

次の物質に入ります。2, 4-ジアミノ-6-フェニル-s-トリアジンです。資料の説明をお願いします。

○事務局（厚労省） 審査シート3頁です。人健康影響について Ames 試験は陰性、染色体異常試験は+S9mix 群で陽性となっていて、 $D_{20}=0.045\text{mg/mL}$ となっています。Repro Tox 試験は反復投与毒性・生殖発生毒性ともに NOEL が 4mg/kg/day です。推定根拠としては反復投与毒性、体重や一般状態、血液学的検査を推定根拠としています。生殖発生毒性については 20mg/kg/day 群で見られた哺育不良等を推定根拠としています。

以上より、Ames 試験は陰性であるが、染色体異常試験は陽性、NOEL 4mg/kg/day であることから二監相当と判定しています。

○事務局（環境省） 続きまして生態影響です。藻類生長阻害試験は $72\text{hErC}_{50}=71\text{mg/L}$ 、 $72\text{hNOECr}=39\text{mg/L}$ となっています。ミジンコ急性遊泳阻害試験は $48\text{hEiC}_{50}=52\text{mg/L}$ 、ミジンコ繁殖阻害試験は $21\text{dNOEC}=1.9\text{mg/L}$ となっています。魚類急性毒性試験は $96\text{hLC}_{50}>100\text{mg/L}$ となっています。なお設定濃度 50mg/L 以上の濃度区において毒性症状が観察されています。

生態影響の判定根拠として、3種の急性毒性試験から得られる最も低い毒性値が、ミジンコ急性遊泳阻害試験の $48\text{hEC}_{50}=52\text{mg/L}$ であり、かつ、ミジンコ繁殖阻害試験において $21\text{dNOEC}=1.9\text{mg/L}$ であることから、第三種監視化学物質相当でないとしています。

○事務局（厚労省） 以上より、人健康影響については二監相当、生態影響については三監相当でないとしています。

○中杉委員長 まず構造からコメントいただきます。

○渡部委員 判定案が真に妥当だと思います。その理由は、各構造上、芳香族1級アミノ基-NH₂というのがありますけれども、これを持つ化学物質というのはほとんどの場合、毒性が強いということです。しかも、ここの毒性に記載されているように、かなり特徴的な毒性を示しています。そういう意味で判定案は結構かと思います。

○中杉委員長 Ames と染色体異常ですが、染色体異常はもう陽性が出ています。

○林委員 Ames 試験のほうは $5000\mu\text{g/plate}$ まで試験されており、結果のほうも問題ありません。染色体異常のほうは構造異常、数の異常も出ています。これは陽性です。特に強いということもなければ軽微ということでもありませんので、陽性という評価でいいと思います。審査シートのところに、「C-mitosis を呈した」というコメントが付いていますが、これは数的異常の誘発が認められていますので、そちらのほうが高次のエンドポイントですから、これは削除していただいて結構かと思います。

なお、この物質についても人健康影響に係る追加情報があり、やはり OECD の HPV プログラムでも評価されています。いまのものに追加する情報とすれば、マウスリンフォーマ TK

試験でも一部陽性の結果が出ているのと、マウスの小核試験では陰性であったというものです。

○中杉委員長 それは次回からということで、記載をしていただく方向で先ほどコメントがありました。反復経口投与毒性と生殖発生毒性の併合試験の結果についてコメントいただければと思います。

○前川委員 いま説明がありましたように Repro Tox 試験が添付されていて、用量は4、20、100 mg/kg/day の3用量群でなされています。その結果、反復投与毒性、生殖発生毒性のNOELは4 mg/kg/day、そのNOELの推定根拠は先ほど説明されたとおりでよろしいかと思います。なお、林先生が言われましたが、このものに関してもデータがありますので、やはり今回も追加データとして書かれたほうが良いと思います。

○事務局（厚労省） 今回の審議会後の最後の確認の際には、データを追加して、ご確認いただきたいと考えています。

○中杉委員長 人健康について、ほかにコメントはございますか。

○井上座長 人健康影響の判定根拠の中に加えることはないのですが、NOEL 4 mg/kg/dayであることを引き出した試験は、反復投与及び生殖発生毒性試験なので、そのことを人健康影響の判定根拠のNOELの前に入れておいたほうが良いのかなと思いますが、いかがですか。

○中杉委員長 判定根拠のところに「NOEL」と単にと書いてありますが、反復投与毒性と生殖発生毒性のいずれからでもNOELがあります。

○井上座長 「併合試験によりNOEL」というふうな書きぶりにはしませんでしたか。

○事務局（厚労省） 例えば2つの試験の結果からNOELが異なるときでしょうか。

○井上座長 異なっていないのです。

○事務局（厚労省） 11ページのいちばん上をご覧くださいと、いままでは試験が2つあった場合に、基本的には反復投与試験のNOELを書いていて、後ろのほうに生殖のような、いわゆる判定基準における長期毒性を示唆するような情報については括弧書きで記載していたところでした。今回、例えば「生殖発生毒性試験における」あるいは「反復投与毒性試験及び生殖発生毒性に関するNOELが」という記載をすることも検討しますか。

○井上座長 そうですね。ちょっと検討してみてください。そうしないと数字が独り歩きするような感じがしますので、お願いします。

○中杉委員長 判定案だけが表に出てくるという。

○事務局（厚労省） 書きぶりについては、また先生方にご相談して検討させていただきたいと考えています。よろしくお願いいたします。

○中杉委員長 よろしいですか。判定案としては第二種監視化学物質相当ということでよ

ろしいですか。生態毒性試験の結果についてコメントがございませうか。

○若林委員 ここで喋るべきかどうかわかりませんが、忘れないうちにと申ってコメントします。生態影響試験の判定について、この試験でいいのかなと思いつつ、情報があるかなと思つて見たら、溶解度などの情報がないので、予習をちゃんとしてくれれば全然問題ないのかもしれませんが、ここで判断を求められたときに、生態影響のほうは溶解度の目安でもない判断しづらいこともありますので、もしできたら次回から入れていただきたいと思つています。

○中杉委員長 これは分解性・蓄積性はもう判定済みなので、そこがすぽつと抜けてしまつています。分解性・蓄積性を入れる必要はないですが、基礎的な分・蓄性の情報は入れておいていただくほうが議論がやりやすいということですので、次回からよろしくお願ひします。

○白石委員 それはあつたほうが当然いいのですが、今回の資料にも実測濃度というのが書かれているので、設定濃度と実測濃度を比べてみると、この物質に関してはほとんど溶けていることがわかります。ほかの物質についてもそうやつて見ていただけると、たぶんご判断いただけると思つています。

○中杉委員長 これは大丈夫だろうと思つています。事務局として、今後の既存化学物質の審査シートを作るときに入れていただくのは、大した苦勞ではないと思つていますので、入れておいていただくような形にさせていただければと思つています。

生態影響についての判定としては、第三種監視化学物質相当でないということ、よろしいですか。この物質については人健康影響は第二種監視化学物質相当、生態影響は第三種監視化学物質相当でないということ、よろしいですか。事務局案どおりの判定とさせていただきます。

続いて3番目ですが、4-(1-メチルエチル)アニリンです。資料の説明をお願いします。

○事務局(厚勞省) 審査シート6頁です。人健康影響についてはAmes試験は+S9mix群で比活性値=3454 rev/mg、陽性となつています。染色体異常試験は陰性、Repro Tox試験は反復投与毒性試験、脾臓の重量増加や骨髄・脾臓の組織学的所見を推定根拠に、NOEL6mg/kg/dayとしています。生殖発生毒性については4日児生存率を推定根拠に、生殖発生毒性試験のNOELは20 mg/kg/dayとしています。

以上より、染色体異常試験は陰性であるがAmes試験は陽性、Repro Tox試験における反復投与に関するNOELが6mg/kg/dayであることから、第二種監視化学物質相当としています。

○事務局(環境省) 続きまして生態影響です。藻類生長阻害試験は72hErC₅₀=18 mg/L、

72hNOEC_r=0.68 mg/Lとなっています。ミジンコ急性遊泳阻害試験は48hEiC₅₀=1.5 mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験は21dNOEC=0.0051 mg/Lとなっています。8頁、魚類急性毒性試験は96hLC₅₀=46 mg/Lとなっており、24 mg/L以上の濃度区で毒性症状が観察されています。

生態影響の判定根拠として、ミジンコ急性遊泳阻害試験において48hEiC₅₀=1.5 mg/L、かつ、ミジンコ繁殖阻害試験において21dNOEC=0.0051 mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当としています。

○事務局（厚労省） 総合判定として二監相当、かつ三監相当としています。

○中杉委員長 まず、構造からコメントいただければと思います。

○渡部委員 この化合物も第1級芳香族アミンですので、先ほどの化合物と全く同様の理由で強い毒性が懸念されます。毒性については毒性の先生方から詳しく述べていただけたらと思います。

○中杉委員長 Amesが陽性ですね。

○林委員 これはAmes試験が陽性です。TA100の+S9mixの実験下で3000rev/mgを超えるような比活性値を持つ、かなり強い陽性が出ています。判定基準上は1000rev/mgを超えると「強い」という表現を使うこともあるのですが、今回の場合は一応1000rev/mgを超えていますけれども、反応自身がコントロールの2倍から3倍の範囲ということ、それから用量相関があまりはっきりしていないという状況を考えると、強いて「強い」という表現をとらなくてもいいのではないかと考えます。もちろん陽性であることには変わりありません。

○中杉委員長 表現としては事務局の表現でよいということですね。反復経口投与毒性・生殖発生毒性試験の結果についてのコメントをいただければと思います。

○廣瀬委員 反復投与毒性試験は、Repro Toxが6、20、60 mg/kg/dayの3用量で行われていて、中間用量の20 mg/kg/day以上で、このアニリンに特徴的なメトヘモグロビンの増加を伴うような溶血性貧血が明らかに認められています。その上の用量になると、溶血性貧血のほかに肝臓に対する影響も見られています。NOELは6 mg/kg/dayで問題ないかと思います。

○中杉委員長 人健康について、ほかの先生方からコメントがございませうか。

○安田委員 生殖発生毒性のNOELの推定根拠のところに、4日児の生存率低下というのだけが書いてありますけれども、この既存化学物質の人健康影響に関する情報、資料3-2-2の59頁を拝見すると、「新生児の形態、体重および剖検所見」というところに、「60 mg/kg群で対照群に比べ雄雌とも哺育0日の体重が統計学的に有意な低値を示した」というのが書いてあります。やはり体重低下というのも重要なエンドポイントですので、この推定根拠に、「生後0日体重低下」というのを加えていただけたほうがいいのではないかと思います。

ます。

○中杉委員長 よろしいでしょうか。それを加えていただくということで、数字としては変わりません。ほかに人健康についてのコメントはございますか。

○池田委員 前回も同じようなことを申し上げました。おそらくこれは経皮吸収性があるかと思います。どこかにノートしておいたほうがいいと思います。

○中杉委員長 これは判定案のところに書く話ではないですね。

○池田委員 それはないです。

○中杉委員長 わかりました。人健康については第二種監視化学相当ということになります。生態毒性試験の結果についてコメントはございますか。

○吉岡委員 生態毒性試験のミジンコ急性遊泳阻害試験と繁殖阻害試験の結果で非常に大きな差があります。普通、AC比というのは10~100ぐらいのところまでで収まるだろうと言われています。この結果の場合は300倍ぐらいになっていますので、比較的急性毒性から慢性毒性を予測し難いものであるということが言えるかと思います。

○中杉委員長 判定については三監ということですが、いかがですか。よろしいですか。それでは、全体としてこの物質については人健康影響は第二種監視化学物質相当、生態影響は第三種監視化学物質相当という判定でよろしいですか。それでは事務局案どおりの判定とさせていただきます。

次に4-エチル-1,1-ビフェニルです。審査シートの説明をお願いします。

○事務局（厚労省） 審査シート9頁です。人健康影響についてはAmes試験、染色体異常試験ともに陰性です。28日間反復投与試験は、肝・腎の組織学的所見や一般状態等を推定根拠に、NOEL20 mg/kg/dayとしています。また、簡易生殖試験が実施されていて、反復投与に関しては流涎を推定根拠にNOEL 10 mg/kg/day、生殖発生に関しては妊娠期間の上昇の変化等を推定根拠にNOEL 30 mg/kg/dayとしています。判定根拠としては、Ames試験及び染色体異常試験は陰性であるが、28日間試験の結果NOEL 20 mg/kg/day（簡易生殖試験においてはNOEL 10 mg/kg/day）であることから二監相当としています。

○事務局（環境省） 続きまして生態影響です。藻類生長阻害は72hErC₅₀=0.15 mg/L、72hNOECr=0.027 mg/Lとなっています。ミジンコ急性遊泳阻害試験は48hEiC₅₀=0.27 mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験は21dNOEC=0.028 mg/Lとなっています。魚類急性毒性試験は96hLC₅₀=0.60 mg/Lとなっており、最低濃度区から毒性症状が観察されています。

生態影響の判定根拠として12頁ですが、藻類生長阻害試験において72hErC₅₀=0.15 mg/L、72hNOECr=0.027 mg/L、ミジンコ急性遊泳阻害試験は48hEiC₅₀=0.27 mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験において21dNOEC=0.028 mg/L及び魚類急性毒性試験において96hLC₅₀=0.60 mg/Lであることから、第三種監視化学物質相当としています。

○事務局（厚労省） 判定案として二監相当、かつ三監相当であるとしています。

○中杉委員長 まず構造からのコメントをお願いします。

○渡部委員 ビフェニルですが、先ほど西原先生が言われた、いわゆるジアルキルビフェニルの場合、何となく代謝されにくそうな構造ですねということは、これには当てはまらないようです。しかし、おそらくはかなり排泄が遅いのではないかなと思います。ただし、高濃縮性ではない。毒性については残念ながらこの各構造から、こういう典型的な毒性がありますよということは私は申し上げられないと思います。

○中杉委員長 西原先生はよろしいですか。Ames と染色体異常はいずれも陰性です。

○林委員 これは両方とも問題ないと思います。陰性で結構です。

○中杉委員長 28 日間反復投与毒性試験、簡易生殖試験の両方ありますが、コメントをいただければと思います。

○前川委員 28 日毒性試験ですが、20、100、500、1000 mg/kg/day の4用量群でなされています。その結果、NOEL は20 mg/kg/day ということです。推定根拠はここに書いてあるとおりで、推定根拠の1つとして流涎を挙げています。ただ、この流涎に関してはこのもの自身が、ここの推定根拠に書いてあるように胃にびらんが起こる、すなわち局所刺激性がかなり強い。単回投与の毒性試験やその他で鎮静とか活動性の低下という所見は確かに出ているし、この試験でも腹臥位であるとか深大呼吸という所見は出てはいますけれども、はっきり神経毒性を示唆するような所見は出ていません。ですから、まず刺激性があるということは明らかですので、少なくとも一般状態の流涎というのはNOELの推定根拠から外したほうがいいのではないかなと思います。ただ、28 日間反復投与毒性試験は、たとえその所見を外したとしても、NOEL 20 mg/kg/day には変わりありません。

ただ、いまの流涎というものを推定根拠から外すと、簡易生殖試験のほうの反復投与毒性のほうでNOEL 10 mg/kg/day ではなく、30 mg/kg/day ということになるかと思えます。

○中杉委員長 よろしいですか。いま、流涎は採用しなくてよろしいのではないかとこのことですが、ほかの先生からコメントはございますか。

○前川委員 もう1つ言い忘れていました。28 日間反復投与毒性試験で「他の毒性」のところではいろいろ書いてあります。特に組織学的な所見のところでは腎臓に皮質の尿細管拡張、髄質の塩基性尿細管・尿細管拡張ということが書いてありますけれども、尿細管拡張は両方に出ていますので「皮質/髄質尿細管拡張」ということでしていただきたいということ。もう1つ、この試験では乳頭の壊死が見られています。これは回復性のほうにもそのようなのですが、腎臓の所見の中で、いま申し上げたように尿細管の拡張であるとか塩基性尿細管というのは、対照群でもよく見られる変化なのです。たまたまこれが投与群で増え

ています。ただ、この乳頭壊死というのは普通ではまず見られない変化です。ですから有意差は確かに出ていないのですが、他の毒性として高用量群で出ていますし、回復性にもまだ一部残っているということで、これは追加していただいていたほうがいいと思います。

○中杉委員長 事務局、わかりますか。

○事務局（厚労省） そうしますと「他の毒性」と「回復性」の欄にも、腎の乳頭壊死を入れたほうがいいということですか。

○前川委員 はい。

○井上座長 前川先生、簡易生殖のコメントもいただきたいと思いますが、いまの流れでいくと二監相当に相当するのかどうかということになってくる面もあるわけです。そこで、流涎は神経毒性ではなかろうと。全体的に果たしてこれはどう判定されるべきものなのかという点を、もう少しご議論いただければと思います。

○前川委員 判定根拠のところ、「(簡易生殖においては NOEL 10 mg/kg/day)」というのが消える形になるかと思います。ですから NOEL は 20 mg/kg/day ということになるかかと思えます。今度は毒性の内容ですが、毒性の内容を考えてみたらそんなに強い毒性ではありません。また、非常に特異な毒性でもありません。ただ、回復性があまり良くないということかと思えます。

それから、先ほども少し申し上げたように、腎臓の変化とか何かは普通によく見られる毒性の変化ですが、乳頭壊死とかいう変化というのは、そうそう見られる変化ではないだろうということです。標的が肝臓、脾臓あるいは消化管と多岐にわたっています。回復性も少し悪いということ。しかも NOEL は 20 mg/kg/day でそんなに低くはありませんが、そんなに高いわけではない。そういうことから考えれば、一応、二監相当でよろしいのではないかと私は思います。

○廣瀬委員 それに加えて、これは 500 mg/kg/day の雄、1000 mg/kg/day になると雌雄でかなり死亡例が出ています。この死亡の原因が急性腎不全ということなので、病理組織学的には尿細管の壊死が起こっているということです。ですから先ほどの腎乳頭の壊死に加えて、皮質の尿細管にも壊死が起こるということで、その皮質尿細管の壊死は死につながるようなかなり重篤なものであるということを見ると、やはりこれは二監相当でもいいのではないかと思います。

○渡部委員 もしこれが二監相当でないのではないかなと思ったら、化学構造の上から私は席を蹴って退室したいですね。

○江馬委員 生殖発生毒性のほうの反復投与毒性の NOEL が 30 mg/kg/day で、これは推定根拠は雄の体重の低値ということになると思います。それで雌のほうは体重には差が出

てきていないのですが、いわゆる生殖発生毒性で出産率、児の生存率が 100 mg/kg/day で低下しています。300 mg/kg/day になると生存児は得られなくて、結構強い生殖発生毒性かと思います。

○井上座長 ご議論いただいて有益だったと思いますが、この毒性は全体的に討論すると二監相当であるというところに、討論して頂くとただいまのご議論のような結論に到達するわけです。この最低レベルでの NOEL 近辺での毒性は、一見、幅広にいろいろ出てくるけれども、それほど強い毒性に見えない。その辺のところを皆さんのご議論を前提に、教訓にしておきたいと考える次第です。

○中杉委員長 二監であるという判定で、ご意見は一致したかと思いますが、表現ぶりはいかがですか。単に「NOEL 20 mg/kg/day であることから」でよろしいですか。それとも先生方からコメントがあったものを、どういうふうにまとめるかというのはなかなか難しいですけれども。

○井上座長 そうなのです。そこのところは是非、ここである程度定式化しておいたほうがいいのではないかと思います。前川先生、いかがですか。

○前川委員 先ほど私が申し上げたように、あるいは廣瀬先生も言われたように、特に腎毒性も少し強い腎毒性である、あるいは回復性も少し悪いということを書いていただいたらよろしいかと思いますが、廣瀬先生、どうでしょうか。

○廣瀬委員 そうですね、そういうことでいいかと思います。

○中杉委員長 強い腎まで入れるか、一般的な話でいくと「腎毒性」というふうな表現をするのか、「強い腎毒性も見られ回復性も悪く、NOEL 20 mg/kg/day であることから」としますか。

○事務局（厚労省） 生殖のほうについても発言があったかと思うので、その点も含めて、いま言われたことを基に判定根拠を記載します。また、その記載案については記載後にご確認いただくようにさせていただきます。

○中杉委員長 そういうことでよろしいですか。事務局に作業していただいて、関連の先生に少し表現ぶりを見ていただくことにしたいと思います。生態毒性の試験の結果についてのコメントをいただきたいと思います。これは4つとも判定に引かかるということで三監相当ということになっていますが、よろしいですか。この4-エチル-1,1-ピフェニルについては、判定案としては人健康影響第二種監視化学物質相当、生態影響は第三種監視化学物質相当という判定ですが、よろしいですか。では、事務局案どおりの判定案とさせていただきます。

次に1,1,1-トリス（ヒドロキシメチル）エタンです。

○事務局（厚労省） 審査シート 13 頁です。人健康影響については Ames 試験、生色体異

常試験は陰性、Repro Tox 試験の反復投与毒性試験において体重の低下、血液生化学検査等を推定根拠に、反復投与毒性については NOEL 300 mg/kg/day、生殖発生毒性については全群で特に影響は認められておらず、NOEL1000 mg/kg/day としています。以上より、Ames 試験及び染色体異常試験は陰性、NOEL 300 mg/kg/day であることから二監相当でないとしています。

○事務局（環境省） 続きまして生態影響です。藻類生長阻害試験は 72hErC₅₀>1000 mg/L で、72hNOECr=1000 mg/L で、最高濃度区では影響が認められていません。ミジンコ急性遊泳阻害試験は 48hEiC₅₀>1000 mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験は 21dNOEC=88 mg/L ということで、限度濃度では影響が認められていません。魚類急性毒性試験は 96hLC₅₀>100 mg/L ということで、生態影響の判定根拠としては、3種の急性試験及びミジンコ繁殖阻害試験において、試験上限濃度で影響が認められないことから、第三種監視化学物質相当でないとしています。

○事務局（厚労省） 以上より、収集された情報からは二監相当でない、三監相当でないとそれぞれしています。

○中杉委員長 まず構造からコメントはございますか。

○渡部委員 特にありません。

○中杉委員長 Ames、染色体異常試験は陰性です。

○林委員 これも特にコメントはありません。陰性で結構です。

○中杉委員長 反復経口投与毒性試験・生殖発生毒性試験の併合試験の結果はいかがですか。

○廣瀬委員 Repro Tox が 100、300、1000 mg/kg/day で行われていて、反復投与の NOEL が 300 mg/kg/day になっています。特に問題はないと思いますが、1000 mg/kg/day で GOT、GPT 等が増加しているとなっていて、この辺は用量相関性もあるので影響ではあると思いますけれども、脾重量の増加もありませんし、病理学的な所見もありませんので、毒性学的な意義は弱いものと思います。全体の毒性としては弱いものと考えられます。

○中杉委員長 人健康について、ほかの先生からのコメントはございますか。よろしいですか。それでは、人健康については第二種監視化学物質相当でないということで、よろしいですか。生態毒性試験についてのコメントをいただければと思います。

○吉岡委員 この化合物に限ったことではありませんけれども、これはセットとして藻類、ミジンコ急性、ミジンコ繁殖及び魚類急性毒性試験が行われています。普通でいくと急性をやって繁殖にいく。急性をして、その結果を見てから繁殖阻害試験というものにかかっていくのが、コスト的にもパフォーマンス性が非常にいいということになります。今後、必要に応じて柔軟に試験が実施できるような体制を考えていただきたいというのが1つで

す。

もう1つは、この物質についてミジンコ急性遊泳阻害試験の設定濃度が1000mg/Lになっていますが、何のためにするかという部分のところで、この化審法の関係であると1000mg/Lをする必要はなくて、そのワンランク下でもいいということになります。どういう方針でもって濃度設定を行うのかも、一度、ご考慮いただきたいと思います。

○中杉委員長 結果としては三監相当でないということで、よろしいですか。いまの吉岡先生のコメントは事務局のほうでご検討いただいて、今後議論していきたいと思っています。

1, 1, 1-トリス(ヒドロキシメチル)エタンについては、判定案が第二種監視化学物質相当に該当するとは判断されない、第三種監視化学物質相当に該当すると判断されないということですが、よろしいですか。それでは事務局案どおりの判定とします。

○西原部会長 次の3-1307の説明をお願いします。

○事務局(厚労省) 審査シート15頁です。Ames試験は陰性、染色体異常試験は陰性、ReproTox試験は反復投与毒性に関しては肝の所見等を推定根拠にNOEL10mg/kg/dayとしています。生殖発生毒性関係については出生率の低下を推定根拠としてNOEL50mg/kg/dayとしています。以上より、Ames試験及び染色体異常試験は陰性であるが、NOEL10mg/kg/dayであることから二監相当としています。

○事務局(環境省) 続きます。生態影響です。藻類生長阻害試験は72hErC₅₀>50mg/L、72hNOECr=50mg/Lで、最高濃度では影響が認められていません。ミジンコ急性遊泳阻害試験は48hEiC₅₀>50mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験は21dNOEC=10mg/Lということで、最高濃度区では影響が認められていません。魚類急性毒性試験は96hLC₅₀>50mg/Lということで、生態影響の判定根拠として、3種の急性毒性試験及びミジンコ繁殖阻害試験において、溶解限度で影響が認められていないことから、第三種監視化学物質相当でないとしています。

○事務局(厚労省) 判定案としては、人健康影響に関しては二監相当、生態影響については三監相当でないという判定案にしています。ご審議のほどお願いします。

○西原部会長 ただいまのご説明について、まず分・蓄に関しては判定済み。構造のほうでコメントはありますか。

○渡部委員 これも、かつて大騒ぎになった。おそらくこの物質もプラスチックの可塑剤として使われるのだらうと思いますが、特にこの代謝物であるモノエステルが、かなり強い催奇形性があるということです。ここの表現ですと、生殖発生毒性というところに該当するのかなと思いますが、この点は後で毒性の先生にご説明いただければと思います。そういう点で、極めて問題の化合物だと思います。

○西原部会長 私のほうから、分解性でモノエステルになる可能性というのはなかったのかなと思います。

○渡部委員 生体内ですか。

○西原部会長 そうでなくて環境中でも。分解性試験のときにエステルは切れますか。

○渡部委員 いいえ、インテークされて、生体内で。

○西原部会長 分解性テストは難分解性になりますけれども。

○渡部委員 それは私は知りません、環境中の話は。

○西原部会長 健康影響とか、それをジエステルでやっているのです。フリーのサリチル酸もモノエステルもやっていないわけです。分解性をやったときに、そういう分解生成物というのか、代謝産物というのは出てこなかったのかなと、判定したときにです。

○事務局（経産省） BOD 分解度で約4割ぐらい、直接定量で5～6割分解しています。フタル酸エステル系の化合物でもう少し短いのは良分解性判定をいただいでいて、ちょうど微妙なところだったかなと思っています。

○西原部会長 いずれにしても、これはサンプルとしてはジエステルでやっているのですね。Ames 染色体について陰性です。

○林委員 Ames 染色体については陰性で問題ないのですが、この審査シートの表記のことです。染色体異常のほうは 4.750 mg/mL となっていますけれども、これは検体自身が液体ですので、実際にこの最高用量は原液を使っています。したがって、その記載方法として、5 μL/mL というのがガイドラインにも書いてあると思いますので、それを採用しておいたほうが良いと思います。

○西原部会長 ほかに先生方からごさいませんか。それでは陰性ですけども、いまの点を書いてください。次に反復経口投与・発生毒性、Repro Tox の値です。

○前川委員 Repro Tox の試験は 10、50、250 mg/kg/day の3群でなされています。その結果、先ほど説明がありましたように反復投与での NOEL は 10 mg/kg/day、生殖発生毒性での NOEL は 50 mg/kg/day です。推定根拠としては、ここに書いてあるように特に肝の相対重量の増加、あるいは肝の組織学的所見が出ていますし、生殖発生毒性では出生率の低下ということが見られています。さらに高用量を見ると腎臓への影響も見られます。なお、先ほど渡部先生が言われたような催奇形性というのは、はっきりしていないようです。

ここでも反復投与の推定根拠の1つに流涎が挙げられていますが、この試験の場合には、はっきりと刺激性を示す所見が出ていない。逆に神経毒性を示すような所見もないので、この流涎のところはわかりませんが、一応、この場合は挙げておいてもよろしいかと思います。

○西原部会長 人健康に関しては事務局案としては、ここに書いているように第二種監視

化学物質相当ということですが、これでよろしいですか。その次に生態影響のほうについてコメント等ございませんか。よろしいですか。生態影響に関しては第三種監視化学物質相当ではないということで、よろしいですか。ではそういうことにさせていただきます。

次の物質で、2-メチル-5-ニトロベンゼンスルホン酸について説明をお願いします。
○事務局（厚労省） 審査シート 17 頁です。Ames 試験は比活性値=42.1 rev/mg の陽性です。42.1 rev/mg の値が出たのは-S9mix 群です。染色体異常試験は陰性です。Repro Tox 試験で反復投与については、胃の組織学的所見を推定根拠に NOEL175 mg/kg/day、生殖発生毒性については特段影響は認められておらず、NOEL 700 mg/kg/day としています。以上より、Ames 試験は陽性であるも軽微であり、染色体異常試験は陰性、NOEL 175 mg/kg/day であることから二監相当でないとしています。

○事務局（環境省） 次に生態影響です。藻類生長阻害試験は 72hErC₅₀=120 mg/L、72hNOECr=65 mg/L となっています。ミジンコ急性遊泳阻害試験は 48hEiC₅₀=130 mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験は 21dNOEC=16 mg/L となっています。魚類急性毒性試験は 96hLC₅₀>100 mg/L となっています。生態影響の判定根拠として、3種の急性毒性試験から得られる最も低い毒性値は、藻類生長阻害試験の 72hErC₅₀=120 mg/L であり、かつ、ミジンコ繁殖阻害試験において 21dNOEC=16 mg/L であることから、三監相当でないとしています。

○事務局（厚労省） 以上より、収集された情報からは二監相当でない、三監相当でないと、それぞれしています。ご審議のほどお願いします。

○西原部会長 構造のほうからコメントはございませんか。

○渡部委員 これは構造の中に芳香族ニトロ化合物です。この委員会の初めのころに、芳香族1級アミンを含むから、だから毒性があるのだというふうに申し上げたのとちょうど裏腹の関係で、ニトロもアミノも共通の酸化還元代謝物ヒドロキシルアミン、あるいはニトロソという中間体を生成して毒性を発現します。ところが、もし-SO₃H、スルホン酸という極めて極性の高い官能基が付いてなければ、これは立派に二監相当になるはずですけども、-SO₃Hが付いているために極めて吸収されにくいと思われれます。その分だけ毒性がうんと低下しているのではないかと思っています。

○西原部会長 ほかに構造からございませんか。次に Ames・染色体試験についてのコメントをお願いします。

○林委員 染色体のほうは陰性として問題ありません。Ames 試験のほうも陽性で問題ないのですが、事務局案で判定根拠のところ「Ames 試験は陽性であるも軽微であり」というふうに書いてあります。この軽微な陽性と判断する基準としては、再現性や用量依存性に乏しい場合等というようなことになっているのですが、今回のものに関して見てみると、TA98 の-S9mix の状況では、かなり明瞭な用量活性相関が見られています。したがって、こ

れを軽微と言うのはどうかなというふうに考えています。そうなると、かなり総合的な判定が微妙になるのですが、この辺は28日というか、一般毒性のほうの状況次第かなと思います。

○西原部会長 NOELのほうはどうですか。

○廣瀬委員 Repro Toxの試験であり、投与量は175、350、700 mg/kg/dayで行われています。NOELは175 mgでよろしいかと思えます。その推定根拠としては、主に消化管に標的があるようで、前胃では境界縁粘膜の過形成、腺胃では噴門部粘膜の萎縮が見られています。さらに1つ上の用量になると腺胃にびらん、あるいは表層の出血が見られて、特に雌では12例中2例が消化管出血で死亡しています。あと、血液の鉄が増加しているという所見があるのですが、この鉄の増加というのは一般的に吸収が増加したり、あるいは鉄芽球性の貧血、あるいは溶血性の貧血が起これると、こういう状態になるのですが、そういう病変もありませんので、この毒性学的な意義はよくわかりません。いずれにしてもNOELが175 mg/kg/dayということで、さほど強い毒性があるとは考えられません。

○西原部会長 回復性は実施せずということで、事務局案は、Ames試験は陽性であるも軽微であるということですが、どういうふうにしますか。結論的には第二種監視化学物質相当ではないということです。

○廣瀬委員 Repro Toxの試験から考えると、それで特に問題はないと思いますが、逆にAmesのほう心配です。

○林委員 ほかの専門委員の方にも聞いていただきたいのですが、このAmesのほうも確かに「軽微である」という表現は少し言い過ぎかなと思いますが、これだけで指定にするほどの強さのものではないと思います。

○清水委員 このデータを見ると、TA100の-S9でも2倍までは達しないのですが、少し増えている。TA100で+S9のほうは明らかに陽性になって、これは10の1乗オーダーなのです。TA1537の-S9でも倍以上増えていますから、軽微ではなくて弱い陽性という判断のほうがいいと思います。

○西原部会長 表現としては、「弱い陽性であるも」と書いていいですか。ということで第二種監視化学物質相当ではないということにさせていただきます。生態影響のほうでコメント等ございませんか。生態影響のほうは、データから第三種監視化学物質相当ではないとします。結論としては両方とも相当ではないという結論です。

○事務局(厚労省) 先ほどのこの物質に関する判定ですが、念のために確認します。Ames試験は判定基準における陽性で、軽微でもなく強い陽性でもないということで、よろしいでしょうか。そうしますと今回はNOEL 175 mg/kg/dayということで、28日間反復投与毒性試験においてはNOEL、概ね25 mg/kg/day以上、250 mg/kg/day未満の場合というも

のがあります。

○西原部会長 言葉としてはまだですが、「Ames 試験は弱い陽性であるも」としたらいかがですか。

○事務局（厚労省） もしこのまま NOEL 175 mg/kg/day であると、判定基準上は二監相当ということになります。

○井上座長 そのところが、これまでの経験の蓄積で作りに上げてきた判定基準と少しズレの出るケースだということになるわけで、多少ご討論いただくのもよろしいかと思えます。この物質について判断しますと、今まで使ってきた変異原性と 28 日間反復投与毒性試験、それからこの場合には既存ですから生殖発生毒性併合試験も総合するわけですが、どう合わせ技をもってしてもなかなか二監相当とは判定しにくいというところが、各委員の先生方のご意見を総合したところではないかと感じています。

もともとこの判定基準というのは、皆さんのそうした議論の上に積み重ねて総合してみると、そのような値になっているということですので、こういうケースがあっても致し方ないのかなと座長としては感じますが、皆さんの忌憚のないご意見をお聞きしたいと思えます。

○西原部会長 毒性関係の先生、どうでしょうか。

○前川委員 いま廣瀬先生が言われたように NOEL は問題ない。そんなに低いわけではない。しかも毒性の内容が、あくまで直接的な刺激性に伴う変化です。そういう意味では、濃い濃度では確かに影響は出ますけれども、低い濃度であればまず出るような変化ではないだろうと思えます。毒性の特殊性から見ても問題ないだろうと思えます。

○事務局（厚労省） そうしますと、いまのご意見を総合して、具体的には文面等を最終的にご確認いただきたいと思えますが、Ames 試験は陽性、染色体異常試験は陰性、28 日間反復投与毒性試験については NOEL 175 mg/kg/day であるが、毒性学的な意義が比較的軽微というか、刺激性に伴うものであるからというような書きぶりで、二監相当でないと思えていただきたいと思います。

○西原部会長 そのような結論で判定させてもらいます。

○井上座長 ありがとうございます。蛇足になりますけれども、傍聴の方々もおられますので確認しておきたいのは、こうした人影響に関する討論は、その毒性の質といったものを総合して判断しています。その結果、一応、私どものこれまでの経験から事務局で積み上げられた基準を持ちながら討論しているわけですが、このように、そうした基準からやや外れるものも出てくるのだということを、改めて申し述べておきたいと思えます。ありがとうございます。

○池田委員 コメントではないのですが、文字の修正です。18 頁の 3 行目で「一般状態」

の次の「喘鳴」とあるべきところですが、文字が間違っています。

○事務局（厚労省） 申し訳ありません。修正させていただきます。

○西原部会長 よろしいですか。ほかに文字の間違い等ありませんか。

次の物質の α -アセトアセトトルイジドについて説明をお願いします。

○事務局（厚労省） 審査シート 19 頁です。これは変化物があり、本物質と変化物について説明します。本物質については Ames 試験陰性、染色体異常試験は $D_{20}=5.14 \text{ mg/mL}$ で陽性です。Repro Tox 試験については、反復投与毒性については血液検査等を推定根拠に、NOEL 25 mg/kg/day としています。生殖発生毒性については、特に影響は認められず、NOEL 250 mg/kg/day としています。本物質については、Ames 試験陰性、染色体異常試験は軽微な陽性であり、NOEL25 であることから、二監相当でないとしています。

一方、変化物の α -トルイジンは審査シート 22 頁の記載のように、既に告示済みで二監相当となっています。

総合判定として、当該物質は、本体は二監相当ではないが、変化物が既に二監相当と告示済みであるため、総合判定としては二監相当としています。

○事務局（環境省） 続きまして、生態影響についても本物質と変化物について説明いたします。本物質の藻類生長阻害試験 $72\text{hErC}_{50}=750\text{mg/L}$ 、 $72\text{hNOECr}=170\text{mg/L}$ となっています。ミジンコ急性遊泳阻害試験 $48\text{hEiC}_{50}=930\text{mg/L}$ 、ミジンコ繁殖阻害試験 $21\text{dNOEC}=10\text{mg/L}$ となっています。魚類急性毒性試験 $96\text{hLC}_{50}>100\text{mg/L}$ となっており、本物質については、3種の急性毒性試験から得られる最も低い毒性値が $72\text{hErC}_{50}=750\text{mg/L}$ であり、ミジンコ繁殖阻害試験において $21\text{dNOEC}=10\text{mg/L}$ であることから、第三種監視化学物質相当でないとしています。

変化物である α -トルイジンについては、既にご審議いただいております。第三種監視化学物質相当としています。

総合判定として、当該物質については三監相当でないが、変化物については第三種監視化学物質相当であることから、総合判定として第三種監視化学物質相当としています。

○事務局（厚労省） 以上より総合判定として、二監かつ三監相当としています。ご審議のほど、よろしく申し上げます。

○西原部会長 この物質の構造から。

○渡部委員 環境中での α -トルイジンへの変化ということが、これは消化管から吸収された後、哺乳動物及び人体の中でも速やかに起こってまいります。それで α -トルイジンが生体の中で生成する。そして毒性を発揮することになります。以上です。

○西原部会長 そのほかの先生方からございませんか。 α -トルイジンは塩素イオン濃度判定試薬ということで、プールの塩素殺菌の程度を測るのに使っていたのですが、たしか、

発がん性の疑いがあったということで、最近はなかなか使えないようになった物質です。

まず、親物質の Ames 試験・染色体異常試験についてコメント等をお願いいたします。

○林委員 Ames 試験は陰性で、問題ないと思います。染色体異常のほうも、事務局案どおり、軽微な陽性としていいと思います。最高用量の1用量のみで10%以下の異常ということですので、軽微という言葉を使っていいかと思います。

○西原部会長 清水先生、よろしいですか。

○清水委員 はい。

○西原部会長 親物質の反復経口投与毒性、Repro Tox の NOEL について。

○前川委員 これは Repro Tox の試験は8、25、80、250 mg/kg/day の4用量でなされています。その結果、先ほど説明があったように、反復投与毒性の NOEL は 25 mg/kg/day と。推定根拠はいろいろ血液学的な変化、溶血性貧血が出ているということ根拠に、25 mg/kg/day になっています。それはよろしいのですが、問題は人健康影響判定根拠として、Ames 試験は陰性、染色体異常試験は軽微な陽性であり、NOEL 25 mg/kg/day であることから二監相当ではない。これは先ほどのものと逆の形ではありますが、25 mg/kg/day であることは間違いない。ただ私としては、25 mg/kg/day は間違いないのですが、25mg であるという推定根拠になった判定根拠が、この物の毒性そのもの、溶血性貧血そのものです。例えば、より高用量では溶血性貧血が出ているが、NOEL の推定根拠としては、肝臓にヘモジリデン沈着が見られたとか、その結果としてそういう変化があったというようなものを根拠に、25 としたのではない。文字どおりのその毒性が、これはオートルイジンの毒性とも全く一緒です。しかも25である。決して100を超えるものでもないし、非常に低い量であることを考えれば、この物自身も、もう二監相当であるとすべきであろうと思います。

オートルイジンはもう審議されていますので、省略します。

○西原部会長 この親物質も二監相当であるということのご意見ですね。

○前川委員 そうです。

○西原部会長 ほかの先生方で、ご異議のある先生方おられますか。

それでは、この物質に関しても判定案を二監相当であるとさせていただきます。

○事務局（厚労省） 判定の案については、いま前川委員からご発言いただいたように、「溶血性貧血の重要な変化が認められたことから」というような一言を加えて、二監相当としたいと考えています。

○西原部会長 親物質の環境生態影響でコメント等ございませんか。よろしいですか。親物質に関して、生態影響の判定としては、第三種監視化学物質相当ではない。変化物質、オートルイジンに関してですが、これは生態影響のほうも審議済みですね。