

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第121回議事録

1. 日時 平成29年4月20日（木）10:00～11:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 飼料添加物（ブチルヒドロキシアニソール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

荒川専門委員、今井専門委員、植田専門委員、桑形専門委員、  
菅井専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員、  
山田専門委員、山中専門委員、吉田専門委員

（専門参考人）

唐木専門参考人

（食品安全委員会委員）

山添委員、山本委員、吉田委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、大倉課長補佐  
水野評価専門官、林評価専門官、田川技術参与

5. 配布資料

資料1 平成29年度食品安全委員会運営計画

資料2 意見聴取要請（平成29年4月19日現在）

資料3 （案）飼料添加物 ブチルヒドロキシアニソール

6. 議事内容

○今井座長 おはようございます。それでは、定刻となりましたので、ただいまより第121回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、今田専門委員、川本専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員が御欠席でございます。11名の専門委員が御出席です。また、専門参考人として、唐木専門参考人が御出席です。

議題に入ります前に事務局から議事・資料の確認と「食品安全委員会における調査審議

方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○大倉課長補佐 おはようございます。それでは、議事・資料の確認をさせていただきます。

本日の議事は、飼料添加物（ブチルヒドロキシアニソール）の食品健康影響評価と、その他でございます。

資料につきましては、本日の議事次第、委員名簿、座席表、議事次第に記載をした配付資料3種類でございます。

参考資料はタブレットにて、お一人に1台ずつ、お机の上に置かせていただいております。

不足の資料等はございませんでしょうか。

専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○今井座長 ただいま提出いただいた確認書ですが、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、議題に入ります前に、本年度の運営計画について御説明があるとお聞きしております。事務局から説明をお願いいたします。

○鋤柄評価第二課長 年度が改まりまして、先生方には引き続きよろしくお願いいたします。新年度になりましたので、平成29年度の食品安全委員会運営計画につきまして御説明を申し上げます。資料1をお願いいたします。

まず2ページをごらんください。第1の「(2) 重点事項」のうち、「①食品健康影響評価の着実な実施」については、構造活性相関、ベンチマークドーズ法等に関する記述を新たに加えております。

「②リスクコミュニケーションの戦略的な実施」については、国民の関心の高い事項への重点化及び最新媒体の活用を図るとともに、マスメディア及び消費者団体に加え、事業者団体及び職能団体との連携を強化する旨を明確化しております。

3ページの第2でございますが、「(4) 委員会と専門調査会の連携の確保」につきましては、委員が専門調査会に出席するなどの取り組みが効果を発揮しているということで、その旨を踏まえた記述に改めております。

第3のページが変わりまして、「2 評価ガイドラインの策定等」につきましては、アレルギーを含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始する旨を加えるとともに、ベンチマークドーズ法を用いた評価及び遺伝毒性発がん物質の評価並びに構造活性相関等について検討の状況を踏まえて書き分けることとしています。

3の「(2)『自ら評価』の実施」については、②アルミニウムに関する調査審議を開始する旨を加えるとともに、④アレルギー物質を含む食品の表示に関するガイドラインの検討を開始する旨を加えております。

第4の「1 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の調査」については、評価が終了した案件が相当数に上ることから、調査方法の見直しを検討いたします。

「2 食品安全モニターからの報告」については、企画等専門調査会において情報発信効果に関する御意見等があったことから、アンケートにおいて、その評価が可能となるような項目を設定することを検討いたします。

第5の「1 食品健康影響評価技術研究の推進」については、6ページにまいりまして、(3)の中間評価等において、主任研究者等に対する研究の進捗状況に関する確認が図られてきていることから、これらに加えまして、「(4) 実施指導」で経理事務担当者に対する経費の執行状況に関する確認等への重点化を図ってまいります。

ページの下「3 研究・調査事業の『プログラム評価』に向けた追跡評価の実施」につきましては、平成31年にプログラム評価等が行われる予定であることから、これに必要なフォローアップを行います。

第6の1の「(2) Facebook」等を通じた情報の発信につきましては、編集専任者を配置する旨等を加えています。

「2 『食品の安全』に関する科学的な知識の普及啓発」につきましては、一般消費者を対象とした基礎的な講座と、事業者や研究者等を対象とした高度な講座とを別途に開催する旨、また、視覚的に理解しやすい媒体による情報の提供を検討する旨等を検討に置いた記述に改めるとともに、Facebook等を通じた情報の提供について記述しております。

3の「(2) 地方公共団体との連携」については、既存の情報連絡網を最大限に活用する旨を加えるなどしております。

(3) 団体等との連携、(4) 学術団体との連携でございますが、重点分野を明確する旨及び学会本体への参加とブースへの出展とを連動させるといった旨を加えております。

9ページ、「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」につきましては、各省が協力してハザード情報を共通化、共有していくといったことについて記述しております。

最後に「第9 国際協調の推進」でございます。

(1) 国際会議等につきましては、10ページに現時点における開催予定を掲げてございます。これにつきましては、随時更新されていくものと考えております。

「(3) 海外の食品安全機関等との連携強化」でございますが、既にBfRとの協力文書の締結を踏まえた記述に改めるとともに、米国FDAとの連携について明確化を図っております。

説明は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価の着実な実施といった重点事項を始めとしまして、大変幅広い活動について、今年度からの追加事項も含めて御説明いただいたところですが、先生方から何か御質問等がございましたら、よろしくお願ひいたします。よろしいでしょうか。

そうしましたら、議題（1）に移りたいと思います。飼料添加物（ブチルヒドロキシアニソール）の食品健康影響評価です。事務局は資料の説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、お手元に資料3を御用意ください。ブチルヒドロキシアニソールの評価書案になります。こちらは今回、御審議をいただくのは3回目になります。まず前回まで御審議いただいた部分で修正等をしているところについて御説明したいと思います。

評価書案の12ページをお開きください。体内動態に関する部分ですが、7行目以降、前回の調査会におきまして、山添先生からいただきました御意見に基づいて修正したところになります。

次に27ページをお願いします。こちらは遺伝毒性試験の表の部分です。上の表のラットの試験のところで「系」が抜けていましたので、追記をしております。

次に29ページになりまして、下から2つ目の試験、CHLのV79細胞を使った試験になります。こちらも前回御審議をいただいたところで、「疑陽性」と修正しております。31ページの上の試験においても同じ修正をしております。

遺伝毒性試験の部分のまとめにつきまして、37ページになります。参考データにしている理由につきましては、脚注に移ささせていただきました。記載整備として「遺伝毒性のまとめ」としております。まとめの文章につきまして、38ページの2行目から「多くの*in vivo*の」となっていましたが、こちらは「*in vivo*の染色体異常試験及び小核試験で」ということで修正しております。11行目から付加体形成試験に関する記述について、山田先生から御修正をいただいております。

39ページの4行目から亜急性毒性試験が始まっておりますが、5行目から【事務局より】のボックスを設けておりました。最初はラットの13週間亜急性毒性試験を記載しておりましたが、内容が前胃の病変の可逆性を調べている試験でしたので、その他の毒性試験に移しております。

40ページの11行目から始まります豚の試験も26行目から【事務局より】のボックスを設けております。こちらはJECFAの評価書を見ますと、豚の食道にみられた過形成に関するエビデンスは疑わしい旨の記載がございました。原報を取り寄せまして、その理由を調べましたところ、病理組織学的検査が適切ではなかったということが記載してございましたので、こちらは参考資料にさせていただきます。

43ページの25行目から「6. 慢性毒性及び発がん性試験」ということで記載をしております。こちらは同じ試験名、例えば、104週間発がん性試験という同じ名前がございますものは記載整備としまして、その後ろに①や②など、またはaやbなどをつけまして、試験を区別するというようになっておりますので、そちらの修正をいたしております。

45ページの16行目から始まります(4)の試験につきまして、用量につきまして、脚注をつけております。申しわけございませんが、30行目に「(表22)」と書いてございますが、こちらは「(表23)」の間違いですので修正させていただきます。

49ページの(9)の試験、こちらも用量について追記をしてございます。

58ページの7行目から始まります(3)の試験につきましては、試験のタイトル名を「児動物の行動機能への影響」と、前回の調査会で御審議いただいたものを記載しております。

61ページの21行目から「8. その他の毒性試験」を記載してございます。こちらは各試験を「〇〇日間亜急性毒性試験」といったような記載をしてございましたが、亜急性とは言えないような投与期間の試験などもありましたので、「〇〇日間投与毒性試験」といった名称に変更しております。

62ページの14行目から始まります③の試験です。こちらにつきまして、中山先生に原報を確認いただきまして、修文をいただいております。

68ページの②の90日間投与毒性試験、こちらはJECFAの評価を追記しております。

69ページの11行目からの④の試験は、18行目の「上皮脚」に参照資料に書いてあるそのままの言葉を追記しております。

70ページの35行目から始まります「(4) 発がん性に関する促進作用又は抑制作用」は、前回の調査会におきまして、BHAの投与量など投与期間が明確なもののみをこちらの評価書案に記載するというように御審議をいただきまして、そのように修正をしております。表につきまして、吉田先生から御修文をいただいております、そのほかに物質名に関しまして、正式名称を追記しております。

73ページの表33、TBHQの試験のまとめですが、新たに試験を少し追記できるものがありましたので、前回の調査会よりも少し追記しているということになっております。

前回の調査会で御審議いただいた部分は以上になります。

○今井座長 ありがとうございます。

非常にたくさんのポイントについて御説明いただきましたが、語句の修正など記載整備もかなり含まれていましたので、中身に及ぶところを中心に御議論をいただければと思います。

まず12ページ目にお戻りください。こちらは代謝活性化に関して、前回の御指摘に従って修文されたところですが、先生方でこちらの文章に関して御確認いただいて、もしコメントがあれば、お寄せいただきたいと思います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

山添先生、お願いいたします。

○山添委員 これでもよろしければ、これにしたいと思いますが、アメリカでも、前がん学会の会長をしていたワッテンベルグが同じような試験を、1986年に3-BHAについて実施していました。結論は同じです。酵素的には関与しなくて、ダイレクトにfore-stomachでglandular stomachにはバインディングしないという2つに分けたデータがあることがわ

かりましたので、もしよければ、参考文献に1つ、それを追加しておけば、2つのデータで証明されているということになるかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。内容はこの御修文いただいた内容ということで、引用文献を1つ増やすということでもよろしく願いいたします。

次に進みたいと思います。遺伝毒性試験のポイントです。遺伝毒性自体は22ページから始まるわけですが、ポイントとしましては語句の修正に加えまして、37ページを御確認ください。こちらは脚注が1つ加えられたというか、本文の括弧のところは脚注に移動されています。

また、38ページの11行目からについては、山田先生から文章を追記いただいておりますが、この内容に関して、山田先生から追加の御説明はございますか。

○山田専門委員 これは私が書いた文章をそのまま写されているので、38ページの11～14行目はこれで結構です。1つお伺いしたいのですが、37ページに脚注に「参照64が」と書いて、本文中の参照64が消されていますよね。37ページの8行目の頭のところ、これは残しておかないといけないのではないのでしょうか。残さなくてもよいのでしょうか。

○水野評価専門官 申しわけありません。参照64を入れないといけないです。

○山田専門委員 これは残すのですね。「(参照64)」は残して、その後ろの「講演要旨のため」以降は消して、14の脚注をつけるということをお願いいたします。以上です。

○今井座長 ありがとうございます。遺伝毒性試験の修文のポイントについて、山田先生から御説明いただいたところですが、それに1つ加えまして、私から1つ御確認というか事務局の説明に加えて1点、前回御議論いただいた点について、追加のコメントを山田先生にいただきたいと思うところが1点ございますので、今から御説明させていただきます。

それについては22ページにあります表11です。表11の1ページおめくりいただきました遺伝子突然変異試験のところ、チャイニーズハムスターの肺由来の細胞を使った試験とラット肝上皮細胞の試験がございます。それに加えまして、TBHQに関しまして、28ページの表13にまとめられていますが、そちらも1ページおめくりいただきまして、29ページの同じく遺伝子突然変異試験のマウスリンパ腫細胞とCHO細胞あるいはCHL細胞を使った結果についてです。前回、私から、今日御欠席ですが、高橋先生に両者の結果を比べたときに原体に比べて代謝物に関して、より遺伝子突然変異誘発性が強いかどうかというコメントをいただいたところなのですが、そのときに追加の御助言で代謝物が一般的に強い変異原性を誘発することがあるというようなコメントもいただいていたのですが、その後、下位先生、高橋先生、山田先生の三方の専門の先生方で御議論をされて疑義が生じたというところがございましたので、山田先生、その点について少し御説明をいただけますか。私から説明させていただいてよろしいでしょうか。

○山田専門委員 その内容については先月、お二人の先生方と、代謝物のほうが強い場合もあれば、代謝物ではないほうが強い場合もあるのでとそういう話をしたように記憶しています。

○今井座長 ありがとうございます。それに加えて、そのときに前回会議が終わりまして御指摘いただいていたのは、同じく哺乳類の細胞を使った遺伝子突然変異試験であるのですが、使っている細胞も違っているので、必ずしもこの両者を比較して、強い、弱いということは言えないので、このBHAに関連する代謝物も含めた遺伝毒性試験については特に事務局案どおり、あるいはその後の議論を経て、取りまとめをされている文章のとおりなのですが、特に代謝物が強いなど、そういった文言を加える必要は全くないということで確認させていただければと思います。ありがとうございました。

引き続き、慢性毒性・発がん性試験に進んでいくわけですが、文言の修正を少し飛ばさせていただきまして、48～49ページのラットの104週間発がん性試験のところ、体重当たりの用量が追記された等が事務局から説明されておりました。

引き続きまして、58ページです。児動物の行動機能への影響ということで試験自体の表題が変更されたというようなどころもございますし、さらに61ページにお進みいただきますと、列記されている表題全体、亜急性毒性試験というタイトルがつけられていたものに関して、必ずしも投与期間が亜急性に該当するものもない試験も含まれていたもので、ということで、亜急性という文言がいずれも削除されています。

62ページをごらんいただきますと、14行目から始まります③のラットの試験があります。この試験に関しましては前回の議論のときに原典、文献に戻って内容を確認する必要があるということで、その点につきましては中山先生に御対応いただきまして、文献を確認して修文をいただいているところですが、こちらに関して、中山先生、御説明をお願いいたします。

○中山専門委員 文献を確認いたしまして、用語の使い方が余り統一されていないというところがございましたが、考えながら、これはここに相当するのだろうかということで図を書いて、それを日本語にわかりやすいように訳して書き直したという経緯でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

この点については吉田先生にも内容を御確認いただいていると思いますが、この修文案でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 それで結構だと思います。

○今井座長 ありがとうございました。

68ページにお進みいただきまして、22～23行目に追記が入っているところを御確認いただいて、最後ですが、70ページ、71ページに続くところで、発がん性に関する促進作用または抑制作用ということで、前回の御議論を受けて、事務局で表32を整理して、一部追加された点もございますが、再整備されたところです。そちらを御確認いただきまして、特に追加のコメントがないようでしたら、次に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 ささいなことですが、先ほど27ページの上の表で、ラットのF344系の

「系」を追加されましたよね。27ページの一番下の欄にもF344があるので、そこにも「系」をつけたり、35ページ、36ページにもF344という記載があるので、「系」がついていたり、ついていなかったりというのがあるので、ほかも直したほうがよいかと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。それでは、事務局で全体的に再確認も含めて、整備をお願いいたします。

そのほかによろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、事務局から引き続きの御説明をお願いできますでしょうか。

○水野評価専門官 それでは、49ページから御説明いたします。こちらは追記しました試験を御説明したいと思います。16行目からの(10)のラットの試験になります。こちらは参考資料としてございますが、発がん性試験ということになっておりまして、BHAを添加投与した期間と、その後に無添加飼料を投与した期間のトータルで24か月になるという試験になっております。その24か月後にどうだったかといった試験になっておりまして、結果は表28になります。こちらは吉田先生から御修文をいただいております。

50ページの19行目から【事務局より】ということで、用語の御確認をお願いしたいと考えております。

21行目から「(11) 110週間発がん性試験」となっております。結果につきましては、次のページの表29ということで記載しております。いずれも既に記載しておりますラットの発がん性試験と似たような傾向となっております。

52ページの27行目をお願いいたします。こちらからイヌの試験を2試験、記載しております。27行目から「(14) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)」になります。こちらは参考資料ですが、試験結果としましては、特に投与による影響はみられなかったとなっております。

53ページの上から「(15) 15か月間慢性毒性試験 (イヌ)」ということで記載しております。こちらの結果につきましては7行目から始まっておりますが、一般状態に影響はみられておりません。血液学的検査でも影響はなかったとなっております。11行目から尿検査におきまして、250 mg投与群の全例に尿糖がみられたとなっております。病理組織学的検査におきまして、250 mg投与群の4例中3例の肝臓に肝細胞変性及び散在性の顆粒球浸潤がみられたといったようなこととなっております。本専門調査会の判断としまして、22行目からになりますが、250 mg投与群の肝臓の病理組織学的検査において異常所見がみられたことから、本試験におけるNOAELを50 mg/kg体重/日と判断したとしております。

74ページをお願いいたします。その他の毒性試験のところに記載しているものになりますが、「(5) 酵素誘導及び遺伝子発現に関する知見」ということで記載をしております。BHAまたはTBHQを動物に投与しますと酵素誘導が生じたといった知見をまとめております。その酵素誘導のメカニズムにつきましては、転写因子のNrf2を介した遺伝子の転写促進によるという報告があるといったことを記載しております。また、TBHQに関しましては、芳香族炭化水素受容体を介したものの、またはそれに関与していないといった報告もあるといったことを記載しております。

19行目から「(6) 細胞毒性に関する知見」を記載しております。それらの試験をまとめたものが次の表34になります。これらをまとめますと、BHAは細胞毒性を有し、ミトコンドリア活性の阻害及び活性酸素種の誘導が主な要素と考えられたといたことになっております。

75ページの3行目から「(7) 内分泌様作用に関する知見」ということで表35に試験結果をまとめております。*in vitro*、*in vivo*の試験を記載しておりますが、*in vitro*におきましては、エストロゲン作用または抗アンドロゲン作用がみられております。一方、*in vivo*におきましては、抗エストロゲン作用がみられたということになっております。

77ページの5行目から「(8) 免疫反応への影響」となっております。BHAに関する免疫応答の知見とTBHQに関する知見をそれぞれ記載しております。

78ページの上から「9. ヒトにおける知見」を記載しております。

まず「(1) 過敏症に関する知見」を記載しておりますが、これらの試験結果からBHAの経口摂取が過敏症に関与しているかどうか明確な結論は得られていないとしております。

23行目から「(2) 胃癌に関する疫学的知見」を記載しております。オランダコホート研究において調べられておりますが、結果としましては、胃癌発症リスクと日常の食事由来のBHA摂取との間に有意な関連性は見出されなかったとなっております。

79ページ「Ⅲ. 国際機関等における評価」を記載しております。

まず「1. JECFAにおける評価」を記載しております。1961～1999年に複数回評価をしております。現在のADIは1989年に0.5 mg/kg体重/日と設定しております。遺伝毒性に関しましては、変異原性を有しないとされております。発がん性につきましては、ラット前胃の扁平上皮癌が生じるためには、BHAの2%の混餌投与が6～12か月間必要だったとなっております。0.125%の混餌投与では前胃に軽度の過形成がみられておりますが、0.1%では生じなかったとなっております。先ほども申しましたが、豚の試験で食道にみられた過形成は疑わしいと判断されております。ADIは先ほど申しました0.5 mgとなっておりませんが、ラットの混餌投与0.1%が50 mg/kg体重/日に相当したということで、こちらに安全係数100を適用した0.5 mg/kg体重/日となっております。

21行目から「2. EUにおける評価」と記載しております。食品科学委員会におきまして、暫定的にADIを0.5 mg/kg体重/日と設定しておりました。その後、ANSパネルにおきまして、食品添加物としての再評価を実施しております。遺伝毒性につきましては、*in vitro*の染色体異常誘発は活性酸素種の形成による二次的な影響のようであり、閾値が設定できると判断されております。また、実施された多くの長期毒性試験や発がん性試験は、前胃を有する動物のみに胃の過形成等がみられたといたことを記載しておりました。これらのことから食品科学委員会が暫定的に設定しておりました0.5 mgというADIを改正することになっております。

36行目からになります。マウス及びラットを用いた試験で前胃の過形成に対するBMDL<sub>10</sub>をそれぞれ推定しております。マウスでは245 mg/kg体重/日、ラットにおきま

しては2試験ありまして、115と83 mg/kg体重/日となっております。げっ歯類における前胃の過形成はヒトのリスク評価には関連がないと判断されております。

ADIにつきましては、39行目からになります。ラットの生殖発生毒性試験で兎動物に対する毒性が観察されておりますので、この試験で得られたNOAEL100 mg/kg体重/日に安全係数100を適用しまして、ADIを1.0 mg/kg体重/日としております。

80ページが一番上になりますが、このラットの生殖毒性試験で得られたNOAELが、ラット前胃における過形成に対する2つのBMDL<sub>10</sub>の範囲内であるといったことも記載しております。

7行目から「3. 国際がん研究機関 (IARC) における評価」を記載しております。グループ2Bに分類されております。ただ、2003年の評価におきましては、実験動物の前胃にBHAによって腫瘍が発生するメカニズムにつきましては、その前胃の長い貯留時間に生じたフリーラジカルの生成が関与しており、その後の細胞毒性及び過形成に発展していると考えたとなっております。こちらのBHAの慢性摂取によって過形成が維持され、前胃に特異的な腫瘍の形成につながっていくと考えたとなっております。

国際機関等における評価までは以上になります。よろしくお願いたします。

○今井座長 ありがとうございます。

新しく追加された記載、試験に加えまして、最後、国際機関における評価まで御説明いただいたところですが、順を追って御議論いただければと思います。

まず49ページにお戻りください。16行目に3~24か月の発がん性試験、最終的には24か月で判断されている試験ですが、こちらについて追記され、吉田先生から一部、50ページの6行目あるいは9行目に修文をいただいているところですが、こちらは全体的に追加された文章などについてコメントがあれば、お寄せいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

続きまして、同じ試験の表28に前胃の病変がまとめられていて、角質嚢腫と事務局案にあったのを表皮嚢胞と吉田先生から御修文いただいているのと、19行目からの事務局からの四角のところでは、2つの英語の単語に関して粘膜皺襞あるいは偽粘膜皺と読むのでしょうか、皺あるいは襞に関するこのような用語にまとめられていますが、吉田先生、この事務局案などについての全体的にコメントがありましたら、お願いたします。

○吉田専門委員 表28の用語ですが、表皮嚢胞については原文が「Keratin cyst」になっておりまして、我々病理の分野では表皮嚢胞ということが多いため、その言葉を当ててみました。

粘膜皺襞とその偽粘膜襞の言葉ですが、ふだんは余り使わない用語なので御説明しますと、タブレットの参照78を開いていただいて、トキシコロジーの文献の中の258ページに組織所見の説明がございます。中ほどのパラグラフのところに「mucosal folds」と「pseudo-rugae」の説明があって、まずmucosal foldsは正常の角化上皮に囲まれて、中に繊維成分のコアになるシーンになる部分がある病変です。「pseudo-rugae」のほうが同じ

く表面は上皮に囲まれていて、中に固有層と筋層が入り込んでいる病変ということです。日本語訳については難しいのですが、事務局案でよいのではないかと思います。

○今井座長 大変詳しい御説明をありがとうございました。事務局案でよろしいというコメントをいただいているところですが、もしこのままでよければ進めたいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、50ページの21行目から始まる「(11) 110週間発がん性試験 (ラット)」についても追記されていますが、事務局から、ほかの一連の試験とほぼ同等の結果が得られているという御説明だったかと思いますが、こちらは特にコメントがないようでしたら先に進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に52ページにお進みください。(14) にビーグル犬を使った試験が参考資料として追加されています。53ページ2行目には(15) として、コッカースパニエル種という特殊な犬種を使った15か月のイヌの試験について追記されていますが、(14) については特にコメントがなければ、(15) に進みたいと思います。

53ページをお開きください。こちらの試験については、11行目の尿検査と15行目の病理組織学的検査に剤の投与による影響が記載されています。22行目からの事務局案では、肝臓の病理組織学的検査において異常所見がみられた250 mgという用量をエフェクトドーズとしてNOAELを50 mgと取りまとめをされているところですが、御確認いただきたいのは11行目からの尿検査です。尿検査において250 mgの全例に尿糖がみられたという記載がありますが、こちらについて投与による影響として最終の文章に加えたほうがよいかという点について御議論をいただきたいのですが、こちらは山中先生にお願いしてよろしいでしょうか。

○山中専門委員 これまでのほかの慢性毒性など、そういうところでは出てこないですね。ただし、全例であると。特にコッカースパニエルが何かで糖尿病になりやすいというようなことも、帰って調べてみないと、というところもあるのですが、今のところはないと思うのです。

吉田先生がもとの論文をお示しいただいたのですが、尿糖の程度がプラスマイナス、要するに多分、試験紙での形でプラスマイナスが多くて、それからプラスまでくらいなのです。これは私も読み込みが足りなくて申しわけなかったのですが、ほかに出てこないということもあるので、もう一回よく読んでみたほうがよいかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局案で記載されている肝臓の病理に関してですが、類似の所見があるかどうかということですが、39ページの18行目の(2) に6か月間のイヌの試験が記載されています。こちらは若干用量が違うということもありますが、BHA全投与群の肝臓重量が増加したということで、最終的な取りまとめは1%の体重増加抑制ということになっていますが、肝臓に対しては何かしらの影響があるということがほかの試験でも認められているということですが、山中先生から御指摘があったのは、尿糖に関しては、ほかの試験では一切認められ

ていないということと、あとは文献を御確認いただいて、その程度も非常に軽微であるということから、この場でもしそのような根拠で尿糖については最終的な評価には入れなくてよいというような判断がもしできるようであれば、していきたいとも思うのです。

○吉田専門委員 文献を見ていただきたいのですが、参照76の古い文献です。文献を開いていただいて、505ページのTable2だと思えます。urinalysisのデータが出ておりまして、真ん中に「sugar」と書いてあるデータのことだと思えます。それで各群4匹でコントロールがマイナスとプラスマイナスで2群にプラスが出てくるのですが、3群になるとまたプラスマイナスに戻るので、恐らく3群までは背景の病変で、4群が全例プラスとなるので投与への影響があるかもしれないということですかね。

○今井座長 ありがとうございます。

なかなか判断が難しいところで、全例でプラスですので、投与による影響も疑われるということで、吉田先生からコメントをいただいたところです。

お願いいたします。

○吉田委員 この試験はこの文献しかないし、大変古いということもあるので、ざっくりと先生方から、このあたりの用量からだと影響が出そうだねということ、その前のビールの試験も古いですね。したがって、このあたりから影響が出ているかということ、ざっくりと見ていただくしか多分できないと思うのです。微生物の状況など何もそんなに今はもうわからないということになっておりますので、難しい御判断をしていただくこととなりますが、よろしくお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

影響がある用量としては、御指摘いただきましたとおり、肝臓の所見が250であるということ。また、尿糖について仮に採用するとしても、ごらんいただいております文献の一覧表を見てもわかるとおり、250の影響があるかないかという議論になっておりますので、ざっくりと総合的な評価としては、この試験の中で被験物質の投与による影響は250と判断するということで、その点については先生方からもし御異議があればいただきたいと思いますが、その点についてはよろしいでしょうか。ありがとうございます。

お願いいたします。

○山添委員 今の文献の506ページのところで、真ん中のカラムに「Discussion and Conclusion」があります。そここのところの第3段落で「Result of urinalysis」で始まるところがあると思うのですが、それで、その2つ目の文章が「Positive sugar tests in urine from dogs」と書いてありまして、これはグルクロネートがたくさん出ているためなので明確に判断できないということは著者も書いているのです。だから、こここのところも一つの判断材料かと思えます。

○今井座長 大変重要なポイントを御解説いただきまして、ありがとうございます。確かにこの試験紙法による試験だと思われそうですが、この手の試験に関しましては代謝物が呈色に影響するということが十分考慮しなければいけないという御指摘だったと理解いたしま

す。今のコメントを受けますと、議論の分かれるところではあるかと思いますが、少なくとも肝臓では250で影響があるということは正しく判断されることだと思いますので、事務局案どおり、53ページの22行目から始まる取りまとめの文章に関しましては、肝臓の所見を記載して、尿糖については記載しないという形での文章にさせていただければと思います。よろしいでしょうか。どうもありがとうございました。

今の2つのイヌの試験に関して御議論をいただいた後ですが、さらに74ページにお進みいただければと思います。こちらに関してはその他の試験ということになりますが、まず3行目から始まります「(5) 酵素誘導及び遺伝子発現に関する知見」であります。酸化ストレス関係でNrf2を介した変化であるというような文章もみられるところですが、こちらのパラグラフに関しまして、もしも事務局案に対してコメントがありましたら、お願いできますでしょうか。よろしいでしょうか。

19行目から始まります「(6) 細胞毒性に関する知見」に関しては、次のページの表34も含めて全体的に御確認をいただきまして、コメントがあれば、お聞かせいただければと思います。お願いいたします。

菅井先生、お願いいたします。

○菅井専門委員 大したことではないのですが、74ページの5行目のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼの「O」はイタリックだと思います。

○今井座長 適切な記載整備が必要ですので、御指摘をありがとうございます。

○菅井専門委員 上の表中のニトロソアミンとかも「N」なども多分イタリックだと思います。

○今井座長 御指摘をありがとうございます。事務局で、御指摘の点の御修正をお願いいたします。

そのほかにお願ひできますでしょうか。よろしいでしょうか。

75ページの3行目の「(7) 内分泌様作用に関する知見」にお進みください。こちらは表35にも結果がまとめられていて、小林先生から御修文をいただいているところも含めて御確認をいただければと思います。さらに77ページにも表が続いています。77ページの表の一番下のところに小林先生のコメントで「【結果】の欄で、雌の記述しかないので、削除したらいかがでしょうか」という点です。これは事務局に質問ですが、一番下のSDラットに関することですか。

お願いいたします。

○桑形専門委員 76ページの表35ですが、小林先生が適切に直されているのですが、まず76ページの一番上のカラムで遺伝子の発現量を低下及び上昇としています。これはこのまま直すと「発現量をそれぞれ低下及び上昇した」なので「上昇させた」などというように事務局で直してください。

そのすぐ下、「エストロゲン様に、細胞増殖作用を示した」という、これも「エストロゲン様の」のほうが読みやすいかと思います。

次のページのラットSD系、未成熟雄及び去勢雄の試験です。結果のところ、エストロゲン作用というのは未成熟雌の結果ですが、アンドロゲン作用は毒性学的意義はなしとありますが、EFSAの論文などを読むと、それぞれ様々な結果が書いてあって、原著では、「no significant effect was observed」となっていますので、意義ではなくて、毒性学的影響はなしと記載してください。

その次の今、座長からお話の試験ですが、「ラット (SD系、雌雄)」の「雄」が消されているのですが、これも80番の参考文献を見ますと確かに雄が実施されていて、結果に雌の結果しか書いていないから削除したらいかがでしょうかという意味だと思うのですが、80番を読むと確かに雄でも各所見が出ていますので、そちらを記載すれば、削除する必要はないと思います。血漿中テストステロンが100 mg以上で少なくなっていたり、器官重量が落ちていたりという記載がありますので、そちらを書いて削除しないということを御提案します。

○今井座長 ありがとうございます。

76ページの6行目から始まる表35について、前半部分から全体的に文章を適切に今コメントをいただいて、修正いただきました。そして、77ページに進みまして、さらに最後の実験ですが、こちらは参照80に原典が確認できますが、こちらに関して、雄の所見も加えれば、雌雄という形で結果をまとめられるという御指摘でしたので、この点に関しましては、桑形先生には申しわけありませんが、後ほど事務局に修正案をお知らせいただくということで、ぜひよろしくお願いたします。

お願いたします。

○吉田委員 御提案なのですが、表35につきまして、これは様々な試験で*in vitro*の試験も*in vivo*の試験も実施されておりますが、この結果につきましては文章でも書かれていますので、むしろこれがあると、これは明らかなエストロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用があるように誤解を与えるといけないので、ここのエストロゲン作用など、全部このカラムを削除してしまっても、こちらのほうの結果でわかるのではないかと思うのです。毒性試験を全て見た中で、明らかなそういったエストロゲンあるいはアンドロゲンによるようなものは余り見えてこなかったと思いますので、表35自体はあったほうがよいのですが、結論はむしろ削除されるということを御提案したいです。

○今井座長 ありがとうございます。

今のコメントは結果のカラムが縦に2つに分かれていて、右側のところのエストロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用のところのみを削除するというコメントだと理解していますが、もし今のコメントでよろしければ、そのようにさせていただきたいと思います

お願いたします。

○山中専門委員 このところで、ここの削除はよいと思うのですが、実は表35の中の細胞のところには量が書いていないのです。*in vivo*のほうには投与量が当然書いてあるのですが、内分泌かく乱など、そういうことが心配されるので、こういうところが問題になっ

てくると思いますが、*in vivo*のほうで見ると大変多い量で出てくるので、現実には問題にはならない。実際にほかの慢性毒性などを実施してみても、そういう結果は出てこないということを見ると、細胞のところにも表の中に量の表記はできればしたほうがよいのではないかと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

こちらは一番右のカラムを見ていただくと、各国際機関での評価書のみではなくて、それぞれ原典も引用されているので、恐らく原典に戻れば、御指摘いただいたように濃度も記載できるということですので、そうしましたら、そちらに関しては事務局で御確認をいただいて、追記いただいたものを山中先生に御確認いただくというような形でお進めいただけますでしょうか。ありがとうございます。

内分泌は以上ということにしまして、引き続き、77ページの5行目「(8) 免疫反応への影響」がございました。さらに78ページにお進みいただきますと、「9. ヒトにおける知見」の中で2行目「(1) 過敏症に関する知見」の記載もございましたが、こちらに関する記載に関しては御確認をいただいて、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

78ページの23行目「(2) 胃癌に関する疫学的知見」についても非常に簡潔に事務局でまとめていただいているところですが、こちらについてもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

さらに79ページにお進みください。国際機関における評価ですが、79ページの1行目にはJECFA、21行目からはEU、さらに80ページの7行目にIARCにおける評価ということで取りまとめをいただいています。その中に例えば、JECFAの記載ですが、先ほど事務局から既に御説明いただいたところですが、8行目あたりには先ほど御確認いただきました豚の試験における食道の過形成は疑わしいというような内容も含まれています。一つ一つということではなくて、「Ⅲ. 国際機関における評価」を全体的に御確認いただいて、何か修正の必要があるようでしたら、コメントをいただけますでしょうか。よろしいでしょうか。

それぞれの国際機関において、ADIの設定に使われている試験が比較的統一されていないとか、様々な試験が引用されて、評価自体にも非常に長い期間をかけて、これまで議論されてきているということも背景にあらうかと思いますが、もし特に現時点で先生方からコメントがないようでしたら、さらに先に進みたいと思います。

○吉田専門委員 確認です。JECFAの評価の中で豚の試験で食道への影響は明らかでなかったということで、これの背景としては、ヒトには前胃がないのだが、食道に扁平上皮があるので、その影響をみるための再評価を行ったが、食道は大丈夫だったと、そういう理解でよろしいですか。

○今井座長 そちらに関しては、私自身は、事務局で先ほど豚の試験の記載がございましたが、そちらで脚注に示されていたように、もともとプロトコルに食道を観察するという計画がなく、病理組織学的な解析のために適切な採材がされていなくて、評価自体も怪し

いという評価がされているので、その点の指摘かと考えていたのですが、事務局からコメントはありますか。

○水野評価専門官　こちらは参照23の9/13ページになります。こちらは下のほうに「COMMENTS」という欄がございまして、一番下から2行目の「After reevaluating the data in pigs」という文章から始まる文章になります。豚の食道でみられたエビデンスというのは「questionable」だというようなことになっております。なぜ「questionable」なのかというところが書いていなくて、原報を確認しますと、もともと食道の検査というのは試験プロトコルに入っていなかったということで、適切に保管などをしていなかったというようなことが書いてございましたので、そういった理由から現在の評価書では、参考資料にしたとさせていただいております。

○今井座長　ありがとうございます。

判断が分かれているのが、事務局から御説明をいただきましたように、食道の過形成という所見そのものが疑わしいという判断によるのか。あるいは吉田先生から御指摘いただきましたのは、ラット、マウスなどでみられている前胃の変化自体がヒトには存在しない臓器であるので、その判断は必要ないと判断したかということに二分されると考えているわけですが、このJECFAの文章としましては、どちらかという事務局から御説明いただきましたように、所見そのものに対する疑義が中心になっていると思われまので、79ページの8行目からの文章で「豚の試験を再評価したところ」というのは原文どおりでよろしいかと思えます。引き続きまして、「食道にみられた過形成」と書くか、あるいは「食道にみられた病理組織学的所見の信頼性が疑わしいと考えられた」というような文章に変えたほうが、吉田先生からの御指摘のような疑問は出てきづらいと思えますので、吉田先生、そのような修文の方向でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員　はい。あとJECFAのヒトへの関心があったことが12行目からの記載にもありまして、それ以上の推察はできないので、これに基づいて判断していくというようなことだと思います。

○今井座長　ありがとうございます。そのようなことで、前胃ではない食道にも影響があるかないかということは、一つ重要なポイントでもあるのですが、今日の議論を通しまして再度確認になりますが、豚の食道の所見に関しましては試験法そのものに信頼性が乏しいので、JECFAにおいてもその所見の採否に関しましては疑問があるというような文章で記載されているので、本調査会もこれから取りまとめ、食品健康影響評価に進むわけですが、特にその点についてはたしか触れられていなかったと思えますが、前に戻りまして、試験の評価そのものの中で食道の所見はないということで評価を進めていくということで御確認をいただければと思います。

そのほか「Ⅲ. 国際機関における評価」に関しまして、コメントがございましたら、お願いしたいと思います。ありがとうございます。

事務局から、食品健康影響評価の説明にお進みください。お願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、81ページの「IV. 食品健康影響評価」について御説明します。82ページにボックスで2つ記載させていただいておりますが、ADIの設定根拠とすべき試験について御検討いただきたい旨が1つ目のボックスになっております。2つ目のボックスにつきましては、そのもとになっているイヌの15か月間慢性毒性試験の品種が通常の試験に用いる品種ではないことと、発がん性に関します記載をよりわかりやすくするというのを考慮しまして、こちらの赤字の部分が修文になりますが、修文させていただいております。では、御説明いたします。

81ページの2行目からになります。体内動態試験におきましては、経口投与後、動物体内に速やかに吸収されまして、代謝におきましては、酸化されて生じるTBHQやTBQ、そのほか、抱合体がみられたとなっております。排泄におきましては、主に尿に排泄されるほか、糞便にも排泄されております。

残留試験におきましては、豚及び鶏の試験におきましては、投与直後には残留がみられておりますが、休薬期間が経過するとともに残留はみられなくなっております。鶏卵におきましては、卵黄に残留する傾向が認められておりまして、150 ppm投与群の最終投与7日後で0.05 µg/gがみられております。こちらはppmと記載しておりますが、µg/gに修正させていただきます。魚の試験におきましては、筋肉には検出されておられません。

遺伝毒性につきましては、BHAとその代謝物であるTBHQ等につきまして、染色体異常誘発性は有すると考えられました。しかしながら、この染色体異常誘発性につきましては、代謝物として生成されたキノン化合物によって活性酸素種が生じたことによる二次的な影響と考えられたことから、BHA及びTBHQの代謝物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたとしております。

発がん性につきましては、BHAを投与したマウス、ラット、ハムスターの前胃におきまして発がんがみられておりますが、前胃以外の器官に投与に関連した発がんはみられなかったとなっております。代謝物であるTBHQ等の試験、マウスとラットですが、こちらは前胃に発がんはみられなかったとなっております。また、前胃を持たない動物（イヌ、豚及びサル）に発がんはみられなかったことから、前胃に認められた発がん性は前胃特異的なものであり、ヒトとの関連性がないと判断したとしております。

以上のことから、BHAのADIを設定することは可能であると判断したとしております。

亜急性毒性及び慢性毒性試験で認められた影響につきましては、前胃の増殖性変化のほかには、ラットで慢性間質性腎炎、イヌにおきましては体重増加抑制、肝細胞変性となっております。

生殖発生毒性試験におきましては、兎動物に対します毒性がみられておりますが、催奇形性はみられておりません。

各種毒性試験から前胃の増殖性変化以外の毒性所見をエンドポイントとして得られた最も低いNOAELにつきましては、イヌの15か月間慢性毒性試験で得られております50 mg/kg体重/日となっております。このNOAELにつきましては、通常、試験に用いる品種

とは異なる品種のイヌを用いた試験で得られております。しかしながら、ラットの104週間慢性毒性及び発がん性試験におきまして、LOAELとして98 mgが得られていますので、こちらのイヌの試験で得られたNOAEL50 mg/kg体重/日をADIの設定に用いることが適当と判断したとしております。

こちらのNOAELに安全係数100を適用しまして、ADIとして0.5 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断したとしております。

以上になります。よろしくお願いいたします。

○今井座長 ただいま食品健康影響評価について、事務局から御説明をいただきました。前段から体内動態試験、残留試験に続きまして、10行目からは遺伝毒性について言及されています。これらに関しまして、特に赤字での修正もないのですが、もしコメントがなければ、引き続き、16行目から「発がん性について」という文章から始まりますが、事務局の取りまとめとしましては、前胃以外の器官にBHAに関連した発がんは認められなかったというポイント。また、21行目からは前胃を持たない動物（イヌ、豚及びサル）に発がん性がみられなかったというところから、前胃に特異的なものであるという、ヒトとの関連性がないと判断したという取りまとめがなされています。こちらに関しまして、このパラグラフのコメントはよろしいでしょうか。

私から御議論といえますか、もしもコメントをいただければと思いますのは、例えば、EUにおける評価に関しましては、79ページの32行目あたりを見ますと「前胃を有する動物のみに胃の過形成、乳頭腫及び癌がみられた」というところですので、今回の当専門調査会における食品健康影響評価の事務局案とほぼ同等の記載なのですが、80ページの12行目をごらんいただければと思います。「前胃における長い貯留時間に生じたフリーラジカルの生成が関与しており」というような、少しメカニズムに関することにも触れられています。

したがって、81ページにお戻りいただいて、遺伝毒性の部分では12行目に活性酸素種というキーワードを使って説明されているので、特に16行目からの発がん性に関しては事務局案でよろしいか、あるいは若干でも何かしらメカニズムに関することを追記したほうがよいとお考えか、このあたりに関してはいかがでしょうか。もしも事務局案でよろしいということであれば、そのまま進んでいきたいと思いますが、お願いいたします。

○吉田委員 1点なのですが、22行目のところで「前胃に」というよりも、むしろ「げっ歯類に」ということですね。「げっ歯類に」と変更されるのはいかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。大変適切なコメントをいただいたと思っています。「前胃に」ということではなくて「げっ歯類に特異的なものであり」という形での修文をいただくということで、より適切に修文をされたことによって、よりクリアになったかと思いますが、それ以外のところで特に修文が必要ないということであれば、先に進めたいと思います。

以上が取りまとめられて、24行目「以上のことから、BHAのADIを設定することは可能

であると判断した」ということであります。

25行目から、そのADIの設定の根拠が示されてきていますが、幾つかの試験がこのADIの設定の中に盛り込まれていますので、御確認をいただければと思います。御確認というか場所の再度確認したいと思いますが、イヌのコッカースパニエルの15か月試験というのは53ページのところに記載がございまして、そのNOAELが50 mg/kg体重/日という結論になっています。また、81ページの25行目にありますラットで慢性間質性腎炎がみられたという試験については、45ページの「(4) 104週間慢性毒性及び発がん性試験 (ラット)」がございまして、46ページに表23として、前胃の病変に加えて、右側のカラムに間質性腎炎が発生頻度としてまとめられて、この用量などに関しましては第2回目の専門調査会で御確認いただいて、無毒性量などが確認されたというような経緯がございました。

お願いいたします。

○吉田委員 私も恐らく、このBHAは前胃に出る腫瘍などが有名過ぎて、幾つか発がん性試験が行われているのに、そのほかの非腫瘍性病変についての記載があるのはこの試験のみなのです。ある意味ではげっ歯類で、発がん性の頻度はあっても出ない。あと、この論文を拝見いたしますと、いわゆるラットの2年間でよく出るような慢性進行性腎症に関する記載が一切ないので、そこのあたりはわからないのですが、少なくとも雌では最高用量では増えていますし、雄でもかなり対照群から発生するという病変ですが、有意差を持って増えているので、腎臓に何らかのオーバーロードかはわからないのですが、あると考えざるを得ない。

体重増加抑制も最高用量にあるので、ひょっとしたら、もう少し体重が増えていたら、もう少し頻度が高かったかもなということはスペキュレーションとしてはできるのですが、これをエンドポイントとすることのみ、先生方に1点御確認をいただければ、ありがたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの確認事項ですが、45ページの16行目から始まります104週間のラットの試験でありまして、その結論のところは46ページの2行目に取りまとめがされています。0.5%以上投与群に慢性間質性腎炎及び前胃の過形成がみられたことから、本試験におけるLOAELを体重当たりの用量として98 mg/kg体重/日相当と判断したというところであります。この点について、吉田委員から再度確認すべきというようなコメントをいただいたところですが、この点については前回も議論しているところですので、今回改めての追加のコメントがなければ、確かにこの試験においては腎臓の影響があったと判断すべきだということで進めたいと思います。

余談になりますが、このBHAに関しましては、イヌの試験で肝臓における変化なども病理組織学的変化も含めてみられておりますし、腎臓においても今回慢性間質性腎炎が頻度として増えたということに関しては、体内動態のところでは肝臓あるいは腎臓への分布も十分確認されているところですし、原体としての分布もあるということを確認されている

ので、一連の酸化的ストレスに関連する影響として、あってもしかるべきであると考えられるというように考えております。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

81ページにお戻りいただければと思います。1つ議論としては82ページの【事務局より】という5行目の括弧、ADIの算出にイヌの15か月間慢性毒性試験で得られたNOAELを用いましたが、本試験が古く、用量設定も50 mgを超える用量は最高用量の250であるということ。ラットの生殖毒性試験で得られたNOAEL 100 mgは、イヌの試験の50 mgと250 mgの間の用量になる。また、EFSAは、このラットの生殖毒性試験からADIを設定しているということを記載していただいている、ADIの設定根拠とすべき試験について御検討いただきたいということでもあります。

それを受けまして、イヌの15か月慢性毒性試験について、先ほどページを御確認いただいたところですが、53ページにお戻りいただきますと、犬種がコッカースパニエルであるという点が1つです。それと、53ページの4行目にお進みいただくと、用量設定が5、50、250と、50と250の間に少し間が空いているというようなところから、50というのは少し低過ぎる可能性が懸念されるわけです。

その点につきまして、次々に知見を指定して恐縮ですが、39ページをお開きいただきますと、イヌの6か月試験、こちらはビーグルを使った試験結果についてまとめられていて、こちらに関しては用量設定としては0.5%が111、1%が219、231 mg/kg体重/日という計算がされている試験です。こちらに関しまして、1%で体重増加抑制が認められたという結論に関しては、これが1回目の本専門調査会で既に御確認いただいているところなので、無毒性量が0.5%の111と判断されています。したがって、この試験を見ましても、御確認いただくもとなっているコッカースパニエルの試験に関して、50の上が250なのですが、その用量幅としては50まで下がるのはどうかという、おおよそですが、50ないし100 mg/kg体重/日のところに無毒性量があるということは推測されると考えています。

また、ラットの試験につきましては、先ほど吉田委員からも御指摘いただきましたように、慢性間質性腎炎というエンドポイントをもとにして、LOAELが98ということですので、ADIの設定根拠になる用量としては、おおよそ50 mgで妥当ではないかというようなことも考えられるわけです。このあたりは全体的なことに関しまして、先生方からコメントあるいは御判断、異なった案などをいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 確認をさせていただきたいのですが、79ページのJECFAのADIの判断基準ですが、ラットで0.1%（50 mg）ということイヌと同じなのですが、これに相当する試験はどれでしょうか。

○水野評価専門官 JECFAの評価書の参照23にははっきりと書いていないものですが、事務局で推測する限りですと、恐らく0.1%で過形成がみられなかった試験というのはラットの13週間の試験ではないかと考えております。その試験はといいますと、今回、亜急性毒性試験からその他の毒性試験に移させていただきました、69ページの④の試験ではないかと推測しております。こちらですと、投与量が0.1、0.25といったことになっております。

ただ、さらにこの試験につきましては本専門調査会の判断も記載しておりますが、0.5%以上投与群で過形成がみられたということで、0.25%までは過形成はみられなかったということになります。ほかの試験におきまして、0.125%で過形成がみられたということで、さらにこちらの試験の0.1%はみられていないので、この0.1を使ったというようなことではないかと推測しております。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田先生、今の回答でいかがですか。

○吉田専門委員 なかなか推察も入って難しいところなので、JECFAのADIの根拠に従うのは難しいかもしれません。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田委員 一般的にADIの設定根拠というのはロングターム、長期に暴露されることが基本なので、EFSAはEFSA、JECFAはJECFA、今回は評価書評価というところではありますが、胃のことは片づきましたので、今まさしく今井座長がおっしゃったように、このあたりにNOAELがありそうだということを先生方で御判断いただきながら、ここでの御判断をいただければよろしいのではないかとこのように思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

吉田専門委員からの御質問で、最終的に判断は難しいところなのですが、推測ではありますが、恐らく前胃の所見をベースにしたNOAELの設定であろうというところの一つの考えられるポイントであるということと、吉田委員から全体的なところでの取りまとめということで、できるだけこの場で幅広く御確認をいただくという意味で、事務局からの四角の文章の中にも記載があります。

ラットの生殖発生毒性試験というのが57ページの3行目から始まる記載として取りまとめられていて、こちらは32行目あたりにありますが、児動物において死亡率の増加及び驚愕反射の低下がみられたということ根拠にして、BHAとして100 mg/kg体重/日相当がNOAELとされているので、恐らく様々なパラメータを総合的に判断して、先ほども少し触れましたが、50ないし100あたりのところにNOAELがあるのであるところではあります。

再度確認になりますが、81ページの29行目から始まります事務局案としては、イヌの15か月試験において50 mg/kg体重/日が一つのNOAELとして設定されているので、こちらをADIの設定に用いることが適当と判断したという文章になっているわけですが、もしこの取りまとめ案で特に御異議がなければ、このまま進めたいと思います。

大枠として、その流れでもしよければ、一つ文章の問題なのですが、81ページの31～32行目の文章で、このNOAELは通常、試験に用いる品種とは異なる品種のイヌを用いた試験で得られている。しかしながら、ラット104週間の慢性、発がん性試験では98 mgのLOAELが得られていることから、ということになっていて、イヌに関しての記載が犬種のみになっているのですが、ここに試験に用いる品種とは異なる品種のイヌを用いていて、

さらに設定用量幅も比較的広い試験で得られているという用量に関する記載も加えて、そして、ラットの98 mgというLOAELがあるというような記載にしたほうが若干わかりやすい可能性もあります。言葉で申し上げて恐縮ですが、山中先生、追記してみました、いかがでしょうか。

○山中専門委員 今のが入っていたほうがよいと思います。事務局からこのように私たちは聞いたので、ここの幅があって、どうしようということですが、書いていないと評価書としてはわかりにくいので、座長の言うとおりに直していただきたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

何度もくどいのですが、比較的幅が広いというのはイヌの6か月試験で公比が2の試験も設定されていて、そちらでもNOAELが得られているということを反映させていくという背景もございます。そうしましたら、今の用量幅が比較的広い試験であるということも追記する形で、ADIの設定の根拠になるNOAELは50 mg/kg体重/日のイヌの15か月の試験とするということ。そして、35行目から記載がございしますが、このNOAELに安全係数100を適用し、ADIとしては0.5 mg/kg体重/日と設定することが適当であると判断したということですが、この結論に関してはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○今井座長 ありがとうございます。

再度確認になりますが、幾つかさらなる修文をお願いしているところもございしますが、ブチルヒドロキシアニソールの食品健康影響評価については、ADIを0.5 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられるということで、資料3をもとにして評価書案を取りまとめたいと思います。事務局は追加の作業について、よろしく願いいたします。

○大倉課長補佐 かしこまりました。事務局で今日御修文いただいたものを反映させていただきまして、専門委員の先生に御確認をお願いしたいと思います。その後に委員会に報告をさせていただいて、パブリックコメントの手続に入らせていただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

○今井座長 引き続き、議事「(2) その他」に入らせていただきます。事務局から何かございますか。

○大倉課長補佐 本日もどうもありがとうございました。その他は特にございません。次回の調査会は5月17日水曜日の午後を予定しております。議題等につきましては、改めて御連絡を差し上げますので、引き続きどうぞよろしく願いいたします。

○今井座長 これで本日の議事は全て終了いたしました。以上をもって閉会いたします。どうもありがとうございました。

(了)