

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第149回議事録

1. 日時 令和元年11月6日（水）14:30～17:01

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 専門委員の紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) 飼料添加物（ジブチルヒドロキシトルエン）の食品健康影響評価について

(5) その他

4. 出席者

(専門委員)

新井専門委員、荒川専門委員、井手専門委員、今井専門委員、今田専門委員、
植田専門委員、栗形専門委員、小林専門委員、佐々木専門委員、下位専門委員、
森田専門委員、山口専門委員、山中専門委員

(専門参考人)

唐木専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山本委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小平事務局次長、箆島評価第二課長、青山課長補佐、永田評価専門官、
中村係長、田村技術参与、橋爪技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）

資料1-3 「食品安全委員会における調査審議方法について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について

資料2 肥料・飼料等専門調査会の審議事項について

- 資料3 動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針（平成30年4月10日食品安全委員会決定）
- 資料4 飼料添加物に関する食品健康影響評価指針（平成30年9月25日食品安全委員会決定）
- 資料5 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順（平成21年6月29日付け府食第542号）
- 資料6 食品安全基本法第11条第1項第1号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要ないときについて（照会及び回答）
- 資料7 意見聴取要請（令和元年11月6日現在）
- 資料8 （案）飼料添加物評価書 ジブチルヒドロキシトルエン
- 参考資料 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（アモキシシリン）

6. 議事内容

○箴島評価第二課長 ただいまから第149回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

去る10月1日付をもちまして、各専門調査会の専門委員の先生方の先生方の改選が行われました。本日が本専門調査会の専門委員改選後の最初の会合となります。

私は事務局の評価二課長の箴島と申します。本日、座長が選出されるまでの間、私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

失礼して、着席して議事を進めさせていただきます。

お手元の資料の一番上の議事次第の2.を御覧ください。本日は、13名の専門委員が御出席です。御欠席の専門委員は川本専門委員、中山専門委員、宮島専門委員、山田専門委員の4名でございます。

それでは、専門委員改選に当たりまして、食品安全委員会佐藤委員長より御挨拶申し上げます。よろしくお願いいたします。

○佐藤委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の佐藤でございます。

このたびは専門委員の就任を御快諾いただき、どうもありがとうございます。食品安全委員会の委員長として御礼申し上げたいと思います。

ここから座って失礼します。

既に安倍内閣総理大臣から令和元年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては委員長が指名することになっており、先生方を肥料・飼料等専門調査会に所属する専門委員として指名させていただきました。

さて、食品安全委員会はリスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。

専門委員の先生方におかれましては、このような大原則を御理解の上、それぞれの専門分野の科学的知見に基づき、会議の席で御意見を交わしていただけますよう、お願いいたします。

通常、私どもが考える科学は精密なデータをもとに正確な解答、真理を求めていくものです。一方、御承知のように、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断していく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価において、あるときは限られたデータしかない場合でも、完璧さにこだわらずに解答を出すことが求められることもあることを御理解いただきたいと思います。

専門調査会の審議については、原則、公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を活かした御発言によって、また、総合的な判断に至るまでの議論を聞くことにより、傍聴者の方々にはリスク評価のプロセスや意義を御理解いただけ、情報の共有に資するものと考えております。

肥料・飼料等専門調査会は、獣医学、薬学、医学、水産学等の分野、計17名の専門委員の方々をお願いし、肥料・飼料等、また、動物用医薬品のうち、抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質に関するリスク評価を行っていただく専門調査会となります。皆様方には、これまでの知識、御経験を活かしていただきまして御審議をお願いいたします。

食品のリスク評価は、国の内外を問わず強い関心が寄せられております。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を科学的にかつ迅速に遂行すべく御尽力いただきますよう、重ねてお願い申し上げます。どうぞよろしくお願いいたします。

○箴島評価第二課長 ありがとうございます。

佐藤委員長は所用により、議事の1番目の専門委員の紹介の後、退室されます。

次に、議事と配付資料の確認をいたします。

○青山課長補佐 議事は、お手元に配付した議事次第のとおりでございます。

資料は、本日の議事次第、委員名簿と座席表の1枚紙。

それから、議事次第の裏面に記載されているとおり、資料が11点ございます。

資料1-1、1-2、3、4、5についてはタブレットにて、お一人に1台ずつお配りしております。また、お配りしている青い冊子、食品安全委員会マニュアルにも掲載されています。御審議の参照資料についてもタブレットにてお配りしております。

不足の資料等ございましたら、事務局にお知らせください。

○箴島評価第二課長 よろしいでしょうか。

それでは、議事に入ります。

まず議事の「(1) 専門委員の紹介」についてです。

専門委員名簿にありますように、肥料・飼料等専門調査会は17名の専門委員から構成さ

れております。佐々木専門委員以外の13名の専門委員が再任となっております。また、新たに3名の先生に専門委員に御就任いただいております。

私から五十音順に御紹介させていただきますので、恐れ入りますが、新任の専門委員の方は簡単に自己紹介をお願いいたします。

では、五十音順に、新井専門委員でございます。

荒川専門委員でございます。

井手専門委員でございます。井手専門委員は新任の専門委員ですので、簡単に自己紹介をお願いいたします。

○井手専門委員 国立衛研病理部の井手と申します。

獣医学の博士課程を修了後、製薬会社において医薬品の毒性評価と本社業務に従事した後、現在の国衛研に移ってまいりました。よろしくをお願いいたします。

○箆島評価第二課長 ありがとうございます。

続きまして、今井専門委員でございます。

今田専門委員でございます。

植田専門委員でございます。

栗形専門委員でございます。

小林専門委員でございます。

佐々木専門委員でございます。

下位専門委員でございます。

森田専門委員でございます。森田専門委員も新任の専門委員ですので、簡単に自己紹介をお願いいたします。

○森田専門委員 森田です。よろしくをお願いいたします。

3月まで国衛研で働いていたのですが、4月から独立行政法人の製品評価技術基盤機構(NITE)で、お世話になっております。よろしくをお願いいたします。

○箆島評価第二課長 ありがとうございます。

山口専門委員でございます。山口専門委員も新任の専門委員ですので、簡単に自己紹介をお願いいたします。

○山口専門委員 山口裕子と申します。

鳥取大学の農学部獣医学科出身で、現在はCRO、非臨床安全性試験受託機関の病理部で働いております。よろしくをお願いいたします。

○箆島評価第二課長 ありがとうございます。

山中専門委員でございます。

御欠席の専門委員につきましては、冒頭申し上げたとおりでございます。

また、専門参考人として唐木専門参考人にも御出席いただいております。

本日は、食品安全委員会から、冒頭御挨拶いただきました佐藤委員長、また、本専門調査会の担当委員である山本委員、吉田緑委員に御出席いただいております。

最後に、事務局を紹介いたします。

事務局次長、小平でございますが、ただ今、所用により外出しております。

青山課長補佐でございます。

永田評価専門官でございます。

中村係長でございます。

田村技術参与でございます。

この席には座っておりませんが、橋爪技術参与でございます。

山口技術参与でございます。

最後に、私、評価二課長の箴島でございます。よろしくお願いいたします。

次の議題でございます「(2) 専門調査会の運営等について」です。

これからは、タブレット、資料1-1と1-2、それから、冊子の食品安全委員会マニュアル、この青い冊子でございます。この46ページと51ページで御説明いたします。

時間が限られていることから、要点のみ簡潔に御説明いたします。

まず、資料1-1、冊子の46ページをお願いいたします。よろしいでしょうか。

第2条に専門調査会の設置等について定められています。本日の議事に関係するところで御説明しますと、第2条の第3項、数字の3でございますが、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するというものでございます。

また、第5項、数字の5でございますが、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するとあります。

また、その下の第3条に議事録の作成について定めております。

次のページにかけてとなりますが、第4条が専門調査会の会議。座長は、専門調査会の会議を招集し、その議長となること。3項、数字の3でございますが、座長は、必要により、当該専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることができるかとあります。

第5条は専門委員の任期を定めており、2年でございます。

冊子ですと49ページですが、ここに各専門調査会の所掌事務を示してありまして、49ページの最後に記載がございますのが肥料・飼料等専門調査会の所掌事務になっております。調査審議いただく内容でございます。

続きまして、資料1-2、冊子の51ページをお願いいたします。食品安全委員会における調査審議方法等についてです。

「1 基本的な考え方」でございますが、冒頭、佐藤委員長からお話がありましたように、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品健康影響評価が行われなければならないことを記載してあります。その際、当該調査審議に用いられる資料の作成に当該学識経験者が密接に関与している場合等は、当該調査審議に参加することが適当ではない場合も想定されますので、これに該当する専門委員の方に調査審議への参加を控えていただく場合があるということが記載されております。

その下の「2 委員会等における調査審議等への参加について」を御覧ください。

(1)に、委員会等は、その所属する委員又は専門委員が次に掲げる場合に該当するときは、当該委員等を調査審議等に参加させないものとするがございます。

具体的には次のページにかけまして6点ございますが、特に大事なのが①、④、⑤でございますので、若干かいつまんで御説明させていただきますと、①でございますが、調査審議等の対象となる企業申請品目の申請企業等から過去3年間の各年において新たに取得した金品等の企業ごとの金額が、次のページにございます別表に記載するいずれかの額に該当する場合。

それから、④でございます。戻っていただく感じですが、特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合。

⑤が次のページですが、リスク管理機関の審議会の長である場合、これらが該当しますので御留意をお願いいたします。

このため、52ページ目の(2)でございますが、委員等として任命された日から起算して、過去3年間に於いて(1)に該当すると思われる事実の有無を記載した確認書を提出いただいております。これは変更があった場合も同様です。

このページの3分の1辺り、(4)でございます。提出があった日以降に開催する委員会等の都度、事実の確認を行わせていただいております。

主な点は以上でございますが、何か御質問はございますか。よろしゅうございますか。

それでは、今、御説明しました内容について御留意の上、専門委員として御活躍をお願いできればと存じます。

続きまして、議事の「(3) 座長の選出」に進みます。

資料1-1、冊子46ページの食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第3項、これは先ほど御説明した内容でございますが、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する場合がございます。

皆様、いかがでございましょうか。御推薦いただけますでしょうか。

下位専門委員、お願いします。

○下位専門委員 引き続きではありますが、今井専門委員が適任かと存じますので、御推薦申し上げたいと思います。

○箆島評価第二課長 そのほか御推薦はございますか。

佐々木専門委員、お願いいたします。

○佐々木専門委員 私も今井専門委員が適任かと存じますので、推薦を申し上げたいと思います。

○箆島評価第二課長 ありがとうございます。

ただいま下位専門委員、佐々木専門委員から、今井専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでしょうか。御賛同される方は拍手をいただければと思います。

(拍手)

○箴島評価第二課長 ありがとうございます。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に今井専門委員が互選されました。

今井専門委員、座長席にお移りください。

(今井専門委員、座長席へ移動)

○箴島評価第二課長 それでは、座長から一言、御挨拶をお願いいたします。

○今井座長 改めまして今井でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

僭越ではございますが、御推薦いただきましたので、今期2年間かと思われませんが、精いっぱい努めてまいります。専門委員の先生方、親委員の先生方、いただきました御意見、コメントなどをうまく取りまとめて、良い形で健康影響評価を取りまとめさせていただきたいと思っております。どうぞ御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

○箴島評価第二課長 ありがとうございます。

次に、同じく資料1-1、冊子46ページの食品安全委員会運営規程第2条第5項に、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するとありますので、座長代理の指名をお願いいたします。

また、これ以降の議事の進行は今井座長をお願いいたします。

○今井座長 それでは、議事を引き継がせていただきます。

ただいま事務局から説明がありました座長代理の指名についてですが、私から座長代理として山中専門委員にお務めいただきたく、御指名させていただきます。いかがでしょうか。

(拍手)

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、山中座長代理から一言、御挨拶をお願いいたします。

○山中専門委員 山中でございます。

座長の今井先生を補佐して務めたいと思っております。よろしくお願い申し上げます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、引き続き事務局から資料の説明をお願いいたします。

○青山課長補佐 それでは、今回は改選後、初回の議事となりますので、資料2から御説明をさせていただきたいと思っております。「肥料・飼料等専門調査会の審議事項について」と書いてある資料をお手元に御用意ください。

当専門調査会では、肥料、飼料等、平成21年10月からは、これらに加えまして動物用医薬品のうち、抗菌性物質、飼料添加物と共通の物質及び対象外物質について、食品健康影響評価に関する事項について調査審議を行っています。

対象外物質については脚注を御覧ください。

食品安全基本法第24条第1項及び第2項において、リスク管理機関が食品安全委員会に意見を聴かなければならない事項が定められております。

1と書いてあるところにありますとおり、厚生労働大臣から食品衛生法に基づく食品中

の残留基準の設定に関する評価要請がございます。

また、農林水産省が動物用医薬品の製造販売承認を行ったり飼料添加物の指定を行う際に、これに伴って厚生労働省において食品中の残留基準を設定したり見直したりする際、また、厚生労働省において、食品衛生法に基づくポジティブリスト制度の導入に伴って暫定的に設定した残留基準の見直しを行う際に、厚生労働省から評価要請があるものです。

続きまして、2ですが、こちらは肥料取締法に基づく普通肥料の公定規格の設定、変更等に伴う農林水産省からの評価要請がございます。

3については、飼料安全法に基づく飼料添加物の指定や規格基準の設定等に伴う農林水産省からの評価要請。

4については、医薬品医療機器等法に基づき、農林水産省が動物用医薬品の承認、再審査等を行う際に、裏面に参りますが、こちらは成分ではなく添加剤等を含めた製剤としての評価要請がございます。こちらには動物用医薬品のうち、抗菌性物質を有効成分とする製剤についての調査審議事例を記載しております。

最後のパラグラフですが、抗菌性物質については、薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価については、薬剤耐性菌ワーキンググループで行うこととなっております。

次に、資料3ですが、青い冊子の102ページを御覧ください。「動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針」となっております。

「第1 目的」に記載がありますとおり、食品健康影響評価に用いるデータの明確化、評価案件、評価分野間における評価方法の整合、また、国際的な評価方法との整合を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とするとしておりまして、内容としては評価の基本的な考え方、評価に用いる資料の考え方などを整理したものとなっております。

これまでも御覧いただいておりますし、後ほどまた詳細について御確認いただければと思いますので、詳細は省かせていただきたいと思います。

また、資料4については、この後ろの219ページにございますが、「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針」で、基本的な構成については動物用医薬品と同様で、目的や評価に用いる資料等の記載がございます。

部分的に飼料添加物と動物用医薬品とは異なる記載等もございますので、詳細については、また後ほど御確認いただければと思います。

次が資料5です。ページ数で言うと青い冊子の61ページを御覧ください。

こちらは「『暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順』について」です。

農薬等というのは農薬、飼料添加物及び動物用医薬品を指しております。平成18年のポジティブリスト制度の導入に伴い、厚生労働省が食品安全委員会におけるリスク評価を経ずに国際基準等を参考にして暫定基準を定めております。この、いわゆる暫定基準が定められた農薬等につきましては、暫定基準の見直しを行う対象の数が非常に多かったことか

ら、効率的に円滑に審議が行えるようにするために定められた決定でございます。そのため、ポジ剤については、先ほど御説明した動物用医薬品の指針や飼料添加物の指針ではなく、こちらの実施手順に基づくことになっております。

ポジ剤につきましては、この実施手順の中に評価に用いる資料などの記載がございまして、国際機関のリスク評価などを利用する評価書評価を行うこと等を記載しているものでございます。こちらについても詳細は後ほど御確認いただければと思います。

次に、資料6を御覧ください。先ほど資料2で御説明したとおり、食品安全基本法では、リスク管理機関が食品安全委員会に評価を要請しなければならない場合が定められております。資料6では、その中で食品安全委員会に意見を聴く必要がないと整理された事例等を一部お配りしております。

例えば6ページ、2の1) 既承認動物用医薬品と有効成分、効能及び用量とも変更のない動物用医薬品等の承認を行う場合などにつきましては、食品安全委員会に意見を聴く必要がないということに当たります。

また、7ページ以降については、ヒトの健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであると判断された事例の一部を整理しております。例えば農林水産省から肥料取締法に基づく肥料の公定規格の改正や飼料安全法に基づく飼料及び飼料添加物の成分規格を変更する際の評価要請ですとか、厚生労働省から残留基準の見直しで既に評価結果があり新たな科学的知見がないものについては、親委員会から肥料・飼料等専門調査会に調査審議がおろされることなく、親委員会で程度が明らかであるものと判断し、答申がされております。

最後に資料7を御覧ください。専門調査会の開催ごとに資料としてお配りしている表ですが、意見聴取要請の現在の状況でございます。評価要請を受けてまだ答申をしていないものを記載してございます。

1ページ目は農林水産省からの動物用医薬品の承認、再審査や飼料添加物の指定に係る案件。また、それに伴う残留基準設定に関して厚生労働省から評価要請を受けたもののリストとなっております。

2ページ目、3ページ目は、先ほど御説明したポジティブリスト制度の導入に伴う暫定基準の見直しに係る厚生労働省からの評価要請となっております。

3ページ目の下の表ですが、対象外物質のリストとなっております。

少し駆け足で御説明をしましたが、以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料2から資料7について御説明がありましたが、何かコメントあるいは御質問などございましたら、よろしく願いいたします。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、次の議事に入らせていただきます前に、事務局から「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、御報告を行ってください。

○青山課長補佐 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。

○今井座長 専門委員の先生方におかれましては、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、引き続き議事「(4)飼料添加物(ジブチルヒドロキシトルエン)の食品健康影響評価について」です。

このジブチルヒドロキシトルエン(BHT)については、今回、2回目の審議になり、本日は前回の調査会で確認させていただいた論点及び以降にいただきましたコメントに基づいて評価書の内容を固めていきたいと思えます。

また、今回は評価書案を細かく分けて審議を行いたいと思えます。専門委員の皆様及び事務局は効率の良い御審議について御協力をお願いいたします。

それでは、事務局は資料の説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、資料8の7ページ、評価対象物質の概要を御覧ください。よろしいでしょうか。

こちらの28行目以下の使用目的及び状況について修文をしております。主な修正内容は、BHTはゴムや燃料の抗酸化剤などの用途が多く、それらの状況がわかりやすいように記載の整備をしております。

以上でございます。

○今井座長 対象飼料添加物の概要については、事実関係の整理のみということで特にコメントもございませんでしたので、次に進みたいと思えます。よろしいでしょうか。

では、次に体内動態と残留試験について、事務局は説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、9ページを御覧ください。まず体内動態試験でございますが、修正は簡単な記載整備が主になっております。

15ページを御覧いただけますでしょうか。前回、荒川専門委員からヒトの単回経口投与試験について年齢等の情報があるかというお話がございましたが、原著に記載がないことを確認しております。

続いて18ページの代謝図の概要について、ヒトの代謝に関する補足情報を前回から追加しました。当初の事務局の追加案ですが、佐々木専門委員から修正コメントがありまして、事務局で図を修正しまして、佐々木先生及び宮島先生から、この修正で問題ないとコメントをいただいております。

次に、19ページからを御覧ください。残留試験でございます。こちら事務局から文言整備が主となっております。前回から先生方からコメント等も追加でいただいております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局からの体内動態試験及び残留試験の説明を踏まえましてコメントをお願いしたいと思いますが、特に18ページを御覧ください。代謝図について幾つかコメントを受けて追記等がされているところですが、佐々木先生からこの修正内容についていかがでしょうか。

○佐々木専門委員 これは体内でかなり代謝物がたくさんあるということで、様々な資料を当たっていただいたようで、全部書くと大変なのですが、こういう形にされていて、原典を見ましたが、よろしいのかなと思うのですが、一つ、コメントしましたように、ヒトの尿中に出てくる代謝物が、カルボンがついたものの遊離酸のものとグルクロン酸になったものと両方出ているということなので、そこはこのように修正をしていただいたらどうかというように言いました。

それで宮島先生から尿の「遊離酸型」のところを「遊離酸」という表現でも良いではないかということなので、私も「型」を抜いて「遊離酸」でよろしいのかなと思います。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまいただきましたコメントで18ページと若干変わってくるのが、「遊離酸型」を「型」をとって「遊離酸」ということで、そのほうがよろしいですか。

○佐々木専門委員 そろえるなら「型」をとったほうが良いのかなというのを同意したいと思いますので、抜いていただくので良いと思います。

○今井座長 今、「遊離酸型」から「型」をとるということでコメントいただきましたが、それでほかの先生方はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局、今の点について修正をお願いいたします。

○永田評価専門官 はい。承知しました。

○今井座長 そのほかいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、引き続き事務局から遺伝毒性についての御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、27ページを御覧ください。遺伝毒性です。

まず、5行目からパラグラフの2つ目について、試験名について、山田専門委員及び森田専門委員から御修文がありましたので、そのようにしております。

また、27行目から表22でございますが、主に森田専門委員に御確認いただいて、記載の整備及び試験の追加等をしております。

具体的に重要と思われるような部分ですと、28ページの突然変異試験、2つ目のところ です。突然変異試験の2つ目、上から2個目、マウスリンフォーマ試験について、新たに文献とともに追記しているところ。そこから、さらにその2つ下のラットの肝臓の上皮細胞、**Rat liver epithelial cell**のところ、陰性の結果を追記しております。こちらの突然変異試験については前回までは陽性が2つだったのですが、陰性の試験2つを追加しております。

また、チャイニーズハムスターのV79細胞の試験のところ、注射でaを追記しまして、こちら、29ページのaなのですが、細胞毒性用量のみ陽性というところで、概ね陰性という

結果になっているのかなというところでございます。

次に、優性致死試験です。29ページの下から2つ目の大きい項目で試験内容を御確認いただき陰性に修正しています。

これらの修正を踏まえまして、27ページ、12行目から調査会の考察を修正しまして、*in vitro*の遺伝子突然変異試験や染色体異常試験の一部及び*in vivo*のDNA損傷試験において陽性結果が認められたことは、BHTの生体内代謝過程で生成される酸化代謝物やキノン化合物から生じる活性酸素種による間接的な影響で、閾値のあるものと考えたと修正しております。

その上で、22行目から結論として、特段問題となる遺伝毒性はないと判断したとしていくところでございます。

なお、本日御欠席ですが、山田専門委員から、遺伝毒性部分については現段階の修文案で問題ないと考えますというコメントを口頭でいただいております。

遺伝毒性についての説明は以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

30ページの一番上のボックスにありますように、事前に本日御出席の森田先生並びに下位先生から詳細なコメントをいただいて修文がなされているところですが、森田先生、今の事務局からの説明でいかがでしょうか。

○森田専門委員 確認させていただいたのですが、重要な項目として27ページの9行目「*in vivo*試験では優性致死試験の一部や」というのがまだ残っていますので、優性致死試験は全て陰性となりましたので、「*in vivo*試験では」の後はすぐDNA損傷試験というように続けていただければと思います。

あとは記載整備に関することですが、28ページの上から4つ目、サルモネラの用量で「333から」というように日本語になっているので、恐らくここは「～」というものだと思います。

その次の行ですが、「細胞」というのを削っていただいているのですが、ここはどうも見てみると遺伝子突然変異というような表現に統一されているようなので「遺伝子突然変異」としていただければと思います。

その上から3つ目、チャイニーズハムスターのV79細胞を使ってHGPRT locusというlocusが残っているので、このlocusもその下に合わせて遺伝子というように統一していただければと思います。

あとは記載整備ですが、29ページに行っていただいて、一番上で宿主経路試験というのがあるのですが、宿主経路試験は2つあって、その前のページに宿主経路試験でアッセイ系を復帰突然変異と記載させていただいたので、それに合わせて29ページの一番上の宿主経路試験で括弧して有糸分裂組換えというようにされたほうが統一はとれてよろしいのかなというように思いました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

表22が修正されていることに伴って本文の27ページ、9行目でしょうか。そちらの記載、修正のコメントがございましたので、事務局で御対応をお願いいたします。

そのほか、表22に関して記載整備ということで幾つかポイントをいただきましたが、修正をよろしくをお願いいたします。

下位先生からも引用文献等について事前にコメントいただいているところですが、いかがでしょうか。

○下位専門委員 大丈夫です。

○今井座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方から、遺伝毒性試験に関していかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、次に進ませていただきます。急性毒性試験については、特に論点やコメントもないところですので、その次の亜急性毒性試験に進みたいと思います。事務局は説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、30ページの8行目からを御覧ください。亜急性毒性試験のうち、まず(1)の30日間のマウスを用いた試験、血液凝固性についての試験でございますが、前回御説明させていただいたとおり、後ほど別途取りまとめるということにしておりまして、31ページの下、脚注に記載しておりますとおり、こちらを御参照くださいと記載しております。内容については前回から特に修正等はございませんが、1点、誤記がありまして、表24で「13,500以上」でPT減少としているのですが、該当部分の本文での修正のとおり、トロンボプラスチン指数の減少ですので、修正をさせていただきたいと思えます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

亜急性毒性試験、30ページ9行目(1)の30日間のマウスの試験に関しましては、血液凝固に関することが一つポイントであります。事務局から説明がありましたように、31ページの脚注のとおり、後段でまとめるということで御確認をいただければと思います。

そのほかよろしいでしょうか。そうしましたら、引き続いて亜急性毒性試験なのですが、33ページ(8)16週間のラットの試験までは前回の審議で参考資料にするということで既に確認させていただいているところでありまして、その後、先生方からコメントもございませんでしたので、今、追加での御発言がなければ、こちら、さらに進んでまいりたいと思えますが、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、33ページ、24行目の(9)に関しまして、事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 (9)ですが、こちら、アカゲザルのBHTの投与試験でございます。34ページ、修正点としては、12行目から著者の見解を記載しているところですが、少し省略で書いていたのですが、省略せずに文献の記載ぶりと合わせました。

この試験項目については、前回、論点とさせていただいたところでもございまして、20行目から赤字で調査会としての判断を修正せず前回のまま記載しているのですが、こちらの調査会としての判断の記載を残すのか、削除して参考資料とするのかについて、下のボックス<事務局より>で事務局から3案、記載してございますので、調査会での御判断の参考にしていただければと思います。

従前の対応ですと、NOAELの設定がされず発がん性についても特に言及できないといったような、何か調査会としての意見を付すものがない場合は、参考資料としていると思われる。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまのアカゲザルの4週間亜急性毒性試験についてですが、34ページの21行目からのボックスに3つのパターンを事務局で示していただいています。

すなわち、34ページ、19行目から21行目までの赤字ですが、結局、NOAELは設定できないということで、この3行の文章が必要かどうかということと、あとは参考資料扱いにするかどうかという点なのですが、この赤字の文章を見ますと、NOAELは設定できないということに加えて、その上を見ますと「本試験において霊長類に対して肝臓に適応性変化を誘導し」など所見が書かれているのですが、これはあえて霊長類でどうのこうのということも必要ないと思うので、文章そのものはもう削除でよいのではないかと思うのですが、山中先生、お考えをお聞かせいただけますでしょうか。

○山中専門委員 参考資料とは思いますが、霊長類の毒性に関する試験がほかにはないというところが、ポイントかと思えます。一方で、ヒトでの体内動態試験が1つあったことを踏まえると、調査会の見解は書かなくても大丈夫かなというところにはなろうかと思えます。

○今井座長 参考資料扱いかどうかということも論点の一つかと思えます。

○山中専門委員 参考資料という扱いはそのとおりかと思えます。

○今井座長 そうしましたら、今、山中先生からいただいた御意見としては、19行目から21行目、3行は削除してよい。参考資料は。

○山中専門委員 参考資料としてです。

○今井座長 参考資料とするという御意見をいただいたところですが、ほかの先生方、いかがですか。そうしましたら、今、山中先生からいただきましたように3行は削除して参考資料扱いにするということですので、3つ挙げていただきました案の1での対応を事務局にお願いするということでもよろしくお願いたします。

そうしましたら、ここで亜急性毒性試験はおしまいになりまして、34ページの24行目から慢性毒性及び発がん性試験に進みたいと思います。

まずは前回確認した論点についてのレビューと、その後個別の試験について確認していきたいと思いますが、事務局から前回の論点とそれを踏まえた対応について、御説明をお

願いできますでしょうか。

○永田評価専門官 それでは、34ページから説明させていただきます。

今、座長からお話がありました3つの論点についてですが、まず36ページを御覧ください。論点の前に、3行目から黄色で取消し線になっている部分は、前回削除するという事で御確認いただきました項目ですので、番号が1つ詰まっております。その上で、12行目からが1つ目の論点でございます。

こちらが(3)、そして、次の(4)の取り扱いについて論点として御検討をお願いいたします。37ページのボックス、<事務局より>というところで、ご検討いただきたい内容を記載していますが、こちらに対して井手専門委員から、コメントをいただいております。

青字がその部分で、概要としましては、同一著者の試験で胆管過形成、肺腫瘍発生率について再現性がないことなどから、参考資料で良いのではないかとということで、こちらのコメントに基づきまして、本日の修正案としては両試験とも参考資料とし、36ページの下欄外に井手専門委員のコメントに基づき脚注を追記しているところです。

また、この2つの試験ですが、両方参考資料とすることで、さらに一連の試験ということ踏まえて、37ページのボックスの下側に両試験を統合して記載した場合の案を記載させていただきます。両試験の記載を1つにするということでしたら、このようになるのかなというところでございます。

次、2点目の論点でございます。44ページを御覧ください。(11)の104週のラットの試験でございます。45ページにかけての毒性所見の表でございまして、肝臓重量の増加について毒性所見とするかということ論点とさせていただきます。こちら、下のボックスにございまして、井手専門委員からコメントをいただきまして、中性脂肪の低下等から脂質代謝異常の可能性が疑われるため、所見としてはどうかとの案をいただきまして、44ページの赤文字の所見部分で記載を残すということで案としております。

最後、3つ目の論点、47ページを御覧いただけますでしょうか。こちら、前回までのタイトルとしまして子宮内ばく露相を伴う試験、母動物の段階で投与して子宮内でもばく露させて、より長期間ばく

露させるということを期待して行われた試験が大きく分けて2つ行われているのですが、前回の調査会の御審議で、栗形専門委員から、これら試験について、繁殖毒性試験と合併して行っているというところで、慢性毒性試験の後に繁殖毒性試験ということで時系列が前後しており、内容も重複しているため1つにまとめたほうが良いのではないかとコメントをいただきまして、これを踏まえまして後段、52ページを見ていただけますでしょうか。

新しく22行目から8.として、該当する繁殖毒性試験の内容と慢性毒性・発がん性試験を統合した上で新たに項目をつくっているところでございます。この子宮内ばく露相のタイトルですが、栗形専門委員から繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験としてはどうかという修正案をいただきまして、以降、そのようにタイトルを修正して

おります。

栗形先生から複数個所の修正文をいただいております、少々見づらいのですが、先生からの修正案は太字で表記させていただいております。

論点3つについての対応は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局から御説明がありましたように前回いただきましたコメントをベースに3つの論点にまずは絞って御審議いただければと思っています。

まずは36ページにお戻りください。12行目（3）並びに19行目（4）の2つの試験が同一の試験内で行われているということで、その概要については事務局で脚注として胆管過形成等については再現性が見られなかった、したがって、参考資料とするという説明を加えられているところなのですが、事前に井手先生から、これは確かに両試験、同じだということでコメントいただいている、事務局の御説明としては、現在、36ページ、12行目、19行目、2つの試験に分けているのですが、37ページ、ボックスの中の下段7行、＜事務局より＞ということで両試験を統合して記載した場合という文案も記載していただいているところなのですが、井手先生から事前にいただいたコメントに加えて追加の御説明などがありましたら、お願いできますでしょうか。

○井手専門委員 特に追加ではございません。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局から両者を合わせた文章を御提示いただいているように、同じ試験の中ということと最終的には（3）の試験については（4）の試験の中で確認できないので所見自体は毒性学的な意味はないということで削るという方針なので、再びですが、37ページのボックスの中の下から7行の両者を合わせた文案をたたき台にして進めていけば良いかなというように思うのですが、その前提に立ちました場合、先生方から事務局案の文章、38ページにかけての文章ですが、この記載について御確認いただければと思います。

井手先生、こちらの両者合わせた文章に関してはいかがでしょうか。

○井手専門委員 特に問題はないと考えました。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田（緑）委員 この原著を読みますと、1群当たりの匹数がかなり群によってばらばらなのですが、この中でBHTだけを拾ってきてくださっているのですが、参考資料でありますし、大体何匹位かということがわかるような形にされたらいかがですか。必ずしもその群は18匹だけれども、対照群はもう少し多いし、いろいろ群によって匹数も違いますし、発がん性を見るには匹数が不足しているということもございますので、古い試験で、再現性等についても今の科学からいきますと余りきちんとジャッジできないというようなところもございますし、いかがでしょうか。

これがPODになるような試験でないのだとすると、何匹から何匹というようにしますと大体どういった文献かというようなことや内容がわかるのではないかというのが私のリコ

メンデーションでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

今の御指摘に関しては、例えば37ページのボックス、下から半ばのほうに移動していただきまして「原著を読みましても」というパラグラフを事務局で記載していただいているのですが、(3)では0.75%の12か月間混餌投与で6/18例ですとか具体的な数字も考え方の中では入ってきているので、今の吉田緑委員からの御意見としては、そのようなところをより少し詳しくしていただけたらということだと理解しましたので、事務局で両試験を合わせた文章について少し追記をお願いして、また先生方で最終確認ということで進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

そのほか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、3つある論点の2つ目です。44ページにお進みください。2行目から始まります「(11) 104週間慢性毒性・発がん性試験(ラット、混餌投与)」の記載に関してですが、論点については肝臓の重量が増加していて、BHTの場合、適応性変化として肝臓の重量がほかの試験でも動いているわけですが、この試験の中で肝臓重量の増加を文章あるいはまとめ表の中で採用するかどうかということなのですが、井手先生からは総コレステロールの増加もみられということで採用してよいのではないか。

こちら、まとめ表を見ましても、本文を見ましてもそうなのですが、 γ -GTPなども動いているようなのですが、初めての先生方もいらっしゃるので少し補足させていただきますと、肝臓重量の変化については薬物代謝酵素の誘導などに伴っての所見については、適応性ということで毒性としては採用しないという方針で、この青い冊子の中にもとじ込まれているのですが、そういう原則に沿った上で今の γ -GTPあるいは総コレステロールなどを踏まえて採用すべきかどうかということに関して、山口先生、いかがでしょう。

○山口専門委員 明確な原因はわかりませんが、これだけ脂質系のパラメーターが動いているので、毒性所見と判断して良いと思います。

○今井座長 どうもありがとうございます。

今いただきました御意見としては、44ページ、28行目の肝臓重量の増加及び、めくっていただいている表ですが、肝臓重量の増加を残すという方向での御意見でありましたが、ほかの先生方、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。

そうしましたら、慢性毒性・発がん性、2つ目の論点、肝臓重量については毒性所見として採用するという形で事務局で取りまとめをお願いいたします。

そうしましたら、3つ目の論点ですが、47ページ目です。4行目の(14)と13行目の(15)の2つの試験について、長いので全ては読み上げませんが、前回の議論の中で子宮内ばく露相という言葉に違和感があるという御意見があり、その後、栗形先生から新たなタイトルとして繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験ということでタイトルを変えるという御意見をいただいているところです。

また、さらに事務局から説明がございましたのは、評価書案の47ページでは、6行目か

ら10行目にある文章あるいは17行目から48ページの2行目までの文章を加えることによって、繁殖毒性試験の結果をまず生殖発生毒性試験の中で述べて、位置的にはさらにその後ろですが、そちらで慢性毒性試験の結果を取りまとめるというような説明がされているところであります。

まずタイトルなのですが、前回、見なれない言葉も入っていましたが、栗形先生にきれいにおまとめいただいたというように思っていますが、栗形先生から追加の御発言等ございますか。よろしいですか。

そうしましたら、私としては、この御提案いただいたタイトルで進めるのが適切かと思いますが、ほかの先生方、御賛同いただけますでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、タイトルはこれでいくということと、評価書案の中でのそれぞれの試験内容の記載位置も事務局から説明があった形でまずは進めていただいて、後ほど全体を見渡したときに、また違和感があるようなことがあればコメントいただくということで進めさせていただければと思います。よろしく願いいたします。

そうしましたら、慢性毒性・発がん性試験の個別の試験に進んでまいりたいと思います。まず（１）（２）の試験についてなのですが、事務局から御説明をお願いできますでしょうか。

○永田評価専門官 34ページの25行目からが試験（１）でございます。35ページの4行目に試験実施者の見解がございまして、著者は、この試験から発がん性が促進しているとの見解でございますが、内容を読みますと背景データとの整合性が十分でなかったり、データの傾向が明確でないこと、さらに試験期間が短いといったようなところがございまして、判断は難しいかなという旨、前回と同様ですが、14行目から記載しています。同様の理由で、JECFAでも見解困難と考察しています。

続いて23行目からが（２）11か月の試験でございます。こちらも内容を見ますと試験期間は短いのですが、腫瘍発生頻度が顕著に高いというわけでもなくて、この結果をもって発がん性についてプラスかマイナスか、どちらにしても判断は難しいかなというところとして、これを受けましてその次のボックスですが、事務局よりとして、対応案を御提案させていただいております。事務局案では、試験（１）のほうは著者が懸念はあると考察しているところがあつた上で、それについて判断が困難であると赤字で示しているところなのですが、（２）のほうは特に見解という整理も必要ないのかなというところで、35ページ最後から36ページの1行を削除の上、（２）についてのみ参考資料としてはどうかとしております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの34ページ（１）並びに35ページ（２）の小さなパートの論点についてですが、まずは非常に短い試験です。10か月あるいは11か月の試験の中で発がん性をどう考えるかという議論が難しい中ではありますが、（１）に関しましてはJECFAの評価書の中でも詳

細に記載されているということで35ページ、18行目、表25に腫瘍発生の頻度も記載した形で事務局でおまとめいただいている、事務局案としては(1)に関しては提案どおりだが、(2)については最終的な36ページ、1行目にあるように、マウスに対しての発がん性は認められないと判断したという記載が必要なのかどうか。

そして、さらに(2)を参考資料としてはどうかということだったのですが、こちらに関してはたたき台としてまずは私の意見といたしますか、1つの印象を申し上げますと、確かに(2)11か月慢性毒性試験で発がん性は認められないという結論を出すというのも非常に難しいので、35ページ30行目、36ページ1行目の文章は削除して良いというように思いました。

あと、もう一点は(1)の原案をそのまま残すとして、そうしますと、(2)を参考資料にするという理由も特に明確でないようにも思いましたので、1つの案ですが、(2)の結論の2行に関しては削除するが、(2)も特に参考資料ではなくて、この記載はこのまま残すという形でいかがかというように思ったところなのですが、ほかの先生方から御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

たびたびですが、山中先生、この点、いかがでしょうか。

○山中専門委員 (1)について、そのとおりだと思うのですが、(2)については、参考資料にしないとすると、ほかのものではみんな食品安全委員会の見解というものは述べているので、ただ、これは発がん性が認められないと言うには確かに足りない情報が多いのです。その中で、これは11か月、しかも実際にBHTをやっているのは1か月という形なので、試験設計の不備と言ってしまうとあれなのではないでしょうか。その形から判断ができないという、発がん性が認められないではなくて、発がん性については判断ができないというような書き方にすべきではないかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

私、見逃していたところがあったのですが、34ページ26行目を見ますと、(1)の試験については10か月間混餌投与をしている。一方で、35ページ25行目、(2)の試験は1か月投与して、その後、市販飼料で10か月ということで、確かに投与期間が非常に短いですね。そういうことで、取扱いを全く別にしても構わないのかなということ。

○永田評価専門官 済みません、参照はBHT事9というものです。整理しますと、(1)と(2)は同じ著者が1つの文献で記載しております。(2)のほうは1か月の投与の後、10か月間飼育するというもので、(1)の試験が10か月間継続して反復投与するというものでございます。

○今井座長 そうしますと、試験期間が11か月ということだけではなくて、もうそもそも試験として成立というか、試験の意味合い自体、非常に解釈が難しい試験ということになりますとの。

もう一度、整理しますと、試験そのものを削除するか、あるいはもちろん記載するとしたら参考資料扱いということで、35ページの30行目からの発がん性云々については言及で

きないので、この2行は削除ということをお願いできればと思います。

さらに加えて35ページの23行目から25行目あたりにかけての方法について、少しわかりづらい点もあるので、ここを変えていただくということで、結論の取りまとめとしましては、(2)の試験は参考資料とする。そして、35ページから36ページの2行の文章については削除するという形でお進めいただければと思います。山中先生、ありがとうございます。

お願いいたします。

○山口専門委員 私も参考資料には大賛成なのですが、これは題が11か月慢性毒性と書いてありますね。実際、1か月しかしていなくて、これを読んでどうなのだろうと今、思いました。

○今井座長 ありがとうございます。

タイトルだけ見て中身がわからないということも確かにそうで、今、山口先生のコメントに対する1つの案として、35ページ、22行目のタイトルの部分ですが、11か月慢性毒性試験(マウス、1か月間混餌投与)というような感じでいかがでしょうか。

○山口専門委員 そのほうが、せめて誤解がないかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今いただいた御意見の形で事務局で修正いただきまして、再度、最終確認は先生方をお願いするということでもよろしくをお願いいたします。

そのほか、もし追加のコメントがないようでしたら、(8)のマウスの試験の終わりまで事務局から御説明をお願いできればと思います。

○永田評価専門官 では、説明を続けます。

(3)(4)については先ほど御審議いただいたので、その次ですね。38ページの(5)です。所見としては39ページの表26にまとめておりまして、雌の800 mg/kg飼料での体重増加抑制ということでNOAELを200 mg/kg飼料としているところでございます。

次の(6)の100週間のマウスの試験ですが、40ページの表27に肺の腫瘍発生率を記載しているところでございます。こちら、上昇はしているのですが、無投与で47%と背景値が高いため前回同様判断できないとし、変更しておりません。両方ともコメント等はいただいております。

次、(7)108週間のマウスの試験ですが、発がん性に関するデータを次のページ、表28にまとめております。真ん中、肝臓の増殖性病変というところで、肝細胞種、肝細胞がんといったところを見ていただければと思うのですが、どちらかというとな低下気味で、6,000 mg/kg飼料に至っては雄で有意な抑制となっております。一方で、下のほうの肺を見ていただければ、雌で3,000 mg/kg飼料では上昇はするのですが、逆に6,000 mg/kg飼料では下がって、3,000 mg/kg飼料では有意差があったのですが6,000 mg/kg飼料では有意差もなくなっているというところで、40ページ、戻っていただきまして、28行目から見解ですが、こちら変更してはいないのですが、発がん性については判断できないと考えた

としておりました、LOAELについては肝臓の傷害性所見から3,000 mg/kg飼料としています。こちらについてもコメントをいただいております。

次、41ページの11行目からの(8)ですが、表29を見ていただいて、かなり高用量の試験なのですが、変異肝細胞巢が増加しているといったところから、発がん性が認められるとしておりました、こちらについても特に追加でコメントいただいているところがございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

特にPODにかかわる試験は含まれていませんでした上に、前回提示された文章から特に追加のコメントは先生方から出されていないので、問題がなければ先に進んでまいります、よろしいですか。

お願いいたします。

○森田専門委員 41ページに記載間違いがあるので修正をお願いしたいのですが、まず表28の投与量mg/kg体重とありますが、これは飼料だと思います。

41ページの下から2行目と3行目も同じように「体重」ではなくて「飼料」だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

非常に重要なポイントを御指摘いただきました。ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。非常にささいなことなのですが、40ページの31行目「当該試験場所」というのを「当該試験施設」などにしたほうが良いでしょうか。もしそれであれば「場所」を「施設」に変えていただく。

また、41ページ、11行目(8)の試験については、結論としては発がん性が認められるということでしたが、事務局からも御説明がありましたように非常に高い用量での試験を行っているということで、遺伝毒性などの結果も踏まえますと、この記載どおりということで特に問題はないかというように思います。

そうしましたら、ほかに特にコメントがないようでしたら、引き続きましてラットの試験について、まず(9)と(10)について、事務局から御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、42ページの(9)を御覧ください。毒性所見は43ページの表30にございますとおりで、体重減少からNOAEL1,000 mg/kg飼料で採用しています。

次に(10)でございますが、毒性所見がないと整理しているため表の記載はなく、NOAELについては最高用量の3,200 mg/kg飼料です。前回から追加でコメントはいただいておりますので、こちらの3,200 mg/kg飼料をNOAELと整理して28行目からまとめているところです。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

前回から大きな変更事項はございませんので、もしも追加の御発言がなければ先に進んでまいりたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、(11)の試験については先ほど御議論いただきましたので、(12)と(13)の試験について、事務局から説明してください。

○永田評価専門官 それでは、45ページの(12)を御覧ください。毒性所見については46ページの表32にまとめておりました、肺胞組織球が増加しているという所見から、NOAELを3,000 mg/kg飼料としております。

また、発がん性が認められないという形で、上の赤字、45ページの23行目からここまでのまとめについては前回から変更しておりません。こちらも特に御意見ございませんでした。

続いて(13)についても発がん性は認められないと24行目からまとめてございまして、こちらも特に追加で御意見等ございませんでした。こちらの所見については次のページの表33にまとめていますが、発がん性については認められないと判断したと記載しております。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

こちら、2つの試験については、結論としては、発がん性は認められないと判断したなっています。追加のコメントはなかったということですが、よろしいでしょうか。あるいはここまで慢性毒性・発がん性試験、幾つか試験がございましたが、全体を通して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、またさらに進んでまいりたいと思います。続いて生殖発生毒性試験について事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、48ページから生殖発生毒性試験でございます。主に栗形専門委員から試験内容について御修文いただきました。

(1)については、まず3世代の繁殖試験でございます。試験内容を記載整備いただきしており、修正しまして、調査会の結論部分については34行目から、特にコメント等はいただいております。NOAEL 1,350 mg/kg飼料のままとしております。

次、49ページ、試験(2)、(3)についても記載整備いただきまして、試験(3)について50ページの表36あるいは35に所見をまとめているのですが、こちらの表36で母動物の死亡所見についても追記していただいております。

まとめでは50ページの16行目の「連続投与による」という追記案をいただいております。

続いて25行目の繁殖毒性試験から、ページをめくっていただいて(6)までは先ほどの子宮内ばく露相と呼んでいた試験の整理でして、こちらは先ほど御確認いただいたとおり項目8にまとめるというところです。また、次の(7)(8)は参考資料という整理で前回と同様でございまして、修文としては(7)のウサギでの所見として52ページの上の2行目で、外観というところが大事なのではないのかということで、生存胎児の外観と追記させていただきます。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明で生殖発生毒性試験、たくさん記載がございましたが、栗形先生から事前に細かく見ていただいて、コメントに従った修正がなされていると思われませんが、栗形先生、よろしいでしょうか。適切に修正されていますでしょうか。

○栗形専門委員 直し過ぎてしまってやや反省しているのですが、(1)の3世代繁殖毒性試験はもう定型の試験ですので、マウスを用いた3世代繁殖試験が行われたというように、その中で各群の匹数を入れるという記載にしたほうが、今、読むとよろしいのではないかと思います。

すなわち、48ページの9行目から13行目、原文に合わせて修正していったのですが、ここだけ詳細なので、単純に3世代繁殖試験が行われた、各群F₁世代は各群10匹とか、F₂世代も各群10匹という記載でよろしいのではないかと思います。それ以外は事務局、大変だったと思うのですが、気がついた点を直させていただきました。

特に(3)は対照群が溶媒対照群と無処置群という2群、設定されていたので、その旨がわかるようにいたしました。

それから、最後、52ページの2行目、ウサギの発生毒性試験なのですが、生存胎児の外観というように事務局に追記していただいたのですが、多分、普通、外表のほうが一般的だと思うので直していただければと思います。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

最後にいただいたコメントは52ページ、2行目の外観を外表に変えるということで、ありがとうございます。

そうしましたら、今、栗形先生からの御発言で48ページ、8行目の(1)、同じく48ページ、9行目から13行目の文章は少し定型試験なので短くするという追加コメントがございましたが、そのほかの部分、小林先生、御確認いただきましたでしょうか。

○小林専門委員 2点ありまして、3世代繁殖毒性試験で、9行目から19行目までは3世代がF₁、F₂、F₃となっていますが、20行目からはP世代となっていますので、P世代、F₁世代、F₂世代となっていますので、それはほかの調査委員会などと文言を調整いただければと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

20行目から始まるパラグラフと15行目からのパラグラフを入れかえるなどの対応になると思いますが、栗形先生、その点、よろしいでしょうか。

○栗形専門委員 P世代は多分親世代のことだと思うのですが、確認し切れていませんが、親世代が入っていたり、P世代が入っていたりということですか。

○小林専門委員 最初の9行目からのものはF₁、F₂、F₃となっていますね。そこでのF₁というのは20行目のP世代と一緒にですか。そういうことではないですか。

○栗形専門委員 一般的にP世代はF₀世代だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、ここの記載、9行目から13行目までの方法も含めまして事務局で再整備していただいて、栗形先生、小林先生に再度御確認いただくという形で取りまとめをお願いいたします。

そのほか、内容的には大きな変更はございませんので、もしよろしければ、次に進んでまいります。

お願いいたします。

○森田専門委員 確認なのですが、52ページの15行目に心理学的観察とあるのですがよくわからなくて、これは神経行動学的観察のことですか。サルなら可能なのかもしれません、なかなか難しいような気がします。

○永田評価専門官 原著を確認させていただいて、もし必要でしたら適切な用語に修正ということで対応させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○今井座長 そうしましたら、今の御指摘いただきました点につきましては、やはり事務局で再確認、再整備をしていただいた上で御確認いただくということでお願いします。

○永田評価専門官 文献を見るとpsychologicalと書いてあります。で事務局23という文献がございまして、こちらの48ページ、Resultの上です。

○今井座長 こちら、必ずしも直訳である必要もないかもしれないのですが、今までサルの試験を経験されている先生としては、井手先生、psychologicalという心理学的という言葉、今まで使われたことはありますか。

○井手専門委員 使ったことはないです。

○今井座長 もし置きかえるとしたら、何か良い単語はありますか。

○森田専門委員 私が質問させていただいた意図は、その下の19行目には異常な行動学的所見は見られなかった。要するに、結果の記載で行動的なことも書いてあったので、もしかしたら神経行動学的な解析を実際はしたのかなと思ってコメントさせていただいた次第です。

○今井座長 ありがとうございます。

今、森田先生から対応する結果もお示しいただいた上で、御指摘のあった18行目、19行目の生後3か月時の観察においても異常な行動所見はみられなかったという結論に導ければよいので、14行目から15行目の文章に関しては、おのおの2頭が選択されて、母動物から隔離し、1か月間、ホームケージ内で観察が実施された。「心理学的」をとってしまうというのも一案かもしれないのです。

どうぞ。

○吉田（緑）委員 こういった場合は、案といたしましては例えば心理学的とか使って括弧でpsychologicalと原文を入れるというのはよく使いますので、読み手が、我々があえて意識をしたのではなくて、そのままということがわかるようになっていたほうが。余り意識をしてしまうと古い試験の知見ではございますが、求めることがわからなくなってし

もうことはあるというように思います。

以上です。

○今井座長 大変貴重な御意見、ありがとうございました。

結論としましては、今、吉田委員からいただきましたように、心理学的 (psychological) として取りまとめたいと思いますが、先生方から特に異論がなければ事務局のほうでそのような対応をお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。

どうぞ。

○山口専門委員 もう一点、細かいことなのですが、F₁、F₂世代の記載方法が、1が大きかったり小さかったりしているので、お願いします。小さいほうですね。

○今井座長 そちら、事務局で記載整備をお願いいたします。

そうしましたら、引き続きましてBHTのPOD試験となると考えられます繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験に進みたいと思います。

1つ目の試験、Olsenらの論文をもとにした試験ですが、こちらについて、まず事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 52ページ、22行目からです。こちら、栗形先生から御修文いただきまして、投与状況等について、まず28行目から試験の前提、併合試験であるといったこととか、試験内容について記載整備をさせていただいております。

次、53ページ、中段、黄色は削除部分でございますが、21行目で井手専門委員からコメントをいただきまして、「増殖」を「増生」と修正して以後統一しています。

下の、23行目からも御修文いただいております、JECFAとEFSAの見解なのですが、JECFAのほう、性比があって、こちらについては栗形先生から削除といただいております。JECFAの原文には性比とあるのですが、原著には載っていない記載でございます。

調査会の見解が37行目からになりまして、事務局からの原案はこの37行目からで、こちらについて山中専門委員から離乳後の慢性毒性、反復投与の所見が必要という御指摘いただきまして、4行目、「また」以降に追記させていただき、NOAELを25 mg/kg体重/日と判断したというところがございます。

次に、この修正を踏まえまして、栗形専門委員から再修正としましてコンパクトにまとめていただきました。そこが11行目からになりまして、体重増加抑制等、上の16行目から毒性所見とせず、18行目、本試験における母動物及び児動物のNOAELを体重増加抑制等に基づき25 mg/kg体重/日と判断したということで、「また」以降で追記しているところも含めてまとめて記載しています。

表については55ページ、表38、39なのですが、表39について井手専門委員からコメントとあるのですが、非増殖性病変としては嚢胞もあるので追加してはとのご意見をいただき、追記しました。

このボックス、次の56ページに行きまして、小林専門委員からコメントいただきまして、

最後、5週齢の取扱いですが、離乳までの試験があつて、そこからおそらく1~2週間隔があり、その後、5週目からのデータがあるのですが、この5週目の段階で体重差の有意差がなくなつてしまつて、前回説明させていただいたところは、もうこの段階で差がなくなつていくということは、軽度というところで、離乳前の体重の差には毒性学的意義はないのではないかというところが補足的な説明になります。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

試験の記載は52ページ、25行目（1）からということですが、本文の試験の方法並びに結果をまとめた部分、53ページの35行目までは主に記載整備ということでしたので、特に追加の御発言がなければ、さらに37行目からのまとめの文章に入つてまいりたいと思います。

まとめの文章につきましては、まず第1ステップとしては、山中専門委員から非常に重要なポイントを御指摘いただきまして、離乳時の所見とその後の離乳後の所見についての記載がないということで、54ページ、4行目から6行目までの文章が記載されたところですが、そこからさらに栗形先生のほうで少し文章が長目ということもあり、生殖発生毒性試験としての見地から、よりコンパクトにおまとめいただいたということでもあります。

ただ、私として気になりましたのは54ページの12行目から13行目までの文章なのですが、25 mg/kg体重/日で見られた体重低値については軽度（5%以下）でありという記載なのですが、ここはあえて5%以下という記載をする必要はないのかなと思ひました。さらに小林先生からコメントいただいているのは56ページのボックスの中にございますが、この軽度という中身が25 mg/kg体重/日ですと4.8%、100 mg/kg体重/日は6.4%、それに対して250 mg/kg体重/日になると40.4%と大きく体重低下をしている。さらに100 mg/kg体重/日でも軽度なので影響なしとしてよさそうなのだけれども、5週齢の体重低下を毒性ととるなら25 mg/kg体重/日というバックグラウンドも考えると、戻つていただいて54ページの13行目ですが、具体的な数字、5%以下というところで切られるかどうかということもございしますので、単に軽度であり、離乳後には体重推移に影響がみられないという記載で良いのではと思うのですが、原案をおつくりいただいた栗形先生、これはとつてしまうのはいかがでしょうか。

○栗形専門委員 とつていただいたほうが、より良いと思ひます。

○今井座長 ありがとうございます。

小林先生、それで大丈夫ですか。

○小林専門委員 はい。軽度というのは結局何%を軽度というので突き詰めてしまうとあれですので、具体的な5%というのは削除していただければと思ひます。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今のポイントで5%以下というところを削除したものを最終的な取りまとめにするという方向で考えておりますが、特に追加の御発言がなければ進めていきたい

と思いますが。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員 53ページの3行目に親世代で500 mg/kgで腎毒性が、腎毒性はほかの試験でほとんど見られていないのですが、ここだけで見られているので、それ以上はわかりませんが、本当にこれが腎毒性で用量を下げたのであれば、表37の体重増加抑制に腎毒性と入れておかないと齟齬が出ませんか。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

腎毒性はたしか腎臓の形態変化とともに組織学的変化がみられた試験、ほかにもありましたね。なかったでしょうか。

○吉田（緑）委員 あったなら別に、良いです。肺はあったけれども、腎臓はありましたか。

○永田評価専門官 50ページの表35、先ほどの発生毒性試験（3）で800 mg/kg体重/日の母動物で腎重量の減少というものがあります。

○吉田（緑）委員 これは種が違うのです。

○永田評価専門官 マウスです。

○吉田（緑）委員 こちらはラットですね。マウスでしたか。ラットでしたか。

○今井座長 ありがとうございます。

今、吉田委員からいただきましたコメント、表に腎臓の所見を追記するという、そこはほかの先生方も御異論はないと思いますので、追記するという事で事務局で御対応いただければと思います。

そうしましたら、事務局で引き続いてMcFarlaneの文献に基づく試験について、御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、56ページの（2）に進みます。

こちらで試験設計について冒頭の付記、内容について主に栗形先生に御修正していただいたところがございます。試験としては次の①と②があるのですが、①が用量設定試験でございまして、58ページの7行目からボックスがございまして、栗形専門委員よりというところで、こちらの用量設定試験については参考データとし、NOAEL設定は不要と考えますといただいております、2行目から調査会の見解を書いておりまして、用量設定とともに児動物について体重低下等というところが親の乳の問題というようなことを確認というところだったと思うのですが、それも踏まえてNOAELの設定は不要ではないかというコメントをいただいております。

続いて、この試験を受けて②が本試験でございまして。こちらで試験が本試験だとわかりやすいようにということでタイトルに本試験と追記いただきまして、18行目の追記とか59ページの21行目とか31行目といったようなところを御修正いただきました。

また、ページは飛んで、61ページです。タイトルが前のページにきていますが、表41で

ございまして、こちら、母動物と胎児・哺育児という形で2つに分けていたところですが、胎児と哺育児は分けてはどうかということで、事務局で分ける案を整理してみました。

表41、42は前回までの案で肝臓の薬物代謝酵素の上昇についても記載をしていたのですが、毒性所見とは言えないのかということで、先ほどの整理もございまして、削除させていただきます。

一方で、表42の内容で、250 mg/kg体重/日の投与で肝細胞結節の増加などがみられたというところがございます、評価書案には記載していないのですが、61ページの10行目から調査会の見解というところなのですが、13行目のJECFAにおけるところを消しているのですが、ここに例えば高用量投与群においてラットに対して発がん性が示唆されるものといったような見解を入れるということもポイントになるのかなというところがございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

まず1つ目ですが、栗形先生から御指摘をいただいている57ページ、3行目①用量設定試験に続いて59ページ、2行目②の本試験と続く一連の試験なのですが、事務局からの説明がありましたように用量設定試験に関しましては、少なくとも58ページの2行目から5行目までに記載されているNOAELあるいはLOAELの記載は不要ということで、こちらは削除して良いということで異論はないと思います。

さらに参考資料扱いかどうかということについては、1つの案としては、これは用量設定試験と本試験と一連の流れで記載されていて、また、用量設定試験につきましては予備試験とはいえ非常に詳細な高用量での所見が記載されているので、今の記載のままで①、②で、②のほうの本試験というのをに入れていただいたことで位置づけとしてはわかるのかなと思います。栗形先生、今のような形で構成そのものはこのままで、用量設定試験の結論のように書いてある4行を削除するという形でいかがでしょうか。

○栗形専門委員 賛同いたします。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、もう一つの重要なポイントとしては、主に61ページ、表41と62ページの表42に結果をまとめていただいているところなのですが、まずはこの表、それぞれ2つの表に関してのタイトルなども御確認いただいた上で、重要なのは、25 mg/kg体重/日以下で所見がなく、100 mg/kg体重/日で幾つかの所見が認められているということでNOAELが25 mg/kg体重/日になるということなのですが、その点に関して御発言いただける先生方、いらっしゃいますでしょうか。

お願いいたします。

○山中専門委員 胎児の100 mg/kg体重/日と25 mg/kg体重/日のところが、100 mg/kg体重/日以下は所見なしというようになってはいますが、もともとはグルコース-6-ホスファター

ゼの減少というのが入っているわけですね。これは一応糖代謝の律速構造の一つでもあり減少したというのには意義があるのかなと思うことと、それから、500 mg/kg体重/日の母動物でも同じグルコース-6-ホスファターゼの減少というのがここに書いてあって、もし100 mg/kg体重/日以下のところで消すのであれば、500 mg/kg体重/日のほうも消さなければならぬが、意義がないかということと少しあるようにも思うのですが、そこはどうでしょうか。

○今井座長 今の点について、山中先生に教えていただきたいのですが、肝臓の代謝酵素を複数のパラメーターを見つつ評価する中で、例えば母動物のほうではグルタチオンの減少などほかの項目も動いていて、滑面小胞体の増生もありということなのですが、その中でグルコース-6-ホスファターゼですか。

○山中専門委員 そうです。

○今井座長 酵素に関する変動をどう捉えるかということと、先ほど来お話が出ている肝臓の肝細胞の肥大を伴う酵素の誘導ということに関して、毒性学的な解釈としてどうだろうということもポイントとして見ていく必要があると思うのですが、その点、グルコース-6-ホスファターゼの減少に関して、必ずしも毒性と見る必要もないのかなという気もするのですが、いかがでしょうか。

○山中専門委員 一応糖代謝に対して、しかも減少ということではあるのですが、ただ、例えばこれで血糖値が変わっているとかそういうわけでもない。あるいはそのほかの糖代謝と脂質代謝について、ほかのものが変わっていないということで、所見としないのであれば母動物のほうも削除してしまったほうが良いと思うのです。

あと母動物のほうでほかのもので減少しているものについては、大体薬物代謝にかかわってくるのかなというように見たので、そこは特に考えなかったのです。

○今井座長 ありがとうございます。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員 私は今井座長の御意見、この剤を通してずっと拝見していますと、非常に用量が高過ぎると、肝臓が小さくなるほど、多分体重が下がってしまうのでしょうかけれども、もし今だったら、恐らく肝肥大、もう少しエレガントな実験が出てくると思うのです。この時代なので、これがマックスだったのかなという気はするのですが、先生方の現在の専門知識で御覧になって、いや、これはやはり肝肥大というよりも代謝異常だとおっしゃるならば、それはそれでadverse(毒性所見)ということですし、どうもこれはやはりERも増えているし肝肥大なりhepatomegaly（肝腫大）という形で出ているかな。このように御判断いただければ、これはadverse(毒性所見)ではない。肝肥大でも用量を上げれば毒性の域になりますので、適応変化というのは何も動いていないときのみが適応変化とする。

あと、もう一点、先生方に御確認いただきたいのは、これはずっと母動物のお腹の中でばく露しているわけですね。それでほかの発がん性試験や慢性毒性と比べて明らかに違うよ

うなイベントが起きているのか、同じラインの毒性所見として、また、毒性の発現量もほぼ変わっていないのかというようなことを合わせて御覧いただきたく。もし明らかに違う毒性が見えているのであれば、これは子宮内での児動物へのばく露ということが関係してまいりますし、そのあたりも不足な試験、データセットではありますが、あわせて御判断いただければありがたいというように思います。

以上です。

○今井座長 お問い合わせいたします。

○山中専門委員 これを毒性ととらないという考え方もあるというのが重々わかっているのですが、そうなりますと母動物のほうの500 mg/kg体重/日の同じところも削除していただきたいということです。

○今井座長 お問い合わせいたします。

○栗形専門委員 この②の併合試験なのですが、ガイドラインがすごく古い試験で、繁殖試験のF₀、一部は帝王切開して、一部は産ませているのです。だから、私は表41の事務局案では最初、胎児、哺育児と一緒にいたのですが、試験計画からすると帝王切開をして、そこでばく露が終わっている群と一部、分娩させて繁殖毒性で、その後、F₁を飼育するという文になっていたのも、まずそこはきちんと分けたほうが良いと思って表を分けていただいた。

そこで、もう一度、表を見ていただくと、胎児の肝臓の酵素をどうやってはかったのか、今、論文を探し切れないのですが、今でも大変だったことを一生懸命やっていただいて、もし、これが胎児の所見だとしたら、哺育児の100 mg/kg体重/日でも出てきても良いのかなと私は思うのです。ですから、やはり私は座長の意見に賛同していて、確かに動いたのですが、よりばく露が続いている群、出生児である哺育児の100 mg/kg体重/日が出ていないので、これは100 mg/kg体重/日についての胎児の所見は毒性所見にしなくても良いのではないかとこのように思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、3名の先生方から御意見をいただいて、もともとの修正を加えていただいた栗形先生からのコメントで、胎児に関する酵素所見の記載については削除する方向で、異論がなければそのようにしていきたいと考えました。

一方で、母動物の滑面小胞体の増生も含めて、電顕の所見も含めて記載されている内容について、先ほどサルの試験でコレステロールですとかγ-GTPの所見があったものについては毒性として採用するという御意見をいただいてそのように取りまとめている中で、肝臓重量の増加、滑面小胞体増生を先ほどの胎児と同じ酵素の減少、グルタチオンの減少、EROD活性の減少、こちらはどうしたものかなというようにも確かに思うのですが、もしも記載するとしたら、本文の60ページの25行目からの記載として、このBHTのプロファイルとしてはわかりやすい記載だと思いますので、あえてここで削除する必要もないかなというのが一つの考え方かと思うわけです。

現時点で、やはり整合性がとれないのでどうしても表41の母動物の所見はとるべきだという意見ですとか、その本文も含めまして記載の変更をしたほうが良いという意見がもしあればお聞かせいただければと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、ただいまの大きな試験については、基本、現段階での事務局で修正していただいた形で進めるということで、あと1点、確認しておく必要があると思うのですが、事務局からも御説明がありましたように、主に表42の250 mg/kg体重/日の2行目、3行目あたりに、いわゆる肝臓の変異細胞巣、前がん病変とも解される所見があることを受けて、結論に高用量投与群において、ラットに対して発がん性が示唆されるものというような文言を付記するかどうかということなのですが、こちらも高用量だけでの所見ですので最終的な評価に大きく影響はしないのですが、その点に関して発がん性ということは山口先生、御意見いただけますか。

○山口専門委員 難しいところです。明確な資料あるいは証拠があるときのみ発がん性をうたうという、もしそういう原則があるのであれば、今、この時点ではうたえないと思います。前がん病変をもって発がん性があるということは、まず言えないと思います。

それと、結節増加というものも組織レベルでの検索がされていない中で、これが明らかに肝細胞由来だという証拠がないので、あくまでも可能性はありますが、それを発がん性があるというような文言にはできないと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、今、山口先生からいただきました御意見に対して追加の御発言がもしなければ、結論の文章の中にはあえて入れないという形での取りまとめにさせていただければというように思います。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、繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験については、今の試験も含めましてNOAELは25 mg/kg体重/日ということで取りまとめていきたいと思えます。

そうしましたら、その他の試験について、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 では、62ページを御覧ください。その他毒性試験となります。

まず血液凝固系への影響、先ほど申しましたが、こちらにまとめています。脚注に追加しております。ラットではキノンメチド体生成が代謝されてできやすく、これらの試験で高用量BHTの投与下では、その影響は大きくなると考えられるのかなというところがございます。

63ページの22行目の⑤の試験でこれについて確認されまして、高用量でこの影響があると考えられたところで、その④以前の試験についてはこちらのような脚注を加えて参考資料としてはどうかということで修正しております。

63ページに続いて、こちらを統合した結果ということで、64ページの24行目から、以前は⑥のところに、1行あけて見解をまとめて書いていたのですが、⑦としてこちらに関するまとめという項目をつくりまして、内容として前回からBHTの血液凝固に対する影響と

いうところの機序を詳細に記載した上で、また、キノンメチド体の影響が排除できないといったようなことも踏まえて書いた上で、63ページの⑥の試験の結果を踏まえまして、血液凝固に関するNOAELで125 mg/kg体重/日というところで、前回よりも詳述したところでございます。

続いて、肝臓に対する試験についてなのですが、こちらでも1967年に実施という古い試験でございまして、この試験の後に先に記載している反復試験が行われて肝臓に対する影響が確認されていったというところでございます。こちらについて65ページの15行目から、前回、赤字で書いていたところから修正しているのですが、20行目からのボックスにあるとおり、この試験自体は毒性の作用機序を検証したものでNOAELを判断するものではないということで、NOAELの判断の部分を削除しています。なお、削除したNOAELは25 mg/kg体重/日であり、他の結果と一緒にです。

次に、66ページの6行目（3）の甲状腺への影響に関するところでは簡単に66ページに追記等をさせていただいています。

67ページの1行目からの（4）発がん性に関する促進抑制作用についてなのですが、こちら、取扱いについて前回の御審議での御議論を踏まえまして、参考資料という形にして、その理由について脚注に記載しています。

また、簡単に修正内容ですが、ウレタンについては、発がん物質として使用しているところではあるのですが、一般の方の認識のウレタンというポリウレタンになってしまっていて、誤解しかねないことから、カルバミン酸エチル、実験動物の麻酔等で使用していたと思うのですが、誤解がないように、記載を修正しております。

最後、72ページ、胃がんに対する疫学的知見というところでございます。こちらはEFSAの評価書を引用していたのですが、原著引用に修正した上、内容を詳細にしたというところでございます。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまその他の毒性試験ということで62ページ、7行目から血液凝固系への影響に関する試験ということで、本日、冒頭、亜急性毒性試験で、血液凝固系の内容に関しては後述ということで脚注などの御説明もいただいたところでしたが、その内容について幾つかの試験結果が取りまとめられているということです。

前回から御確認いただいている中で大きな根本的に評価が変わるような内容はなかったということではありますが、64ページの24行目から30行目に関して血液凝固系の影響に関するまとめということで記載されておまして、これらの点について特に修正などの御発言がなければ進んでまいりたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

引き続き65ページ、15行目から19行目にかけての記載もございまして、こちらでも特に追加の御発言がなければさらに進んでいただきまして、66ページでは甲状腺への影響、あるいは67ページ、1行目からの（4）に関しては、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すが、これも事務局から御説明いただいておりますが、いずれの試験もBHTを飼料添加物として使用した場合におけるヒトへのBHTの発がん性の判断に関して鑑みると参考資料とするということでもあります。

最後に71ページ、ヒトにおける知見ということで、経口摂取による急性毒性についての知見というものがあり、72ページ、1行目には胃がんに関する疫学的知見ということが取りまとめられています。特に修正等の御発言がなければ先に進んでまいります。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、引き続き事務局から御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 国際機関等に関する評価、特に修正、コメント等がなかったので、次に進んでよろしいですか。

○今井座長 はい。そうしましたら、食品健康影響評価にお進みいただければと思います。

○永田評価専門官 承知しました。75ページ、御覧ください。

食品健康影響評価でございます。まず、いつものとおり、2パラグラフ目からは体内動態について記載させていただいて、8行目で腸肝循環の関与が示唆されるといったようなところ。その後、代謝の話があって、特徴として11行目真ん中、マウスでは*tert*-ブチル基の酸化が主であり、一方で、13行目、ラットでは*tert*-ブチル基の酸化というのは乏しいのだといったような特徴について記載して、16行目からはヒトの知見がございましたので、ヒトの排泄経路は主に尿中で遊離酸やグルクロン酸抱合体、エステル型グルクロン酸抱合体、遊離酸が尿中へ排泄されると考えられたといったようにまとめております。

18行目から残留試験についての記載でございます。牛、豚、鶏、採卵鶏の卵で、卵黄で検出されるといったようなところがございます。あと魚類というところに続きます。

29行目からは遺伝毒性について、森田専門委員と山田専門委員から御修文いただいております。先ほどの取りまとめと同様のことをまとめて書かせていただいているところです。

36行目から亜急性、慢性毒性試験で、まず血液凝固系への影響を書かせていただいて、機序等も踏まえて、そのNOAELをまとめた上で、長期の試験ではこの血液凝固への影響はみられなかったということに記載しております。

75ページの3行目から発がん性について、9行目から生殖発生毒性についてで、先ほど申しましたとおり試験項目として8. というところなのですが、発がん性、生殖発生毒性という毒性について整理するため、試験で分けるのではなくて毒性の項目として、これまでどおりのまとめ方としているところがございます。

こちらについては、先ほど御修文いただいた試験名を踏まえまして肝腫瘍の増加が認められたということとか、これらの腫瘍発生の機序は明らかではないがというようなところを記載して、前述したとおり、BHTで特段問題となる遺伝毒性はないことから閾値があると考えられたということがございます。

9行目、生殖発生毒性については、F₁世代繁殖性が検討されということで、催奇形性

は認められなかったとしております。

14行目から各種毒性、まとめとしまして、肝臓における毒性影響及び甲状腺における毒性影響並びに出生児及び哺育児における毒性影響で、最も低いNOAELは先ほどの繁殖毒性及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験及び甲状腺への影響に対する試験の25 mg/kg体重/日でございます、こちらがPODとなります。

また、このNOAELはマウスの肺腫瘍や肝腫瘍、それぞれの発生頻度の有意な増加がみられた投与量よりも下回っておりまして、発がん性についても包含した値になっていると考えたとしております。

25行目から食品安全委員会の見解をまとめておりまして、26行目で安全係数は100というところで、32行目、ADIは0.25 mg/kg体重/日とまとめております。

以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

2ページにわたる食品健康影響評価に関する記載ですが、まずは74ページ、29行目からの遺伝毒性に関する内容については、評価自体にかかわることでは33行目、活性酸素種による間接的な影響であり、閾値のあるものと考えたという形で御修文いただいているところ です。

75ページからは繁殖毒性試験及びF₁世代を用いた慢性毒性・発がん性試験に関しての記載を含めて、肝臓における毒性影響あるいは発がん性に関する記載があり、ただ、発がん性に関しては遺伝毒性も認められないということであり、その発生機序からも閾値をもって評価が可能であるということでもあります。

少し思いましたのは、追記されている文章で21行目からですが、マウスの肺腫瘍及び肝腫瘍、それぞれの発生頻度の有意な増加及びラットの肝腫瘍発生頻度の有意な増加を認めた投与量の値を25 mg/kg体重/日はいずれも下回っているのですが、かなり下回っているのです。なので、書き方が弱いなという印象もないわけではないのですが、先生方からこう変えたほうが良い、下回ったと少し強調したほうが良いのではないかという意見が特にないようでしたら、この事務局案で進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

あと、この食品健康影響評価に対して76ページ、表44がつけてあるのですが、例えばマウスの試験で10か月慢性毒性と11か月慢性毒性をまとめたりというようなところ、若干整備していただくところがあるのかなというように思いますので、事務局ではそのあたり、整備した上で再度、先生方に御確認いただくということをお願いいたします。

特に追加の御発言がないようでしたら、結論に。

お願いいたします。

○荒川専門委員 専門ではないので教えてもらいたいのですが、62ページの表42の投与量と書いてあるところが、kg体重/日なのか、kg/日なのか。この体重は要らなくて良いのかどうかということと、その下のG6Pというのがありますが、普通、G6Pというのはグルコース-6-リン酸なので、ホスファターゼだったらG6Paseとか、全部そのようにグルコース

-6-ホスファターゼとかというように書いたほうが誤解はないのかなというように思います。

あと60ページと59ページで、59ページの35行目はGSTと書いてあるのですが、60ページの27行目はグルタチオン-S-トランスフェラーゼと書いてあるので、その後のPRODとか、多分PRODは先ほどの表の中と同じだと思うのですが、ERODはタイプミスですね。

あと38ページ目、これもささいな問題ですが、5行目、4,000mgのカンマが落ちているかな。その後ろの括弧が3つ並んでいますが、これは括弧が2つで良いのではないかなと思うのです。ささいな点ですが、記載上の点で気がついたので。

○今井座長 ありがとうございます。

今いただきました3つのコメント、後ろのほうから順に追ってまいりますと、38ページの5行目の括弧が重なっている点につきましては、今までの評価書に関して括弧が重なったときにどういう記載をされているかということで、何か取り決めがあればそれに従って記載整備をしていただくという形でよろしくお願いいたします。

酵素の略語なのですが、日本語で記載されているところと略語で記載されているところが混在しているというところは御指摘いただいたように修正が必要であるというように思っておりまして、荒川先生に御確認ですが、今の形で完成しているわけではないのですが、多くの略語が80ページからの別紙にフルネームで書かれているので、こちらにきちんと整備するということが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、今、日本語で書かれている部分も含めて統一していただく方向で事務局、対応をお願いできますでしょうか。

○永田評価専門官 承知しました。

1点、御確認なのですが、よろしいでしょうか。

食品健康影響評価の76ページの発がん性についてなのですが、事務局の案、前回の案は肝腫瘍の増加が認められたとなっており、今、解釈が難しいというような記載ぶりに修正しているところと少しずれてしまっているのです、そちらについては本文に合わせて記載を整備するということがよろしいでしょうか。

○今井座長 はい。そのようにお願いいたします。1つの試験に関しては肝腫瘍の増加が認められましたので、それを明確に示していただければと思います。

そして、荒川先生からいただきましたコメントに戻りますが、最初にいただいた表の中での単位については、全体を事務局で再度、再確認いただいて整備していただけるようお願いいたします。

そのほかよろしいでしょうか。

お願いいたします。

○唐木専門参考人 私も非常に細かいところですが、28ページの表なのですが、この表の試験対象、大体日本語にできるものは日本語にしているようですが、真ん中あたりの青字のところRat liver epithelial cellという英語になっているのと、そこから少し下に

Human WI-38 (embryonic lung cells) 、ここだけ英語になっているので、これも日本語に統一したほうが良いだろうと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

○森田専門委員 今のところで追加ですが、日本語にしたほうが良いかなと思って日本語の案を考えていたのですが、コメントはしなかったのですが、**Rat liver epithelial cell**のところ、ラット肝上皮培養細胞 (line18) という形にされると良いのではないかなと思います。

あと、その下の**Human WI-38**のところはヒトというように書いたほうが良いのではないかな。ヒト**WI-38**細胞で、括弧して胎児肺由来で良いかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局で修正をお願いいたします。

お願いいたします。

○吉田 (緑) 委員 今井先生にまた御足労をかけてしまうかもしれないのですが、73ページの国際評価におきまして、4ポツの**EFSA**は38行目にありますように再評価なのですが、これは恐らく1ポツのですね。

なので、御提案なのですが、38行目にどこの何に対して再評価というのがわからないので、1980年のEUに対して再評価ですね。ですから、そういうように加えるというような形で、もし不思議なところがあるのであれば、座長と事務局で御相談いただいて、**EFSA**の評価は1ポツの再評価だということがわかるような記載ぶりはいかがでしょうということ御提案でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、その点については座長預かりという形で御了解いただければ、事務局と相談させていただいて整理するようにいたします。

そのほかいかがでしょうか。

お願いいたします。

○佐々木専門委員 細かいのですが、荒川先生の御質問があったところで気づいたのですが、59ページで、先ほど酵素の御指摘があったのですが、**EROD**と**PROD**は原典を見ると、恐らく肝臓の**CYP**酵素の活性をはかるためにエトキシレゾルフィンとかペントキシレゾルフィンを基質として与えて、その代謝物ができる生成スピードをはかっているのが、普通、こういうときは**EROD**活性とか言うことが多いので、隣の60ページの上から27行目は**PROD**活性と書いてあるので御確認いただいて、恐らくこれは基質として加えたエトキシレゾルフィンが肝臓から生成したマイクロゾームでどれだけ代謝物ができるかというスピードを計っているのが、そういうものの活性と書くのが普通のような気もするが、ついでにあわせて御確認いただきたいと思います。

○今井座長 どうもありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、結論に入りたいと思います。ジブチルヒドロキシトルエンに係る食品健康影響評価については、ADIの設定に当たっては、ラット子宮内ばく露相を伴うという試験名は変更になりますが、F₁の慢性毒性試験を含む試験における肝臓への影響に関する試験及び甲状腺への影響に関する試験におけるNOAEL25 mg/kg体重/日を根拠として、これを安全係数100で除した0.25 mg/kg体重/日をADIと設定することが適当であると判断したということで、資料8をもとにして評価書案を取りまとめたと思います。

各専門委員におかれましては、最終的に修正のかかった評価書案を再度御確認いただき、必要に応じて御意見などを伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。事務局は作業をお願いいたします。

○永田評価専門官 承知しました。本日、御意見いただいた内容について、座長に御指示いただきながら事務局で内容を修正しまして委員会に報告後、意見・情報の募集の手続を行います。意見・情報の募集で寄せられた意見への対応については事務局で内容を取りまとめさせていただき、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、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。

それでは、引き続き議事の「(5) その他」に入らせていただきます。

その他、事務局からございますか。

○青山課長補佐 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告が1成分ございます。

○中村係長 参考資料を御用意ください。

資料5の「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について御説明いたします。

こちらはポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定されているもので、リスク評価が終了したものについて、厚生労働省が暫定基準の見直しを行うときに基準値案等について報告し、その内容について御確認いただくことになっているものです。

今回は平成30年7月17日付けで答申を行っておりますアモキシシリンという物質についてでございます。

3ページになりますが、こちらのアモキシシリンはβ-ラクタム系の半合成抗菌性物質です。

評価結果につきましては15ページでございます。「3. ADIの評価」ですが、(1) 毒性学的ADIにつきましては、定量的な判断ができませんでした。(3) ADIの設定についてですが、微生物学的ADIに基づきまして0.0013 mg/kg体重/dayということでお返しをしているものでございます。

こちらに基づいて厚生労働省で検討を行った基準値案等が次の16ページでございます。(3) に暴露評価についての記載がございますが、TMDI/ADI比について一番高い幼小児においても27.6%となっております。詳細なばく露状況につきましては18ページの別紙2

にまとめられています。

御報告は以上でございます。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局からアモキシシリンについての御説明がありました。一番高い幼小児でありましてもADIに対するTMDIが27.6%ということでありましたが、何か質問あるいはコメントがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局からその他、ございますか。

○青山課長補佐 いいえ、ございません。次回の調査会は調整でき次第、改めて御連絡させていただきますので、どうぞ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。

次回の予定に関しては追って御連絡があるということです。

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

(了)