

以上が分解度試験に関するコメントです。

濃縮度試験の方ですが、この結果自体は高濃縮性であるということではよろしいかと考えるのですが、ただ、後の方の2つ目の方の試験で、試験の脂質含量が小さな値での試験になっております。最近、脂質含量の小さなデータが幾つか試験として報告されている例があるのですが、これは試験として余りよくない試験だと考えます。きょうは傍聴にラボの方がいらっしゃると思うのですが、今後この辺のコントロールに関して、いい飼育法でやっていただきたいと思います。この場合たまたま濃縮倍率は非常に高いということで、判断には間違いはないと考えるのですが、ものによっては微妙なところもありますので、この辺の飼育条件をよろしくコントロールしていただきたいと思います。以上です。

○池田部会長代理 ありがとうございます。

ほかにコメントございますか。2つの物質いずれでも結構でございます。

ありがとうございました。事務局案としては、前者は濃度依存性の部分をさらに確認するため、プラトーに達していないという意味で、第3濃度試験を指示したい。それから、後者の方は高濃縮性であると考えられる。両方とも難分解性という前提です。よろしゅうございましょうか。

ありがとうございました。では、事務局案どおりに御了解いただけたものとさせていただきます。

○井上座長 それでは、続きまして議題の3に移ります。議題の3は、引き続いて「既存化学物質の審議」の中で、ただいま難分解性・高濃縮性の判定が行われた一番最後の物質について、事務局からこのものの毒性評価、それで第一種監視物質のその後の措置に沿った考え方を御説明いただくこととなります。よろしくをお願いします。

○事務局（厚労省） 資料3-1-1をごらんください。A3で横長の一枚紙でございます。こちらは先ほど分解性が難分解、それから濃縮性が高濃縮と御審議いただきました物質で、人の長期毒性に関するデータがございます。これは継続的に摂取される場合には人の健康を損なう恐れがあると判定されますと第一種特定化学物質、もしそうでなければ第一種監視化学物質相当ということになると思われるものでございます。

人の毒性についてのデータでございますが、今回、信頼性があるデータは特にございません。ということで、人の毒性につきましては、案といたしまして第一種監視化学物質相当とさせていただいているところでございます。

あと、高次捕食動物、環境の面からございます。

○事務局（環境省） 続きまして、高次捕食動物の長期毒性についてでございます。こちらにつきましても信頼性のあるデータというものはございません。高次捕食動物への長期毒性の評価案についても、第一種監視化学物質相当と考えております。

○井上座長 御説明は以上のとおりですが、これについて御審議をお願いいたします。い

かがでしょうか。

○北野委員 これは用途はわからないのですか。公表はしていないということですね。恐らく紫外線吸収剤でしょう、ベンゾトリアゾールだから。何かこうものの用途が非常に気になりますね。開放系か閉鎖系かということも含めて。用途が気になるのですが、やはり公表していない以上は出せないということになりますか。

○事務局（経産省） この CAS 番号、この構造のものとして探したのですけれども、公表されているものが見当たらなかったということでございます。ただ、北野先生が言われたベンゾトリアゾール系という意味では、そういうものが多いのかなというふうに思っております。

○北野委員 ある意味では開放系で使われる可能性があるわけですね。開放系というか、繊維とかポリマーの中に練り込んで。

○井上座長 ほかにいかがでしょう。

○北野委員 第一種監視ですと、やはり生産量または輸入量が適時報告されるわけですね。

○事務局（経産省） 製造・輸入者は届出義務が生じます。

○北野委員 だから、必ずしも用途がきっちり限定されなくても、ある程度はフォローできるといえることになりますね。

○事務局（経産省） 用途もあわせて届けてもらうことになっています。

○北野委員 そうですか。わかりました。じゃあお願いします。

○井上座長 事務局の御説明にありましたように、一特指定に十分な情報がない、高次捕食動物への長期毒性についての十分な情報がないということで、毒性の評価、内容がそれ以上のことはわかりませんので、一監相当ということで御提案どおりということになるかと思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのようにお願いいたします。

その次は、やはり「人健康影響・生態影響について」の審議で、資料3-1-2から5に基づいてお願いいたします。事務局御説明をお願いします。

○事務局（厚労省） 資料3-1-2に基づきまして御説明させていただきたいと思えます。A4で縦の一番上に3物質ほど物質名が表になっているものでございます。こちらの1枚めくっていただきまして1ページ目から御説明いたします。

官報公示番号5-3580、5-3604に該当するものでございまして、ベンゾトリアゾール、tert-ブチルはついているものでございます。こちらにつきましては、以前既に御審議いただいているものでございまして、高濃縮性、難分解性ということで、昨年、第一種監視化学物質として指定されております。

その毒性の情報でございますが、既にごらんいただいている毒性情報、Ames 試験は陰性、染色体異常試験は陰性、それから、28日間の反復投与試験の結果がでございます。こちらは先ほど申し上げましたように、既にごらんいただいているところでございます。

それから、今回新たに追加させていただいたものがございます。1枚めくっていただきまして2ページ目をごらんください。こちら 52 週間の反復投与試験の結果が新たに上がってきたところがございます。こちらは 28 日間の試験の結果を受けまして、国の方で実施いたしまして、本年 8 月に報告が上がってきたものがございます。

こちらの内容につきまして簡単に御説明させていただきますと、SD系のラットに対して強制経口投与をさせていただいて、3投与群用いております。それぞれ雌雄で 28 日間で毒性の差が見られたところがございますので、雄の方が低い設定で 0.1、0.5、2.5mg/kg/day。それから、雌の方は 0.5、2.5、12.5 mg/kg/day というふうになっております。死亡は 2 例、それから 1 例と見られておまして、NOEL は予備審査会の方で 0.1mg/kg/day というふうに判断をさせていただいているところがございます。

詳細につきましては、国立医薬品食品衛生研究所総合評価室の鎌田主任研究官より御説明をお願いしたいと思いますので、よろしくお願いたします。

○事務局（厚労省） 52 週間の方の試験結果を詳細に御説明いたします。

投与方法の方ですけれども、SDラットを用いて、コーン油を溶媒として、今用量の説明がありましたように 3 投与群、雄が 0.1、0.5、2.5、雌が 0.5、2.5、12.5mg/kg/day としております。推定根拠としては、尿検査の変化、それから血液学的検査で貧血傾向、それから血液生化学的検査で肝臓、腎臓に対してのパラメーターの変化が動いております。それから臓器重量に関しては肝臓が絶対、相対重量ともに増加を示し、心臓の相対重量が一部増加しております。また、組織学的所見では肝臓に対して病理組織学的変化が認められております。

以上が NOEL の根拠といたしまして NOEL は 0.1mg/kg/day と推定されております。

これ以外の変化として、体重の低下、摂餌量の増加、それから尿検査も同じように変化を受けております。それから、血液学的検査においては血液凝固系の変化が動いております。また、生化学検査では塩類が一部動いております。また、臓器重量に関しては腎臓、精巣、下垂体の変化が認められております。組織学的所見についても、先ほどの NOEL の根拠となったと同じ肝臓にも変化が認められています。

以上のことから、第一種特定化学物質相当ではないかというのが事務局案です。よろしくお願いたします。

○井上座長 御説明ありがとうございます。

ただいまのような毒性内容、これは環境毒性もあるのかな。よろしいのですね。それに沿ってこれは一監として取り扱われてきているもので、このような情報が出てきているということと、それから事務局の御説明にもありましたように、これまでに 28 日間投与の結果等で心臓、心筋の変性とかそういったものを含む毒性に懸念を持って、回復性も悪いということに懸念を持って見てきていたところに、この 52 週間の反復投与毒性試験の結果が出てきた。それで、今のような専門的な検討結果の御説明があったというわけであり

ます。

それでは、この 52 週間の反復投与毒性試験が本日の議論の対象でありますので、毒性あるいは病理の先生からのコメントをいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。廣瀬先生、今度は心臓が余りはっきりは出ていないのですね。

○廣瀬委員 52 週のデータは先ほど詳細な説明がありましたけれども、一つつけ加えますと、肝臓のところで、もちろんこれはかなり肝障害が起こってくるのですけれども、それに加えて変異細胞巣ですね、いわゆる前がん変化が 0.5 mg/kg/day 以上で起こっているということで、恐らくこの物質は肝臓に対して発がん性があるのではないかということが疑われます。ただ、その原因として申請者の方は病理組織学的な観察から、ペルオキシゾームの増生による腫瘍による原因だということを言っておりますけれども、直接ペルオキシゾームの測定を行ったわけではありませんので、証拠としては少し不十分かなと考えております。

それに加えて、心臓ですけれども、心臓で変化がなかったというのは、恐らく投与量が低いということもあると思います。それから、病理組織学的にはっきりとしておりませんが、心臓の比重量、特に雄では 13 週、52 週とも重量が増加しておりますので、何らかの変化があるということも示唆されるわけであります。

それから、以前の 28 日の試験では、はっきりと心臓に対する毒性が出ておりますので、もう少し投与量を増加したら、心臓に対して毒性が出るということは十分に考えられると思います。それから、28 日の試験ではいろいろなところに毒性が出ておりますけれども、いずれも非常に回復性が悪い。恐らくこれは残留性が高いということを反映していると思いますけれども、そういう特徴があります。

○井上座長 ありがとうございます。

前川先生、追加がございませうか。

○前川委員 基本的には今廣瀬先生が御説明になられたことでよろしいかと思ひます。先ほどもペルオキシゾーム云々という話がございましたけれども、もしもそうであるとすれば、データはともかくとしても、人への外挿がちょっと難しいことになりませうけれども。ただ、やはりこの所見を見ても、肝細胞の肥大だけではなくて肝細胞の壊死というような重篤な変化も起こっております。ペルオキシゾームだけではそのような変化は余り起こらない。これはこの試験だけではなくて、ほかのデータでも肝臓の壊死ということも出ております。それから胆管上皮への影響も少し見られていたということを考えますと、ペルオキシゾームがあるかもわかりませうけど、その発がんに向かう、少なくともこの段階では発がん、前がん性の変化しか出ておりませうけれども、その変化の説明として、ペルオキシゾームだけでは説明がつけられないであろうと思ひます。それに加えて、場合によつたら胆管系の腫瘍も起こる可能性がある。

○井上座長 ありがとうございます。

大体今どういう点が、この 52 週間の反復投与毒性試験の結果について議論の対象になっているのか御理解いただけたと思うのですが、この 2 ページ目の一番下のあたりですね、肝細胞に壊死がある。胆管の増生等もある。それから、特に廣瀬先生が強調された肝細胞変異細胞巣が認められる。それが 0.5mg/kg/day 以上であるという点ですね。いかがでしょうか、ほかの先生方の御意見は。

○江馬委員 予備審査会でも今先生方が言われたような議論がされまして、肝臓への影響、あるいは心筋への影響ということで、第一種特定化学物質とするのに妥当と考えるという結論に達しました。

○井上座長 第一種、いわゆる一特の要件を満たす危惧が十分あるというわけですね。つまり法律用語だと何と言うのでしたっけ、長期にずっと摂取すると生体に……。とにかく、一特相当であるという御議論であったということですね。

ほかの先生方はいかがでしょう。

○池田部会長代理 ちょっと 1 点お伺いしてよろしいですか。本質な部分では多分なかろうと思いますが、52 週間の反復投与で、死亡例が一番小さい動物でも雄に 2 例出てきます。これは強制経口ですから、投与が少し困難だったことに由来することでしょうか。

○井上座長 鎌田先生お願いします。

○事務局（厚労省） 死亡例の実例ですと、0.1 mg/kg/day で 20 匹のうち 2 匹死亡、それからその次の用量で 20 匹のうち 1 匹で、12.5 mg/kg/day の最高用量では雄が死んでいないのですね。ということは用量相関もないことから、恐らく強制経口投与の一番大きなトラブルである投与ミスの可能性が高いということで、薬物の影響での死亡でないと一応判断しております。一応死んだということがありますので、数値はここに記載しております。まだその投与ミスが 100%ぬぐい切れない、でも可能性があるということで、数字だけは出しております。

○井上座長 ありがとうございます。公式な話としてはそういうことですね。実際には投与ミスですね。

ほかにはいかがでしょう。

それでは、これで御意見がないようですと、先生方の御意見は全体的に、継続的に摂取される場合には人の健康を損なう恐れがあるということになります。よろしゅうございますか。

では、事務局。

○事務局（厚労省） 引き続きまして、次は資料 3-1-3 をごらんいただければ—

○渡部委員 ちょっと待ってください。

○井上座長 渡部先生。

○渡部委員 ということで井上先生は閉められたわけですが、これによりまして、化審法に基づく第一種特定化学物質にいつ指定されるのですか。

○事務局（厚労省） 今後の手続でございますが、各省によってちよつとずつ異なっておりますが、厚生労働省の場合ですと、今後この上の薬品・食品部会の化学物質特別部会の方で御議論いただくこととなります。そちらに正式に諮問させていただきまして答申が出た後、それからこの製品、それから海外での使用状況などの調査がございますので、公電調査などを行いまして、その後に、この物質だけでなくそれを使用した製品につきましても、政令という形で対応していく。だんだんとそのような措置をとっていきたいと思えます。

○渡部委員 わかりました。実は少し私の質問の真意が別のところにありまして、先ほどの資料2のK番号1766、1764ですね。これはtert-ブチルのメチル1個だけが変わったにしか過ぎないものなんです。しかし、今のところ毒性試験などが行われていないから、判定としては第一種監視化学物質相当となっております。今類似物質が第一種特定化学物質というふうなことで今後法的な枠の中にはまってしまうのでしたら、その上に立って緊急的な提案をさせてもらいたいのですが、これらも同列に扱わなければ化学構造上おかしいと。ほとんどこれと同じ結果になるだろう。つまり、ついさっきの物質も第一種特定化学物質と同じ結果になるだろうということが容易に推定されます。これは科学的にという意味です。サイエンティフィックにという意味で。

そういう意味で、例えば長期毒性試験を省略するとか、緊急に取り掛かる必要がありますでしょう。そして先ほど北野先生がおっしゃったように一体どういう目的で使われているのだというふうなことがある程度わかりませんと、このリスク評価というのができませんよ。開放系なのか閉鎖系なのか。恐らく北野先生も想像しておられたように、開放系で現在は使われているのだと思うのですよ。例えばこれをPCBに置きかえて言うと、野放図に今環境の中で取り扱われて環境に放出されているとしたら、これは大変なことですからね。

以上が私の提案です。緊急を要する対応をこの前2者についてとっていただきたいということです。

○井上座長 どうもありがとうございます。

そういう御指摘ですが、事務局は何か対応はございますか。

○事務局（厚労省） こちらにつきましては、この物質は非常に構造が類似しているという御指摘でございまして、しかも監視化学物質ということでございますので、早急に検討させていただきたいと思えます。

○井上座長 参考資料の5に事務局の方で添付されたような、「第一種監視化学物質に係る管理措置」に沿って考えたときに、今のような既存化学物質は、何か渡部先生の御指摘になるような、皆さんの御指摘、委員会メンバーの御指摘に沿って特段に注意することのできるような方策というのはありますか。

○事務局（厚労省） 参考の5に資料がございます。資料の一番下の方でございますが、

A4横の一枚紙をごらんいただければと思います。こちらはフローチャートになってございます。第一種特定化学物質は既存化学物質から指定されるところでございますが、今回御審議いただきました第一種監視化学物質につきましても、左上の二重線に囲っております「第一種監視化学物質」というところに相当するかと思います。今までは厚生労働省の方におきまして、人毒性の試験、長期毒性を行わせていただいたところでございますが、平成15年の化審法の改正によりまして、「第一種監視化学物質」という新しい制度ができて、きちんと管理するということになりました。その結果、第一種監視化学物質で長期毒性のデータがありましたら、本日の1物質みたいにそのまま第一種特定化学物質ということになる物質もございますが、そのようなデータがある物質ばかりではございませんので、今後はフローチャートに沿いまして、対応を迅速にさせていただくことになっております。

この二重線で囲みました第一種監視化学物質を出発点といたしまして、まず暴露の可能性はあるかないかを評価させていただくことになっております。これは生産量がゼロで、一切使われていない物質を動物試験など行うというのも、これもまた動物愛護の観点とか、またむだな作業になってしまうかもしれないので、まず暴露の可能性の評価をしていただくということを考えております。

それから、国による予備的な毒性評価などを実施いたします。これは例えばスクリーニング毒性試験などが相当するのではないかと思います。こちらによりまして、この上記2つの暴露とハザードからリスク評価いたしまして、懸念が高いかそれとも低いかということで判断を行っていきたいと考えております。懸念が高いということになりますと、当然環境放出量などを抑制するための指導・助言が必要になってまいりまして、リスク削減の措置の評価を行って、そこで懸念が低くなれば、それで問題ないというふうに考えております。

さらに懸念が高いということになりますと、これも平成15年の化審法改正によって新たに盛り込まれた条項でございますが、製造とか実際に輸入されている方に有害性調査をしていただくということを早急に指示して、その結果をもとにして有害性判定を行って、第一種特定化学物質に判定するかどうかを御判断いただくというような流れにさせていただいております。

○井上座長 ありがとうございます。

中杉先生どうぞ。

○中杉委員長 多分流れとしてそういうふうになるので、このまま似ているから一特というわけにはいかないのかもしれませんが、実際問題としては業者の方に、これまでも毒性評価をしていないけど、構造から考えるとこうだというコメントを差し上げることは当然やっていただく必要があるだろうと思うのです。

もう一つ環境リスクという意味で考えると、先ほどの北野先生のコメントにも絡むんですが、これは紫外線を抑える吸収剤であろうというふうに考えられると、紫外線を吸収し

た後どういうふうに変化するんだろうかということが、一つの環境リスクという面では焦点になるかと思います。これは業者に指示することができるのかどうか難しいですけども、少なくともこの情報は何か集める努力をしていただいで。どんなものが出てくるのか。それの方がむしろ実際にはプラスチックなり何なりから溶け出して、環境に入るという可能性が一つあるだろうと思いますので、そこら辺の情報を集める努力をしていただければと思います。

○井上座長 この2点についていかがですか。

最初の方はある程度の指示はできるのですか。これまでやってきたんでしたっけ。

○中杉委員長 多分指示というのではなくて、こういうふうになりそうだという情報提供というレベルだろうと思います。それは事業者の方がそれを受けて、どういうふうに判断されるかというのは、行政で強制できないのですけれども、実際問題、将来こうなる可能性が十分考えられるよという情報は提供できるのだろうと思うんです。

○井上座長 専門家がこう言っていると。その辺よろしいわけですか。

○事務局(経産省) 今の紫外線を吸収した後、どうなるのかということですか。

○井上座長 その前の方をちょっと。構造が似ているだけで一特にしたりとか、そういうことはもちろんできないけれども、みんな心配しているよという問題はどうするのだという御質問です。

○事務局(経産省) 情報提供については、もちろん法律に基づくものではなくて、こちらは行政指導の一環として対応していきたいと思っております。

○井上座長 ありがとうございます。

それでは後者の方ですね、今の紫外線。

○事務局(経産省) この件につきましても、これは結構古くからある物質かと思しますので、結構データがあるかと思えます。多分耐候性の話だと思えますので、少し事業者の方に聞いてみたいと思えます。

○井上座長 北野先生、何かございますか。

○北野委員 法律的には難しいところはあるのかもしれないけど、やはりかなり懸念がありますよね。水素がメチル基に変わっただけですからね。特に開放系の用途となると、野放ししておいていいのだろうかということがありますので、その辺は行政的に力を振るっていただければと思います。

○井上座長 吉岡先生は。

○吉岡委員 特にありません。

○井上座長 渡部先生、大体一回りしたのですが。

○渡部委員 さっき発言させていただいたように、迅速に適切な行政的な処置をとっていただきたいというふうに再度強調しておきます。

○井上座長 ありがとうございます。



池田先生よろしゅうございますか。

○池田部会長代理 結構です。

○井上座長 それでは、次の物質をお願いします。

○事務局（厚労省） 申しわけございません。その前に「有害性調査情報報告（案）」、資料 3-1-3 について、引き続きまして鎌田主任研究官より御説明いただきます。

○事務局（厚労省） では、資料 3-1-3 に移らせていただきます。内容的には先ほどの資料 3-1-2 に重複するようになります。最初から御説明させていただきますと、急性毒性は約 2000mg/kg 以上、それから、28 日間の反復投与毒性では NOEL が 0.5mg/kg/day、それから 49 日間と 90 日間の試験がありますが、同じようにして、この試験の場合は No-Toxic-Effect level では 100ppm 未満とされました。

それから、ちょっと訂正というか追加をさせていただきます。ページが振ってないのですが、長期投与毒性試験のところの上から 7 行目に「0.5mg/kg/day 群の」とありますが、そこに「以上の」というふうに入れていただきたいと思います。また、その下の行です。「0.5mg/kg/day 群の雄で明細胞変異」とありますが、そこにも同じように「以上の」と入れていただきたいと思います。以上、2 点よろしくをお願いします。

この長期毒性は先ほど御説明しましたように、NOEL は 0.1 mg/kg/day、雌で 2.5 mg/kg/day とされました。また変異原性毒性試験では、Ames、染色体ともに陰性。

以上のことから、毒性評価として、本化学物質の急性毒性は、2000 mg/kg において死亡例が認められていないことから、急性毒性は低いと判断されております。

また、ラットの 28 日間の反復投与毒性における標的臓器は肝臓、その他に血液系、甲状腺、心臓、腎臓に対する影響が認められております。このようなことから、NOEL は 0.5 mg/kg/day 未満でありました。また、先ほどの 90 日間試験においては、肝臓が標的器官であり、また血液、腎臓への影響が認められて、NOEL は雄に対する影響から 100ppm 未満と判断されています。この ppm をおおむね mg/kg/day に換算しますと、雄で 6.4、雌で 7.5 mg/kg/day となります。

また、ラットの長期毒性の 52 週間の試験では、その標的臓器は肝臓で、組織学的所見として、先ほどちょっと廣瀬先生から御説明がありましたように、明細胞の変異肝細胞巢が低い用量、0.5 mg/kg/day から認められております。このことから発がん性を有する疑いがあると判断され、また NOEL は雄で 0.1 mg/kg/day であったということから、最終的な判断は、既存の第一種特定化学物質と比較してほぼ同程度であることから、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えられると総合評価しております。

以上ですが、よろしくお願いたします。

○井上座長 ありがとうございます。

この前からのこの物質に対する議論を全体的にまとめた「有害性情報調査報告書（案）」をおまとめいただいたわけですが、本日の討議を含めてこの記載でよろしいかどうか

か、その辺をお願いいたします。

前川先生。

○前川委員 今追加していただいてそれでよろしいかと思うのですが、ただ一つ、4ページの(2)の上から2行目のところに、肝臓の組織学的所見として、わざわざ括弧して「分裂像増多等」ということを書いていただいていますけど、これは先ほどもちょっと申し上げたように肝細胞の壊死ですね。それはぜひ加えておいてください。

○井上座長 肝細胞の壊死を加えてください。ちょっと意味が2つ、それぞれエンドポイントが違いますので。

廣瀬先生の方はよろしいですか。

○廣瀬委員 それから、この物質の特徴としては、いずれの毒性病変も回復性が非常に悪いというところがあるのですけれども、その辺の記載は特にしなくてよろしいでしょうか。

○井上座長 回復性をどこで表現しますか。

○事務局(厚労省) 該当する試験項目に盛り込むようにいたします。

○井上座長 これからね。では、修文をお願いして、専門の先生方に後でお返ししていただきますでしょうか。

ほかにはございませんか。

では、どうもありがとうございます。そういうことでこの文章を今の修文をあわせて御了解いただき、既存の「第一種特定化学物質」と比較してほぼ同程度であり、第一種特定化学物質に相当する長期毒性を有するものと考えするという結論とさせていただきます。どうもありがとうございます。

それで先ほどのシートに戻りますと、あと2物質ありまして、引き続き御説明をお願いいたします。

○事務局(厚労省) 先ほどの資料3-1-2にお戻りください。そちらの4ページでございます。官報公示整理番号3-2341でございます。1, 1-ビス(tert-ブチルジオキシ)-3, 3, 5-トリメチルシクロヘキサンでございますが、こちらにつきましても既に第一種監視化学物質に指定されているものでございます。

4ページには、厚生労働省の既存化学物質安全性点検結果としまして、Ames試験、染色体異常試験、28日間反復投与試験がございますが、こちらは既にごらんいただいているものでございます。Ames陰性、染色体異常試験陰性、それから28日間投与試験は、NOELが100 mg/kg/day以下というところでございます。

それから、今回新たに収集された試験としまして52週試験がございます。こちらもCDラットで行われているものでございます。こちらにつきましても鎌田先生の方から御説明をよろしく願います。

○事務局(厚労省) 52週間の毒性試験結果を御説明いたします。強制経口で溶媒はコーン油、CDラットを用いております。用量として3用量用いて、先ほどは雄、雌の用量は

違いましたが、今回は一緒です。4、20、100 mg/kg/day を投与しております。今回はこれは死亡が若干見られておりますが、先ほどと同じようにちょっと用量相関もないことから、一番下の用量 4 mg/kg/day から死亡が認められておりますが、これは毒性影響とは見ておりません。

毒性として見られた変化としまして、肝臓の重量は増加が下の 4 mg/kg/day から認められておりますことから、NOEL は 4mg/kg/day 未満と考えております。肝臓重量以外に見られた変化としまして、血液学的検査においては、弱い貧血傾向、あるいは血液凝固系の変化、白血球系の変化が見られております。また、血液生化学的検査においては、肝臓や腎臓に対しての変化を類推するような変化が認められております。肝臓の臓器重量におきましても、肝臓、腎臓、甲状腺に対して重量変化が認められております。これに伴いまして、病理組織学的検査においては、肝臓の変化、腎臓に変化が見られていますが、それ以外の特徴としまして、リンパ系に対しての変化を示す所見が認められております。

以上のことから、事務局としては、現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に該当するとは判断されないことが事務局案です。御審議をお願いいたします。

○事務局（厚労省） 済みません、1点補足させていただきます。Ames 試験、染色体異常試験、28 日間試験においては、第一種監視化学物質判定時にも得られていた情報ではございますが、この審査シートに記載した形はこの場では初めてになりますので、その点についても御審議、御確認いただきたいと思っております。

○井上座長 わかりました。どうもありがとうございます。

それでは、渡部先生、構造の方から少しコメントいただけますでしょうか。

○渡部委員 化学構造的には、余り好ましくない構造を持っていることだけは確かです。これはいわゆるパーオキサイドと言われるグループの化学物質で、酸化性があるんです。この構造全体からしますと非常に脂溶性が高いですから、極めて消化管から吸収されやすい。あるいは皮膚なんかにコンタクトしたら、皮膚からも恐らく容易に吸収される可能性があります。そういう意味で生体をオキシダティブに傷つけるというのがこの化学物質の特色かなと思っております。そういう意味で、好ましくない構造だというふうに思っています。

○井上座長 ありがとうございます。

それでは、毒性試験のコメントをいただくことにいたしますか。その前に、何かほかにコメントか何かおありの先生方おられますか。よろしいですか。

よろしいようでしたら、林先生、この Ames と染色体のやつを改めてきちっと出したというお話です。

○林委員 Ames と染色体異常試験が行われておりますが、方法、結果ともに問題はございません。試験結果を見る限り、陰性と判断するのがいいかと思っております。

○井上座長 これは今の渡部先生のパーオキサイドとしてのオキシダティブストレスにつながるような可能性のものがあるという御指摘にもかかわらず、こういう結果になる何か

メカニズムがあるのですか。

○林委員 それについてはちょっとわかりませんが、実験結果としては陰性ということだと思います。

○井上座長 どうも失礼しました。

○渡部委員 今の点ですけど、従来の TA100、あるいは 1535、98 といったようなタイプの菌株以外に、こういう活性酸素を放出するようなものに対して敏感な変異を示すような菌株があったと思うのですが。具体的にはナンバーは私今思い出せませんが。

○林委員 TA102 がございます。

○渡部委員 そういうのを開発しているの、それで評価すれば、また結果は違うかもしれないと思います。

○井上座長 専門家のご指摘はそういうことですので、御参考になさってください。

それでは、28 日間投与は一応議論は終わっていますので、念頭に置きながらコメントしていただくことにして、この 52 週間の今回新たに収集された試験についてのコメントをちょうだいしようと思います。前川先生からお先に。

○前川委員 一応 28 日間も終わっていますが、その 28 日間と今回の 52 週間と合わせて見てみますと、まずメインの標的臓器は肝臓である。これは両試験に共通しております。ちょっと 28 日間の方に振り返りますけど、肝臓が標的なのですが、28 日間でも出ておりますように、高用量になりますと血液凝固系に異常が出ているということです。これは今回の試験の方でも多少影響が見られるということもあって、共通した所見、その辺は共通しているように思います。ちなみに 28 日の試験で、これは最高用量 1000mg /kg/day で 1 匹ほど雄が死んでおります。この死因は後肢の麻痺が起こって歩行不能が起こり、死亡した。解剖してみますと脳や脊椎の硬膜下に出血が起こっている。恐らくこの出血は先ほどの凝固系の異常が非常に強く出たというように考えられます。

○井上座長 細胞毒性なわけですね。

○前川委員 そうですね。なぜ血液凝固系に異常が起こったかとなると、その原因としては一応肝臓の障害ではないかということが考えられます。ただ、肝臓の障害を起こす物質はいっぱいあるわけですから。すべてがすべて凝固系に異常を起こすとは限りませんが、この場合は恐らくそうではないか。

そういう 28 日間の試験のもとで、今回 52 週が行われたわけですがけれども、見られた変化としては 28 日間とほぼ一緒のような所見であります。より低い濃度でもそれが出ているということでしょうか。やはり高濃度の方では凝固系の方にも異常が出ているということです。それと、ここには記載がございませんけれども、52 週のデータを見てみますと、いわゆる肝臓の壊死という変化は起こっていませんけれども、先ほど出ましたような肝細胞変異巣というようなものが見られております。この試験でも見られております。

○井上座長 それだと記載もあった方がいいですか。

○前川委員 あった方がいいと思います。ただ、それは毒性ととられないから恐らく書かれなかったのだと思うのです。それをちょっと見てみますと、肝変異巣が見られたのは対照群にもあるのです。対照群の雌の1例、4mg/kg/day、すなわち一番低い濃度に1例。それから100 mg/kg/day、最高用量で1例。ただ、同じ肝細胞変異巣と言ってしまえばそれまでなのですが、多少タイプが違いまして、対照の雌の1例、あるいは4 mg/kg/dayの雌の1例は、先ほどは明細胞性と書いてありましたが、こちらの方は好塩基性です。ただ、100 mg/kg/dayの1例だけは明細胞性というような記載がありました。これは病理をやっている人であれば説明する必要もないのですけれども、もともと、ある程度年をとれば肝細胞の変異巣は起こってまいります。ただ、一般にはそれがどちらかと言えば好塩基性の変異巣で、こちらの方は必ずしも腫瘍につながるとは今考えられておりません。どちらかと言えば明細胞性の方が腫瘍につながる。今回の場合は100 mg/kg/dayの雄で、たった1例ですので、何ともこれは言えません。先ほどはかなり用量相関を持ってふえていましたので、明らかに明細胞性の肝細胞変異巣がふえている、すなわち発がんの可能性が指摘されるという所見だったかと思います。だけど、この場合ではそれはないということであります。

○井上座長 廣瀬先生どうぞ。

○廣瀬委員 先ほどの物質に比べますと、確かにはるかに肝臓に対する毒性は少ないと思います。ただ、血液に対する毒性、特に凝固系に対する毒性はかなり明らかでありまして、特にAPTTは雌雄とも1.5、あるいは2倍以上の延長が見られておりますので。これは血小板の変動はありませんので、恐らく凝固系、特にビタミン系あたりに対する影響ではないかと思っておりますけれども、かなり怖い毒性かと思っております。NOELは52週間で4 mg/kg/dayとかなり低いということですが、毒性としてはやはり血液に対する、凝固系に対する影響が一番心配されるころだと思っております。

○井上座長 廣瀬先生、こっちの方は甲状腺にも影響が及んでいますが、その点もちょっと一言。

○廣瀬委員 52週間あるいは13週間の試験で、甲状腺の比重量が増加しておりますけれども、特にそれを裏づけるような病理組織学的所見は見られておりませんので、もしあるとしても非常に程度は弱いものであろうと考えています。

○井上座長 ありがとうございます。

大体、障害性の内容は御理解いただけたと思いますが、全体的な点での先生方のコメントをお願いいたします。

○池田部会長代理 ちょっとお伺いしてよろしいでしょうか。少しお答えいただきにくいかもしれませんが、5ページの上から2行目、NOELが4 mg/kg/day以下でありますという記載があります。これに対応する所見としては、多分4 mg/kg/dayで出た変化は、肝の相対重量の増加、雌ですね。これなのでしょうか。そこから、今度は第一種特化では

ないだろうと考えるあたりの論理はどんな具合になりますか。

○井上座長 鎌田先生、フラットに御意見をどうぞ。

○事務局（厚労省） 絶対的な違いは、先ほど前川先生や廣瀬先生から御説明がありましたように、肝臓への影響、発がんですね、それが前の物質については考えられる。それから、今回確かに NOEL が微妙なところにあります。NOEL の根拠は、こちらの方は相対重量の雌が 4 mg/kg/day から確かに有意差はついているというものです。しかし、その変化の違いが、確かにこれを一つだけで NOEL が 4 mg/kg/day 未満になっています。ところがほとんどの変化については、その一つ上の用量から見られておりますので、先ほどから比べて 10 倍ぐらいの差は出てきます。その違いから、第一種監視化学物質にするかしないかということで、一応そこで線引きをさせていただきました。どこから線引きをするかというのは非常に難しいところがあるのですが、一応そこら辺を判断根拠にしております。

○井上座長 ありがとうございます。

○江馬委員 追加ですが、今と大体同じようなことなのですが、肝臓の相対重量が 53 週で 4 mg/kg/day で変化しておりますが、53 週を見ますと 4 mg/kg/day のところにはなくて、これを入れなければ NOEL=20 mg/kg/day という数値になります。それから、全体的に肝臓への影響はそれほど重篤ではないと予備審査会では判断しました。そして、催腫瘍性もマウスの発がん試験では出ていないということで、総合的に判断して、第一種特定化学物質ではないというのが妥当だろうということでございます。

○井上座長 外すには外せないから記載したけれども、毒性の内容はそれほどたいしたことはないという、平たく言えばこういうことですね。

池田先生、追加の質問は。

○池田部会長代理 いま先生が要約してくださった、そのとおりです。額面から言えば 4 以下でかなりの毒性があるかに見えるけれども、内容を見ると 4 が意味するほど強い所見ではない。全体像として。そういう理解でよい。先生が今要約してくださったとおりです。

○井上座長 いえいえ、池田先生のまとめに従いまして。

ほかにはございませんか。

○北野委員 私は毒性はわからないのですが、これはフリーラジカルの発生剤ですね。いわゆる不飽和樹脂なんかの硬化剤か、重合開始剤ですね。ということは、使用中でパーオキサイドが壊れて、tert-ブチルラジカルが出てくるはずですね。とすると、このもの自身としては何か存在していないのかなという感じがしますね。これが外れちゃうとそんなに毒性はないのかなという感じもします。

○井上座長 ありがとうございます。

その辺もし御議論があれば。そういうお考えがあるということですね。

それでは、ただいまの御議論を全体的にまとめさせていただいて、これがちょっと奇妙

な表現になるのですけれども、長期継続的に摂取される場合には、人の健康を損なう恐れ  
の疑いがないということでしたか、ちょっと済みません事務局ご説明下さい。

○事務局（厚労省） 今回御審議いただいた情報からでは、特にそのような長期的に摂取  
した場合に人の健康を損なう恐れはないということでございます。ただ、これは今回の試  
験では一部分を見た。例えば生殖発生毒性ですとかそういう部分もございませんし。引  
き続き第一種監視化学物質として、こちらはそういう点につきましても検討していく対象  
になるということでございます。先ほど御説明した参考5の資料のとおりで。

○井上座長 ということでございます。ありがとうございます。

それでは、3つ目ですね。お願いします。

○事務局（厚労省） そのまま引き続き、資料3-1-2の6ページをごらんください。  
こちらは官報公示番号5-3581、5-3605でございます。構造をごらんのとおり、先ほど  
第一種特定化学物質として御審議いただきましたものに、一番左側に塩素が一つついたも  
のでございます。こちらにつきましても、既に第一種監視化学物質ということで監視の方  
に指定されておりまして、資料につきましても、一部ごらんいただいているところでござ  
います。今般、その6ページ目の下から2つ目の表の部分に、新日本科学安全研究所のスタ  
ディによるというものがございまして、これが新たに収集された試験でございます。こ  
ちらは変異、催奇形性の試験でございます。詳細は鎌田先生より御説明をお願いいたしま  
す。

○事務局（厚労省） 御説明します。投与方法は、妊娠5～19日間強制経口としまして、  
溶媒として5%のアラビアゴム水溶液を使っております。用量としては62.5、250、1000mg  
/kg/dayを投与しまして、変化が認められませんので、NOELは1000mg/kg/dayと  
判断されております。

○事務局（厚労省） あと他の情報といたしまして、7ページをごらんください。7ペー  
ジのちょっと上に切れた残りが2行ほどありまして、その下に、他の毒性情報というところ  
がございまして。こちらはメーカーの方から提出いただいたものでございます。「CIVA」  
のVとなっているのが間違っております。大変申しわけございません。こちらにつきまし  
て、他の参考情報ということで添付させていただいているところでございます。御審議の  
ほどよろしく願いいたします。

○井上座長 ありがとうございます。

追加がありますか。

○事務局（厚労省） 1点追加させていただきます。1ページ戻りまして、審査シート6  
ページ目のRepro Tox試験に関しましても、今回新たに収集された試験にはなりますが、  
今の第一種特定化学物質へ該当するか否かの審議ということですので、スクリーニング毒  
性試験ですので、対象にはならないと考えておりますので、今回新たに収集された試験と  
は記載しておりませんが、初めて御議論いただく物質にはなります。