法第二種及び第三種監視化学物質に指定することについて」ということですね。事務局から説明をお願いします。

○OMETI事務局 次の議題は、先ほど良分解性のものについてのご議論をいただいたのですが、今回は難分解性の物質について、化管法指定物質を化審法の二監、三監に指定させていただきたいという提案でございます。資料2—9をごらんください。

こちら、要約すれば、化管法の指定化学物質の選定のプロセスの中で確認された毒性を根拠として、化審法の二監、三監の判定を行うということを記載しております。

参考として次のページ、ここに化管法でどういった化学的根拠に基づいて指定をしているのかということをつけております。人健康影響の観点、生態毒性の観点から、化審法と類似のエンドポイントに着目した指定を行っている状況でございます。昨年12月の審議会におきましても、同様の考え方で化管法指定物質から二監、三監の判定を行っておりますけれども、今回も新たに難分解であることが判明した物質等がありますので、それについて、化審法の二監、三監物質として指定することとしたいと考えております。

めくっていただきまして、別添1—1がありますけれども、こちらに二監に指定を予定している物質、5物質を載せてあります。その後ろの紙には、それぞれについての毒性の根拠データを載せております。

またさらにめくっていただきまして、別添2—1、ここに三監として指定を予定しております物質、37物質を載せておりまして、めくっていただきまして、それぞれの物質について毒性の根拠を示しております。

ここで一つ一つの物質については詳しい説明は省略させていただきますけれども、同様の考え方で、今回も化審法上の判定をお願いしたいと思っております。

以上でございます。

○北野部会長　ありがとうございました。先ほどは良分解のものから指定したわけですね。今回、難分解と判明したものについて、化審法上で指定していくということですね。

○OME T I 事務局　そうです。

○北野部会長　資料2—9ですが、いかがでしょうか。よろしいですか。大分増えますね。——特段ご意見ないようですので、資料2—9どおりとさせていただきます。ありがとうございました。

今度はカテゴリーアプローチでしたっけ。それについてお願いします。

○OME T I 事務局　それでは、議題3、カテゴリーアプローチの利用についてご説明させていただきます。資料3をごらんください。

濃縮性の評価におけるカテゴリーアプローチの利用について、事務局から提案がございます。これまで審査の参考情報として、Q S A Rによる予測結果を提供しておりましたけれども、これに加えて、今後、カテゴリーアプローチによる予測結果も審査の参考としていただきたいという提案でございます。

まず、1. 背景のところ述べておりますけれども、カテゴリーアプローチは化学物質の特性を構造から評価する方法の1つでありますけれども、そのときに物質の特性が発現するメカニズムを根拠としておりまして、この点でカテゴリーアプローチはQ S A Rや類推とは異なる手法と考えております。濃縮性についていえば、化学物質が生体膜を透過するメカニズムを考慮して、物質をグループ分けし、同じグループの中に濃縮性の試験が行われていない物質があった場合に、その物質の濃縮性について、同じグループの中にある既に試験が行われた物質のデータから予測をするというものでございます。

今回、N I T Eで設けた検討会において、単純受動拡散というカテゴリーに属する物質をグルーピングしまして、このグループに入る物質について、濃縮性の予測手法を開発いたしました。2枚めくっていただきますと、別添1で、N I T Eが作成しました報告書がございます。こちらは既にホームページでも公表しているものでございます。表紙を1枚めくっていただきますと、この検討の中でご参加いただいた先生方の名簿がございますけれども、本審議会の米澤先生、内田先生、田中明人先生にも参加をいただいて検討を行っております。

また、単純受動拡散については、この後、簡単にご紹介いたしますけれども、カテゴリーアプローチの予測結果、今後、どうやって使っていくのかという点については、最初のページに戻っていただきまして、2. 今後の取り扱いのところに書かせていただいております。要約すれば3点でございます。

1点目としては、カテゴリーアプローチによる予測結果を新規化学物質、既存化学物質の審査の参考資料として、これまでどおりQ S A R結果とあわせて参考資料として活用していただきたいという点です。

2点目は、今まで相談案件の中で類推の可否を判断するものがありますけれども、その際に、このカテゴリーアプローチの予測結果も考慮して判断していただきたいという点。それから、仮に類推が認められた場合には、審査シートに参考値として、このカテゴリーアプローチによる予測結果を記載していただきたいという点でございます。

3点目は、これからもN I T Eではカテゴリーアプローチについてさらに知見を集積していくこととしておりますし、また、本審議会で今のように参考情報として活用していく実績を踏まえまして、将来的には、化審法における判定への利用可能性について、その場合には本審議会でもまた正式にお諮りしていきますけれども、判定の利用についても検討を行っていただきたいという点でございます。

提案についてはこの3点でございます。

そして、単純受動拡散カテゴリーについて簡単に説明させていただきます。2 ページ目の参考の1 からごらんください。化学物質の濃縮性については、物質の生体膜を透過するメカニズムと生体内での反応性に依存すると考えられております。そこで、まずこの場合には、受動拡散というメカニズムによって生体膜を透過する物質を対象にして検討を行っております。

受動拡散というのは、濃度勾配に従って物質が移動するというものなのですが、その場合にはlogBCFとlogPowに相関関係があることが知られております。この相関関係については、濃度勾配以外の影響因子が少ないものほど、その相関は強いと想定されますので、分子間相互作用が弱い物質、つまりファンデルワールス力だけで分子間で作用していると考えられる物質について、単純受動拡散カテゴリーに入ると定義をしております。

今回の検討では、これまで既存点検を行ってきた 783物質のデータを解析してありまして、その中からこの単純受動拡散カテゴリーに該当する物質は54物質であると判断しております。そこには芳香族炭化水素及びそのハロゲン化物、それから、脂肪族炭化水素及びそのハロゲン化物であることを確認しております。この選定の過程、また具体的な単純受動拡散カテゴリーに入る物質のリストについては、資料2のN I T Eの報告書のところで詳しく記載してありますので、またごらんいただければと思います。

この54物質について、logPowの実測値とlogBCF、それから、logPowの計算値とlogBCFの2つの相関式を導いております。今ごらんいただいているページの下のところには図が2つありますけれども、左側のほうがlogBCFとlogPowの実測値の相関式になります。右側がlogPowは計算値を用いた相関式になります。それぞれの表の上のところには式がありますけれども、これが相関式ということになります。また、カテゴリーアプローチはこの相関式による場合です。濃縮性のデータがない物質のlogPowの計算値、あるいは実測値がある場合には、その実測値について、この2つの相関式に代入することで予測値が算出できます。

また、もう1つの方法として、Read-acrossという方法がございます。これは、濃縮性のデータがない物質について、それと特性が類似する物質を2つ以上選定して、この物質のlogBCFの平均値をとって予測値とするという方法でございます。

最終的に2つの方法がありますので、相関式から求めた予測値と Read-acrossから求めた予測値、どちらを採用するかについては、それぞれの95%信頼度を比較して、信頼性が高いほうを採用することとなります。

ここで具体例がありますので紹介したいと思うのですが、一番後ろから2枚めくっていただいて、A4横になった表がございます。カテゴリーアプローチによる評価報告書の例

(1) というのがあるのですけれども、これが1つの具体例でございます。今、これから濃縮性を予測したいという物質が上段の左側にあるクロロベンゾトリフルオライドという物質でございます。これは今、logPowについては実測をされており、3.53という結果が出ております。また、上段のところの中ほど、該当カテゴリーという字のところなのですけれども、そこに相関式による予測というのがありまして、その下に式、 $\log BCF = 1.05 \log Kow - 1.71$ 、この予測式が書いてありますけれども、これが先ほどみていただいた54物質の実測データから求めた相関式となります。logKowというところに、今、濃縮性を求めたい物質の先ほどの3.53という結果を代入して予測値を求めます。そうすると、 $\log BCF = 2 \pm 0.53$ という予測ができます。

もう1つのやり方なのですけれども、Read-acrossによる方法というのが、同じ上段の中ほどの下のところに書いてあります。この場合、今、評価をしたい物質と類似物質をまず選定しますけれども、選定の条件としては、こちらに書いてあるように、基本骨格、置換基、logPow、こういったものを参考にして、先ほどの54物質の中から類似物質を選定します。そうすると、下段に並んでおります5つの類似物質が該当することとなります。この5つの類似物質のlogBCFの平均値を出して、また95%の信頼区間を求めると、Read-acrossから予測した結果としては、 $\log BCF = 2.16 \pm 0.24$ という結果が出てきます。最終的に相関式から求めた予測値、Read-acrossから求めた予測値、比較して95%の信頼区間の高いところをとりますと、この場合には、最終的にはRead-acrossから求めた値ということになります。

これは、今、ざっと紹介したのですけれども、このような方法で、こういった1つの物質について1枚のこういう紙をつくって、今後、審議会においてはこういった紙での情報提供を考えております。

以上でございます。

○北野部会長　　ありがとうございました。詳しく議論する時間もないのですが、ただいまのご説明について質問等がございましたらお受けしましょうか。中杉先生、どうぞ。

○中杉委員長　　今の最後のあれで、Read-acrossの方法で5つやられて、平均値を出されるというのは、もう1つの考え方としては、漏れ落ちは困るのですよねという話になると、一番最悪ケースといたしますか、一番係数が高い値が出るものを採用するというのは1つの考え方としてあると思います。単なる平均値ではなくて。そういう情報の整理もして、今後、あわせて提示していただけないでしょうか。この審査が出てくるときに。そういうものをみながら、全体どのように考えていったらいいかということが徐々に固まっていくと思いますので。

○OME T I事務局　　わかりました。

○北野部会長　よろしいですか。ほかにはございますでしょうか。——それでは、我々の宿題としてよく読んで勉強して、今後、参考情報として活用させていただくことにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ここで予定した審議は一応終わりですね。事務局から何かありますか。

○METI事務局　特にはございません。

○北野部会長　それでは、本日の審議会の第1部はこれで終了いたします。休憩をとりまして、第2部は3時30分から、新規化学物質の審議を開始いたします。なお、第2部は非公開とさせていただきますので、傍聴者の方におかれましてはご退室いただきますようお願いいたします。ありがとうございました。

(暫時休憩)