

以上でございます。

○井上座長 一応念頭に置いて御議論いただきたいと思います。

渡部先生、構造についていかがですか。

○渡部委員 毒性の面から見た場合、第一種特定化学物質に該当するとは判断されないというのに対しては、大変私は疑問を感じております。というのは、一般に例えばベンゼンに対して構造活性相関ということに限定して言いますと、ベンゼンに対して1個クロルを導入した。クロロベンゼンにした場合、どちらが化学物質として毒性上問題があるのというふうに言われたら、構造活性相関を取り扱っている人間たちというのは、当然のことながらクロロベンゼンだと言います。むろん毒性のあらわれ方は、内容は違いますけれども、そういうふうに言いますね。ですから、クロルがついてないものが第一種特定化学物質相当で、ついた途端にそうでなくなるというのは、果たしてこの毒性試験が先ほどの物質とこの物質と同列に並べて、厳密な意味でサイエンティフィックに行われたのかどうかということに疑義を呈したいと思います。

いずれにしても、毒性というのは、エビデンスベースなサイエンスだということはよく存じ上げているつもりです。したがって、現実立脚して結論を出さなければいけないということもよく存じ上げております。構造活性相関をやってきて、もう本当に何か自嘲気味に時々言うのですが、しょせん構造活性相関というのは競馬の馬券の予想みたいなものだということですね。そういう面がないわけではありませんけれども、それでもやはりサイエンスです。

○井上座長 できるだけ化学的に自由な御発言をなさってくださるようお願いいたします。と思っております。

それでは、ほかにいらっしゃらなければ毒性試験の方に参りますが、反復投与毒性試験も今事務局からのコメントがありましたように、念頭に置きながら今回のあれをいただきたいと思っております。催奇形性試験でもありますので、安田先生からもし何かあればコメントいただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。

○安田委員 催奇形成試験の結果は陰性でございます。データを見ましても、それでよろしいかと思っております。

○井上座長 ありがとうございます。

それでは、江馬先生は。

○江馬委員 この物質は **Repro Tox** のところと、あと事業者のデータを見ていただきますとおわかりになりますが、**Repro Tox** の反復投与の **NOEL** が **2.5 mg/kg/day**、数値としては非常に小さくなっておりますが、これは肝臓の重量の増加、ほぼそれだけで、ほかの影響が出ていない。雌には一切影響が出ていないという結果であります。それで予備審査会では、**NOEL** の値は小さいけれども、毒性としてはそれほど重篤ではないという判断をしております。生殖発生の **Repro Tox** のところでも生殖発生に関する指標には全く影響は

出ておりません。催奇形性試験も同様です。全く影響は出ておりません。

○井上座長 ありがとうございます。

毒性の質はそれほどでもないということのようではありますが、病理の先生いかがですか。

○廣瀬委員 今詳しく御説明がありましたけれども、Repro Tox あるいは催奇形性試験では、催奇形性試験では特に毒性影響がなくて、Repro Tox では確かに NOEL は低いですが、毒性そのものは強いものではない。

さらに、その他の試験としまして2年間の反復投与の毒性試験がやられておりますけれども、これも NOEL は低いところにありますけれども、発がん性はない。その NOEL が低い理由も、副腎の相対重量が若干下がっているというようなことであります。発がん性、慢性毒性以外にも幾つか試験が行われておりまして、その中で共通した所見は、やはり肝臓に対する影響、特に肝細胞の肥大が起こること、それから腎臓の尿細管に対する若干の影響があるということで、NOEL 自体は、実験にもよりますが、大きいものでは大体 100mg/kg/day 程度、低くなりますと 0.2mg/kg/day 程度のものもありますが、やはり先ほど申しましたように毒性の質とすれば、強いものではないということになります。

○井上座長 引き続いて、前川先生お願いします。

○前川委員 特に、廣瀬先生がおっしゃったこと以上につけ加えることはございません。共通して言えることは、先ほどの標的臓器は肝臓ということで。先ほど渡部先生が冒頭におっしゃいましたけど、このデータを見る限りにおいては、クロルが一つついただけでこんなに違うのかなというのが印象です。

○井上座長 そういう面もあるということですね。どうもありがとうございます。

それでは、ほかにただいまの全体像に対してコメントがありましたらお願いします。

○北野委員 一つ伺いますが、この物質は回復性はどのようなのですか。

○井上座長 この 28 日間を見ると、回復性はちょっと悪いようですね。事務局から先に伺いますか。病理の先生もどうぞ、回復性についてコメントがありましたら。それでは鎌田先生。

○事務局（厚労省） Repro Tox で回復性、下の欄がありますけれども、残っておりますのはアルブミンの増加とか、それに伴っての  $\alpha 2$ -グロブリンの低下、それから絶対重量が若干肝臓で残っておりますが、もともとの変化としてそんなに強い変化ではありませんので、残ったとしても、それほどひどい残りではないだろうというふうに判断されております。

○井上座長 毒性の継続ということではないということですね。回復の方の継続。

ほかにはいかがでしょうか。どうぞ林先生。

○林委員 変異原性について若干お話ししておきたいのですが、原則として、このものについて評価に堪えるような遺伝毒性のデータはございません。一つ事業者の方から Ames

試験の、それも3菌株のデータがありまして、その範囲では陰性というような結果でございます。

○井上座長 ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょうか。

それでは、現時点でのということになります。現時点で収集された情報からは、第一種特定化学物質に相当するとは判断されないという結論でよろしゅうございますか。

どうもありがとうございます。これでこの議題について終了いたします。

○池田部会長代理 もとに戻らせていただきます。

続きまして、「人健康影響・生態影響」の第二種監視化学物質及び第三種化学物質の審議について事務局から御説明をお願いいたします。まず、どの資料をみればいいのかということからお願いいたします。

○事務局（厚労省） 3-1-5の方は資料でございますので、3-1-6につきまして御説明したいと思います。

○池田部会長代理 失礼しました。井上先生が座長でいらっしゃいます。ちょっと早とちりをしました。僕の不手際です。お続けください。

○事務局（厚労省） 資料3-1-6でA3縦のものでございますが、こちら、縦に7物質の第一種監視化学物質の毒性の概要をまとめたものでございます。こちらの第一種監視化学物質でございますが、実は第一種監視化学物質といたしまして20数物質指定されているものがございまして、第一種監視化学物質になりますと生産量の報告が必須になってまいります。報告が本年6月ごろにございまして、その結果、生産量がありましたものにつきましては、経済産業省の方より告示をさせていただいているところでございます。その生産量のありました物質につきましては、先ほど参考の5で説明させていただきましたとおり、第一種監視化学物質からこのフローチャートを通りまして、今後、リスク評価、それから必要があればリスク削減措置、有害性調査報告などをしていく必要がございますので、こちらにつきまして、この資料3-1-6でハザード評価、ハザード情報をまとめさせていただいているものでございます。

この8物質でございますが、一つ情報をまとめ中のものがございまして、ここには7物質示させていただいております。まず1枚目でございますが、これは先ほど直接一特に該当するかどうかを御審議いただいたものでございます。

それから、その次のページには2物質ございまして、18番、右側の方でございますが、こちらにつきましても、先ほど直接一特に該当するかどうかを御審議いただいたものですので、データにつきましては同じものが掲載されているというところでございます。

それから、次の3ページをごらんいただきまして、こちらは2物質、塩素化パラフィンとジエチルジフェニルがございまして、こちらにつきましては厚生労働省の方で、国による予備的な毒性評価の試験を行っているところでございます。

また、その4ページ目でございますが、22、こちらにつきましても28日間反復毒性試験を行っている。それから、水素化テルフェニルの方は、一部データがございます。

以上、このようにまとめさせていただきました資料、この詳細につきましては資料3-1-5、3-1-7でございますが、こちらの方に収集させていただきましたすべての資料を入れさせていただいておまして、その中より実際に評価に耐え得る資料ということで、GLP適合とか、そのような信頼性におけるデータをこちらの一覧表にさせていただきます、確認をしていただくということをお願いしたいと思っております。

以上でございます。

○井上座長 ありがとうございます。

そういうわけで、抜粋して信頼性におけるものをこの縦の表の3-1-6におまとめいただいたわけなのですけれども、先ほども、これは一特には相当しないというような形で御議論頂いたものがこの中にありますけど、これらの物質について、人健康影響に関する情報についての御意見を承りたいと思います。いかがですか。池田先生。

○池田部会長代理 1点伺ってよろしいですか。資料3-1-6の3ページ目です。塩素化パラフィンというのが出てきますけれども、カーボンは11ですか。

○事務局(厚労省) カーボンは11のものでございまして、そこから幾つか水素が塩素に置換されたものでございます。7~6ぐらい置換されています。

○池田部会長代理 これは例えば側鎖だとか直鎖だとかいうことから考えると、混合体だと考えてよろしいのでしょうか。

○井上座長 こちらの資料だと何ページになるのですか。

○事務局(厚労省) 申しわけございません。今、実施中のものですので、毒性情報というのは全く信頼できる情報というのではない状態ですので、お手元には資料3-1-6だけになります。今、手元で第一種監視化学物質指定時の資料等を見ておるのですが、手持ちの情報だけではちょっと確認ができません。申しわけございません。

○井上座長 ほかにはいかがでしょうか。北野先生。

○北野委員 また細かいことで恐縮ですが、3-1-6の資料の2ページ目のジイソプロピルナフタレンの構造式、これは恐らく2と7の位置にイソプロピル基が入っているのです。両方の環にイソプロピルがつくはずでしょう。一つの環だけではないですね。これは矢印をもっと中に入れておかないと、この構造式だと右の環だけに入ってくるという感じになりますから。

○事務局(経産省) そのとおりです。実際これは分解・濃縮の試験が終わりまして、難分解・高濃縮ということで第一種監視化学物質に指定したものです。そのときもいろんな異性体が出ていまして、別にそこは右側だけではなくて、全体として幾つかのピークをとりまして、幾つかのピークが5000倍でも超えていたということで、全体として指定されております。

○北野委員 構造式が誤解を招きますので。

○井上座長 御指摘ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょうか。

そうしますと事務局におかれては、こういうことで調査が進行しているよと、それでいろんな追加の試験なんかを国として進めているものは進めているよと、こういうことを御承知おきいただくということでよろしいのですか。

○事務局（厚労省） 追加で申しわけございませんが、資料3-1-5、3-1-7で他の毒性情報として記載しているものについて、こちらの予備審査会での議論では、信憑性があるもの、今後評価に耐え得るものというものをすべて研究したつもりですが、それ以外にも追加のデータ等ございましたら、お教えいただきたいというか、御議論いただきたいと思います。

○井上座長 ということだそうです。中杉先生。

○中杉委員長 3-1-6の資料の読み方がわからないのですが、どのカラムも、一番最後に評価案というのがありますが、これはどういう位置づけのものなのですか。

○事務局（厚労省） 評価案ということで一応つけさせていただいておりますが、「継続的に摂取される場合は、人の健康を損なう恐れ」というのが第一種特定化学物質、法律で言うものでございまして、その疑いがあるということで、この参考5のフローチャートに従いまして、今後評価を着実に実施しておく必要があると、そういう意図でつけさせていただきました。非常にわかりにくい表現で大変申しわけございません。

○中杉委員長 そうすると4ページ目の一番最後の22番のジベンジルトルエンについては、ほかとの記載が違いますけれども、これはこの情報のもとに、これ以上の検討はしなくてもいいだろうという判断だというふうになりますか。

○事務局（厚労省） これは試験実施中でございますので、その結果を見て御判断いただきたいというものでございまして、今のところは横棒を通させていただいておりますが、今後、同じような表現で検討をお願いする可能性がございます。

○中杉委員長 いや、4ページ目の一番下のカラムに入っているのです。

○事務局（厚労省） 失礼しました。これは現在ある情報では、長期毒性は催奇形性のみでございまして、それですと催奇形性に関しましては、特に懸念点というのではないのではないかとございまして、他の毒性をまだ見ておりませんので、そこら辺すべてを見ていただいて。これは、すなわち第一種監視化学物質そのまま、このフローに沿ってそのままやっていきますというところでございます、これでもって白というものはございません。

○中杉委員長 多分これから公開でやるようになりますので、これはどういうふうを読むのかということをお知らせしていただかないと、この評価案というのをここで一応評価してということになって流れて行きますと、それをどう読まれるかという読み方を明確

にさせていただくような何か資料でも用意していただくとよろしいのかなと思います。誤解を受けると非常に悪いことが起こるといけないと思いますので、お願いしておきます。

○井上座長 ありがとうございます。

林先生どうぞ。

○林委員 私も今のところをどういうふうを書くのがいいのか、ちょっと代案は持ってないのですけれども、やはりこのままでは少し誤解を招く恐れがあると思います。

ついでに、遺伝毒性、変異原性のところの追加データ等に関してなんですけれども、例えば 15 番、4-961、2 ページ目の下のところに染色体異常試験のデータがありまして、これは陽性というような評価になっているのですが、余り強いものではないということと、先ほどちょっと説明がありました、その他の毒性情報というところにかなりいろいろな試験に関して記載されておりまして、概して陰性であったということです。しかし、その試験もかなり古いものが多かったり、現行のガイドラインに照らし合わせると不十分だということもあって、どこまでこのテーブルに入れていいものか、まだ悩んでいるところです。

それから、IUCLID 等を引用されたもの、例えば 21 番、水素化テルフェニルのところにも幾つかの情報が実はあります。ただし、二次文献の情報しかございませんで、やはりこういうふうなものについては原論文を収集して、それから評価していきたいと考えております。

以上です。

○井上座長 ありがとうございます。

IUCLID 等の原点に当たるものをつけ加えるように努力しようということです。

○事務局（厚労省） 今御指摘いただいたとおり、現時点で最終報告書、原文が当たれるもののみを基本的に記載しております。御指摘のとおりしたいと思います。

○井上座長 事務局の御説明にもありましたように、第一種監視化学物質としての監視が続いているところでありますので、その段階での現状の評価が記載されているわけですが、先ほどの中杉先生の御指摘に沿って、何か工夫していただくということですかね。この「継続的に摂取される場合には、人の健康を損なうおそれ」というところまでは法律用語なのです。だから鍵括弧か何か入れて、の疑いがというふうな。それも余りよくないですけれども、例えばですね。

それで、もう一方の 22 番の方は、これは間違いなくまずいですよね。

○中杉委員長 もう一つ言うと、先ほどの一特かどうかという審査をしたときの評価の結果と、今回の判定の案と今回の評価案というのが、同じ物質について違っている。だから、それはどういう意味を持っているのかをちゃんと説明しておかないといけないだろうと思います。誤解を招く。

○事務局（厚労省） 今回初めてのものでしたので、大変失礼いたしました。今回につきましては、評価案より上の部分につきましてごらんいただいたということで、評価案の部

分につきましては、どのようにしたらいいかを再度詰めさせていただいて、また後で御確認いただきたいと思います。よろしくお願いします。

○井上座長 ありがとうございます。

事務局、追加はありますか。

○事務局（厚労省） 済みません、1点、中杉先生からの御質問というか御意見に関してですが、先ほどの長期毒性があるかどうか、長期毒性データ、まあ慢性毒性試験とか、催奇形性試験とか、そういうようなもので評価したので、第一種特定化学物質には該当しないということであったと思います。今回のところはスクリーニングデータで、ある程度毒性があるかということで記載させていただいたということで、申しわけございません。

○中杉委員長 多分、外の人が見ると、その判定案、評価案のところポッとそこだけが目に行くので、できれば表現ぶりを少し工夫して、わかるようにしていただくと誤解を招かないだろうと思います。

○井上座長 そうですね、このメンバーはわかるかもしれませんがね。気がつかない盲点がいろいろあるようですので、その点は工夫していただくということで。

とりあえず、この評価案の上のところの記載についてお気づきの点がありましたら、ただいま林先生からいただいたようなコメントがあったら、お願いしたいと思います。

○事務局（厚労省） もしよろしければ、上の評価案より上のところについて御意見がございましたら、後ほどお寄せいただいて、とりまとめさせていただいて、次回御報告なり何なりさせていただきたいと思います。

○井上座長 では、そういうふうにさせていただきますので、事務局の方にそれぞれお寄せくださるようお願いいたします。どうもありがとうございます。

○池田部会長代理 続きまして、先ほど早とちりをした部分ですが、「人健康影響・生態影響」の第二種監視化学物質及び第三種化学物質の審議について事務局から御説明をお願いいたします。

ここで、担当は中杉先生になりますので、交代いたします。

○中杉委員長 では、5物質について私が担当させていただきます。

最初に、CAS番号で2403-88-5、2, 2, 6, 6-テトラメチル-4-ヒドロキシピペリジンです。資料の御説明をお願いいたします。

○事務局（厚労省） 分解性、蓄積性は判定済みのデータですので、毒性データの方から説明させていただきます。Ames試験陰性、染色体異常試験陽性、-S9mix群で構造異常が見られております。D20値で言うと2.3mg/mLとなっております。Repro Tox試験を実施しております、反復投与毒性試験においては、一般状態の散瞳等の所見を推定根拠といたしましてNOELは60mg/kg/day未満、生殖発生毒性については、推定根拠記載の所見をもとにNOELは200mg/kg/dayとしております。

判定根拠としましては、Ames試験陰性、染色体異常試験は軽微な陽性であるも、

NOEL60 mg/kg/day 未満であることから、第二種監視化学物質相当としております。

○事務局（環境省） 続きまして、生態影響です。2 ページの方をごらんください。藻類生長阻害試験 72hErC<sub>50</sub>=120mg/L、72hNOEC=76mg/L となっております。ミジンコ急性遊泳阻害試験 48hEiC<sub>50</sub>=100mg/L、ミジンコ繁殖阻害試験 21dNOEC=3.7mg/L、魚類急性毒性試験 96hLC<sub>50</sub> 値は 100mg/L 以上となっております、pH を調整した 100mg/L 群で異常遊泳が観察されております。

また、3 ページの方に、他の毒性情報としまして、SIAR から引用させていただいたデータが記載させていただいております。

生態影響の判定根拠としまして、3 種の急性毒性試験から得られる最も低い毒性値が 48hEiC<sub>50</sub>=100mg/L であり、かつミジンコ繁殖阻害試験において 21dNOEC=3.7mg/L であることから、三監相当でないとさせていただいております。

○中杉委員長 よろしいですか。

それでは、まず構造からコメントがございましたら。

○渡部委員 特にはございませんけれども、これは容易に酸化されやすいもので、ラジカルのスカベンジャーといったような機能も持つかと思います。その程度でしょうか。

○中杉委員長 ありがとうございます。

それでは、変異原性試験についていかがでしょうか。

○林委員 Ames 試験は陰性として間違いないと思います。染色体異常の方なのですが、陽性の判定が下されておりますが、10mM 以上、要するに限界濃度以上でのみ見られた陽性ということで、陰性としてもいい程度の非常に軽微なものであると考えられます。

○中杉委員長 ありがとうございます。

それでは、反復経口投与毒性試験・生殖発生併合試験、Repro Tox の結果でございます。

○廣瀬委員 Repro Tox 試験が、用量 60、200、600 の 3 用量で行われておまして、600 mg/kg/day の雄では死亡例が 3 匹、また 600 mg/kg/day の雌、60 mg/kg/day の雌でも各 1 例死亡例が出ております。認められた毒性は主に神経に対する毒性でありまして、これは雄、雌とも全投与群で散瞳、眼瞼下垂という症状が出ております。この症状は用量相関、その発生の症状の強さに用量相関がありまして、特に 600mg/kg/day の雄では、投与後 6 時間たってもまだ症状が認められるということでもあります。そのほか自発運動の低下が 600 mg/kg/day、最高用量の雄、雌で認められております。恐らくこれは症状から言うと抗コリン作用によるものではなかろうかと思っております。そのほかの毒性としましては、副腎あるいは肝臓の相対重量の増加がありますけれども、これは病理組織学的には所見は認められておりません。こういうことで NOEL が 60 mg/kg/day 未満ということでもあります。

○中杉委員長 ありがとうございます。



前川先生、ございますか。

○前川委員 一言つけ加えますと、この死亡が出ておりますが、その死亡の原因は直接的には消化管出血で、恐らくこれはこのものの持つ強アルカリ性によるものであろうと思います。

○中杉委員長 ありがとうございます。

そのほか、人健康に関してコメントございませんでしょうか。

それでは、ここの判定案としては、染色体異常が陽性ですけれども、軽微ですけれども、NOELが60 mg/kg/day未満であるから、二監相当ということでございますが、よろしいでしょうか。

○前川委員 今のことに1つ追加ですけれども、死亡例のところ、組織学的な変化がここに書いてございますけれども、死亡例では症状として、よろめき歩行であるとか、振戦ですとか、明らかに神経毒性の症状が出ていますので、ここに追加しておいてください。

○中杉委員長 それは毒性の方に追加するというので、判定根拠のところではないのですね。

○前川委員 判定根拠ではございません。他の毒性のところです。

○事務局（厚労省） 他の毒性のところ、よろめき歩行を追加させていただくと。

○前川委員 組織学的な所見の上にですね。

○事務局（厚労省） 判定根拠には、神経行動毒性は追記するほどではないということでもよろしいですか。

○前川委員 ただ、もし書くとすればNOEL60 mg/kg/dayですので。染色体異常が軽微な陽性で片方のNOELが60 mg/kg/dayですので、毒性の内容が悪い的なことはちょっと書いておいていただいた方がいいのかもわかりませんが。

○事務局（厚労省） 内容として追記すべきとすれば、やはり神経行動毒性とそれ以外にもしございましたら。

○前川委員 その他、腎臓に空胞変性が書いてございます。あるいは脾臓とか唾液腺にも空胞変性所見がありますけど、脂肪ではないようでして、恐らくホスホリピドーシスではないかというように考えられます。

○事務局（厚労省） 神経行動毒性と病理組織学的所見で毒性がある程度強いというか、その点をわかるようにして修正したいと思います。

○前川委員 それと、これはこれだけではなくて全般に言えることなのですが、これは事務局にお願いしたいのですが、この審査シートの作成のときに、このものの物化性状とか用途、その辺がもしわかればちょっと書いておいていただきたいのです。というのは報告書のデータを見たときに、試験報告書にいろいろそういうことが書いてあるものもあれば、書いてないものもある。その辺で毒性を評価する上でも参考にしたいと思いますので。

○中杉委員長 分蓄が終わっているとそこら辺が入ってこないの、できれば入れてお

てほしいということですね。

そこら辺を追記していただいて、二監相当ということでよろしいでしょうか。

それでは、生態毒性試験の方はいかがでしょうか、何かコメントございますでしょうか。

特にコメントがないようでしたら、第三種監視化学物質相当でないということでよろしいでしょうか。

○吉岡委員 生態毒性について一つお願いがございます。藻類生長阻害試験は、この試験が行われた時期が非常に古いものですので、新たに計算をし直しまして、0 から 72 時間の  $ErC_{50}$  というのを出しております。その時のデータが出てくるのですけれども、生長曲線のみならず、ドーズレスポンスの曲線も一緒に資料の中に入れておいていただきたいというのが1点でございます。

もう一点は、先ほど前川先生もおっしゃいましたけど、生態毒性の場合特に溶解度の問題が非常に大きいものですから、そうした物理化学的なデータも入れていただけると大変ありがたいと思います。

以上です。

○中杉委員長 それでは、それは事務局にお願いすることにしまして、ほかに特段の御意見はございますでしょうか。

よろしいようでしたら、事務局案どおり、二監相当、三監相当でないという判定をさせていただきます。

続きまして、5-エチリデン-2-ノルボルネンです。資料の御説明をお願いいたします。

○事務局（厚労省） 4 ページでございます。Ames 試験陰性、生殖体異常試験陰性、28 日間反復投与毒性試験、腎の病理組織学的所見、甲状腺の病理組織学的所見を推定根拠に  $NOEL=4mg/kg/day$  未満としております。また、簡易生殖試験も実施しております、簡易生殖試験における反復投与、 $NOEL=20mg/kg/day$ 、生殖発生毒性  $20mg/kg/day$  となっております。

所見としましては、審査シート記載のとおりとなっております。判定根拠としまして、Ames 試験及び染色体異常試験は陰性、済みません、「であるが」というのを追記させていただきます。であるが、 $NOEL=4mg/kg/day$  未満であることから第二種監視化学物質相当といたしております。

○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  $72hErC_{50}=4.9mg/L$ 、 $72hNOECr=0.78mg/L$  となっております。ミジンコ急性遊泳阻害試験  $48hEiC_{50}=3.3mg/L$ 、ミジンコ繁殖阻害試験  $21dNOEC=1.5mg/L$  となっております。魚類急性毒性試験  $96hLC_{50}=7.0mg/L$  となっております、4.4 及び  $6.2mg/L$  群におきまして毒性症状が観察されております。

また、6 ページの方に他の毒性情報としまして、SIAR より引用させていただいた毒性

情報を記載させていただいております。

生態毒性の判定根拠といたしまして、魚類急性毒性試験において  $96hLC_{50}=7.0mg/L$  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。

○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。

○渡部委員 これはいわゆる精油の成分、あるいはテルペンのたぐいというふうに申し上げてよろしいかと思いますが、この化学構造から、このところがというふうな、特に特徴ある官能基は含んでおりません。ただし、今までもいわゆる香料の分野でのそういった精油、テルペンなんかを見ておりましたら、意外と腎毒性が強くあらわれる特徴がしばしばあるというのが私の記憶の中にございます。

以上です。

○中杉委員長 ありがとうございます。

それでは、Ames 試験、染色体異常試験についてのコメントをお願いします。

○林委員 Ames 試験の方は抗菌性は認められるのですが、変異原性は陰性でいいと思います。染色体異常の方も十分高用量まで試験されておりまして、陰性として間違いないと思います。

○中杉委員長 それでは、28 日間反復毒性投与試験はいかがでしょう。

○前川委員 一般毒性といたしましては、今の 28 日間毒性試験と簡易生殖試験がございまして。両方ともに、28 日間毒性試験が  $4mg/kg/day$  未満、簡易生殖試験は  $20mg/kg/day$  ということで、NOEL はそれでよろしいかと思います。ただ、このデータを見る限りちょっと問題なのは、28 日と簡易生殖の一般毒性的な部分で、その整合性といいますか、標的臓器が全く違っており、28 日間の方は腎臓と甲状腺、片方は肝臓が標的臓器という形になっております。同じ短期試験ではありますが、これだけ違うというのはちょっと問題ではあるのです。ただ、28 日間の方を見てみますと肝臓のことが何にも書いてございせんけれども、片方で甲状腺に変化が起こっている。この甲状腺の変化を考える上では、肝臓に変化があったと考えなければ、恐らく起こらないであろうというように思います。

それから、事実、簡易生殖の方では肝臓に影響が出ていますし、それ以外のほかのデータ、ラットの吸入毒性でも肝臓に影響があるというデータがあるようですので、恐らく肝臓には何らかの影響があるであろう。簡易生殖試験の方で腎臓であるとか甲状腺の方がはっきりしておりませぬのは、これは恐らく簡易生殖という毒性試験のために、そちらの方の臓器の組織学的検査とか重量測定をしていないのですね。ですから、よくわからなかった。肝臓の所見だけが出てきたというのが事実であろうというように思います。

○中杉委員長 生殖発生毒性の方のコメントをお願いします。

○安田委員 ここに書いてある以上に、特に追加することもございせん。陽性な所見ではございせんけれども、データを見ますと、それほど強い悪影響というふうにはとれませんでした。

○中杉委員長 ありがとうございます。

廣瀬先生よろしいでしょうか。

○廣瀬委員 一つつけ加えますと、甲状腺に対する影響が  $4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上で見られるということですが、実際のデータを見てみますと、 $4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とも変化が見られているのは7例中1例だけで、甲状腺の重量の変化もありませんので、この  $4\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、 $20\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  における甲状腺の変化というものは、もしあったとしても非常に弱いものではないかと思えます。申請者は影響と判断しているので、まあ間違いはないとは思いますがけれども。

それから、肝臓の重量のことですけれども、28日間の試験が終わった段階では、重量は変化していないのですけれども、回復期になると比重量が有意に増加しておりますので、ひょっとしたら肥大等が起こっている可能性はあると思えます。

○中杉委員長 ありがとうございます。

そのほか人毒性について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、事務局案でございます、二監相当という判断でよろしいでしょうか。

判定根拠のところは、少し語句の追加がございました。

それでは、次に生態毒性の方についてコメントございますでしょうか。

特段のコメントがないようでしたら、事務局案どおり、三監相当ということでよろしいでしょうか。

それでは、この物質については、人健康は二監相当、生態影響は三監視相当という判定をさせていただきます。

次に3番目です。テトラヒドロ-1H-インデンでございます。

○事務局(厚労省) 7ページでございます。Ames試験陰性、染色体異常試験陽性、Repro Tox試験、反復投与で  $67\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  未満、生殖発生毒性で  $200\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  となっております。推定根拠としましては、記載のとおりでございます。判定根拠といたしまして、記載のとおり Ames試験陰性、染色体異常試験は軽微な陽性であるものの、 $\text{NOEL}=67\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  未満であることから、二監相当といたしております。

○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  $72\text{hErC}_{50}=7.0\text{mg}/\text{L}$ 、 $72\text{hNOECr}=0.65\text{mg}/\text{L}$  となっております。ミジンコ急性遊泳阻害試験  $48\text{hEiC}_{50}=0.37\text{mg}/\text{L}$ 、ミジンコ繁殖阻害試験  $21\text{dNOEC}=0.12\text{mg}/\text{L}$  となっております。魚類急性毒性試験  $96\text{hLC}_{50}=4.4\text{mg}/\text{L}$  となっております、 $1.6\text{mg}/\text{L}$  群と  $3.1\text{mg}/\text{L}$  群で毒性症状が観察されております。

生態影響の判定根拠としまして、ミジンコ急性遊泳阻害試験において  $48\text{hEiC}_{50}=0.73\text{mg}/\text{L}$  であり、魚類急性毒性試験において  $96\text{hLC}_{50}=4.4\text{mg}/\text{L}$  であることから、三監相当とさせていただきます。

○中杉委員長 それでは、まず構造からコメントをいただきます。

○渡部委員 先ほどの5-エチリデン-2-ノルボルネンと同じようないわゆる精油成分の一つで、これは多分合成でもつくっているのだと思います。それで先ほど言い忘れたのですが、ノルボルネンのところも、データを見ていただければ、特に Ames 試験のデータなんか見てもらえればわかるのですが、菌の生育阻害作用というのがかなり低濃度であらわれております。こういう精油成分に特徴的なことであります。それと、腎毒性が結構強くあらわれる場合があるというのが私の記憶に残っております。

以上です。

○中杉委員長 ありがとうございます。

それでは、変異原性の方についてコメントをお願いします。

○林委員 Ames 試験に関しましては、今も話がありましたように菌の生育阻害は認められておりますが、突然変異の方は起こっていないということで、Ames 試験は陰性です。染色体異常の方は陽性ですが、+S 9 mix の条件下の最高用量のみで陽性反応が認められるというようなことから、これも事務局案どおり、軽微な陽性であるとしていいと思います。

以上です。

○中杉委員長 反復投与毒性試験についてのコメント。

○廣瀬委員 反復投与毒性試験は Repro Tox 試験が行われておりまして、投与量が 67、200、600 mg/kg/day です。まず 600 mg/kg/day の投与量で貧血が起こっておりますけれども、これは程度は軽いものです。それから肝臓に対する影響としまして、雄では 600、雌では 200 mg/kg/day 以上で相対重量の増加、あるいは小葉中心性の肝細胞肥大が認められておりますけれども、やはりこれも毒性の質としては弱いものです。

それから、先ほどの腎臓ですけれども、腎臓では最低用量の 67 mg/kg/day 以上で比重量が、あるいは絶対重量も増加しておりまして、病理組織学的には雄で硝子滴、好酸性小体が認められております。恐らくこれは $\alpha$ というグロブリンによるものだろうと思いますけれども、これは証明されておられませんので、これを根拠としまして、NOEL が 67 mg/kg/day 未満ということになると思います。なお、雌でも比重量が 600 mg/kg/day で増加しておりますけれども、これは病理所見は認められておりません。

以上です。

○中杉委員長 それでは、生殖発生毒性についてコメントをお願いします。

○安田委員 600 mg/kg/day での所見、このまとめに書いてあるとおりでございますが、例えば生児分娩率を見ますと、コントロールの 16.4 匹、1 腹です。に対して 600 mg/kg/day では 10.9 と、かなりの減少なども認められております。

○中杉委員長 ありがとうございます。

そのほか、人健康について追加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。