

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第119回議事録

1. 日時 平成29年2月24日（金）14:00～16:05

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、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、菅井専門委員、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 意見聴取要請（平成29年2月23日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 ブチルヒドロキシアニソール

6. 議事内容

○今井座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまより第119回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、植田専門委員、桑形専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、戸塚専門委員、中山専門委員が御欠席でございまして、12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 それでは、議事・資料の確認をさせていただきます。本日の議事はお手元の議事次第でございますとおり、「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、お手元の本日の議事次第、委員名簿、座席表、この議事次第に記載をしております配布資料、資料1と資料2の2種類でございます。

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

机上配布資料1として、海外評価のまとめということで、本日も審議をお願いしますのはブチルヒドロキシアニソールでございますが、本日は体内動態から急性試験、亜急性毒性試験、生殖発生毒性までということで、通常記載しております海外評価は記載をしてございませんので、海外評価の参考として、JECFAとヨーロッパにおけるBHA、TBHQの評価の経緯を記載したものをお配りしております。

机上配布資料2と3でございますが、今回評価書評価ということで評価書の記載をしておりますが、代謝のところの記載で山中先生から、もとの文献があったほうがわかりやすいので御用意くださいということで御連絡をいただきましたので、机上配布資料2と3として文献を用意させていただいております。

少し資料が多くなりますが、以上でございます。

それから、確認書の関係でございます。専門委員の先生方から御提出いただいております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 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。

（「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（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」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2、飼料添加物ブチルヒドロキシアニソールの評価書案を御用意ください。

3ページをごらんください。一番上に審議の経緯を記載してございますが、厚生労働省から暫定基準の見直しに係る評価要請を受けて、今回御審議をいただくものになっております。

5ページから「I. 評価対象飼料添加物の概要」を記載してございます。有効成分の一般名はブチルヒドロキシアニソール（BHA）としまして、構造式につきましては23行目から記載しておりますが、2-BHA、3-BHA、こちらの混合物になっております。

「7. 使用目的及び使用状況」を6ページに記載しております。こちらは1949年に合成さ

れた抗酸化剤となっております。目的は4行目から記載しているとおりでございまして、海外におきまして、食品添加物、飼料添加物として使用されております。

日本におきましても1954年に食品添加物に指定されており、飼料添加物としても指定しておりまして、飼料1 t当たり150 g以下と規定されております。

BHAの代謝物である *tert*-ブチルヒドロキノン、TBHQですが、こちらは海外におきましては食品添加物としても使用されております。

あわせて、簡単に机上配布資料1を御説明させていただきます。机上配布資料1を御用意ください。「JECFAにおけるBHA評価の経緯」ということでまとめさせていただきます。出典はFood Additives Seriesから引用しております。

1973年から評価が始まっております。1983年等におきましては、こちらの評価書はFood Additives Series 18のコメント欄から引用したのですが、遺伝毒性等につきましては遺伝毒性なし、みられた発がん性に関しましては二次的影響といった文言がございました。

1987年の会議におきまして、結論として、遺伝毒性はないということになっております。豚とサルの実験に関しまして、再度実施すべきではないかというコメントが記載されておりました。この際、根拠となる試験にはクエスチョンマークをつけさせていただいております。参照資料のFood Additives Seriesの21等を見ましても、明確にこの根拠となる試験が記載されておられませんので、恐らくこちらの評価書から推測して、恐らくこの試験かなということクエスチョンマークを付けて記載させていただいております。NOELとしましては0.125%、体重当たりだと62.5 mg/kgということで、こちらの数字からADIが暫定として0.3 mg/kg体重/日というものが設定されております。

その後、1988年に最終評価ということになりますが、こちらにおきましても根拠試験は恐らくこれかなというところですが、NOELとしましては0.1%、50 mg/kg体重/日ということになっております。ただ、こちらは発がん性の部分につきましては、前胃を持つ動物に発がん性があり、前胃のない動物に影響はないというコメントになっております。先ほど申しました豚に関してはエビデンスが疑わしく、この豚でみられた濃度というものはラットの前胃に病変を起こす濃度よりも高いといったことや、イヌの試験では有害影響はみられていないといったことから、この数値になっております。

次のページですが、申しわけありません。タイトルが「JECFAにおけるBHA」と書いておりますが、こちらは「TBHQ」になりますので御修正をお願いいたします。

TBHQにつきましても、遺伝毒性に関しましては海外評価書のコメントから拾っておりますが、恐らく活性酸素種の二次的影響だろうということになってございます。発がん性についてもなしといった判断になっておりまして、根拠試験としましては、イヌの117週間慢性毒性試験で得られたNOELからADIを0.7 mg/kg体重/日となっております。

ヨーロッパにおきましては、次のページになります。ヨーロッパの委員会におきまして、2つの試験からADIを考えております。1つ目のポツはJECFAの最初のADIを設定している試験ですが、こちらから0.5%、250 mg/kgとなっておりますが、これに安全係数500が使

われて0.5 mg/kg体重/日といった数値になっておりまして、その下のもう一つの試験のほうでは、NOELが62.5 mgとなっておりまして、安全係数100を適用するというので、この2つの試験を考慮して低いほうの0.5 mg/kg体重/日を1987年に設定しております。

その後、EFSAのANSパネルにおきまして再度評価をしております。遺伝毒性につきましては活性酸素種の影響だろうといったことになっておりまして、発がん性につきましても、げっ歯類の前胃における過形成といったものは、ヒトへのリスク評価においてはもはや適切ではないだろうといったようなコメントが記載されております。根拠となる試験として、ラットの生殖毒性試験において得られたNOAEL 100 mg/kgに安全係数100で、ADIとしましては1 mg/kg体重/日といったことになっております。

以上、簡単ではございますが、このような経緯になっております。

それでは、評価書案に戻っていただければと思います。7ページをお願いいたします。「1. 体内動態試験」でございます。

まず「(1) マウス」の体内動態試験になります。BHAを単回経口投与しておりまして、血液、肝臓、腎臓中のBHAとグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体を測定しております。結果は表1になります。いずれもグルクロン酸抱合体が多い結果となっております。また、尿への排泄につきましては17行目から記載しておりまして、48時間で約76%が回収されております。

8ページの7行目から「(2) ラット」の試験になっておりまして、9ページの6行目をご覧ください。9ページの6行目から始まります試験は、ラットに¹⁴C標識したBHAを単回強制経口投与しております。投与物としましては、メチル基やブチル基のどちらかを標識した2-BHAまたは3-BHAのいずれかを投与しております。尿または糞便中の代謝物を測定しております。尿及び糞から回収した放射活性の投与量に対する割合を表4に示しております。3-BHAを投与した動物の尿の主な代謝物はグルクロン酸抱合体であったとなっております。2-BHAを投与しました動物の尿におきましては、硫酸及びグルクロン酸抱合体、4-*tert*-ブチル-5-メトキシ-1,2-ベンゾキノンがみられたといったことになっております。

表4につきまして、10ページの上で宮島先生からコメントをいただいております。「引用した論文において、この数値が間違っているようです。この引用している論文の参照14のTableⅢとⅣの数値を引用してはいかがでしょうか。」というコメントをいただきましたので、参照14の表3と4の数字を評価書案の表4に追記しております。

10ページの4行目からは、組織への結合試験についてまとめております。

26行目からは、妊娠ラットへ強制経口投与した場合の母動物の肝臓、血清、胎児につきまして、未変化体と抱合体を測定しております。その結果は11ページの表5になります。結果の数値は表5に記載しているとおりになっておりまして、抱合体と未変化体の比率は各組織で一定であったということになっております。

ラット体内における3-BHAの推定代謝経路を11ページの9行目から示しております。

12ページの上から「(3) イヌ」の試験ということで、7日間混餌投与して、¹⁴C標識した

BHAを単回注射しております。注射の投与経路はわかりませんでした。最終投与後48時間までに50～80%が尿中にみられております。

13行目から「(4) ヒト」の試験になりまして、BHAを10日間経口投与して、投与1日目と8日目に動態パラメーターを測定しております。その結果は13ページの表6に記載しております。尿からの回収率につきましては24行目からになりまして、投与1日後で52%、投与8日後におきましては75%となっております。TBHQが回収されておきまして、それぞれこちらに記載していると通りの数字となっております。

13ページの6行目から「(5) 代謝物TBHQの体内動態試験」を記載しております。

まず「①ラット」の試験です。14C標識したTBHQを単回投与、こちらも恐らく経口投与だと推察されるということで脚注をつけさせていただいております。糞と尿、そのほか組織を測定しております。尿からは投与24時間後では投与量の55～82.7%に相当するものが回収されております。また、回収された放射活性のうち、70～76%は硫酸抱合体となっております。同様の結果がそれ以降、ラットの試験において得られております。

14ページの21行目から、妊娠ラットに14C標識TBHQを単回経口投与しまして、糞と尿、そのほかの組織及び胎児中の放射活性を測定しております。投与後16.7時間の尿で投与量のうち、約74%が回収されております。糞中の放射活性の投与後7.6と16.7時間は、それぞれここに書いておきまして、0.2及び0.02%となっております。子宮や羊水、ほかの臓器におきまして、同様に低量の放射活性が検出されたということになっております。

15ページの5行目からも、ラットに14C標識BHAを経口投与しております。前胃粘膜のホモジネートからTBHQは検出されるかということ調べております。最初は検出されなかったということで、前胃粘膜のホモジネートをドデシル硫酸ナトリウムで処理した後、TBQをTBHQに還元することで測定しております。検出されたTBHQの量はBHAの投与量に比例していたということになっておきまして、BHAを0.01～0.03%経口投与した場合、その前胃にみられた14Cの共有結合の総量に対するTBHQの割合は0.1～2%となっております。

14行目から「②イヌ」の試験を記載しております。15行目からの試験におきましては、単回経口投与をした後、尿中排泄物の主なものは、やはり硫酸抱合体となっております。残り約3分の1はグルクロン酸抱合体になっておきまして、総回収率は77～98%だったということになっております。

24行目から始まります試験の33ページのところになります。網かけをした部分につきましては、参照18では「0」ということになっておりましたが、「検出限界未満」とこちらでは記載させていただきました。

16ページの「③ヒト」の試験になります。ヒトにTBHQを4つの方法で経口投与しております。ゼラチンカプセルやクラッカーと一緒に投与しております。投与後の血清中のTBHQ濃度、尿中代謝物を測定しております。10行目から結果になりますが、TBHQは尿に全く検出されず、硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として排泄されていたとお

ります。尿からの回収率につきましては、この投与方法が影響していたということになっております。②の方法、油に溶かしたものとクラッカーを混ぜて投与方法におきましては90～100%回収されておりますが、①と③においてはわずか4～22%しか回収されなかったとなっております。

19行目から「④代謝試験」ということで、TBHQ関係の代謝に関する試験をまとめております。ラットにBHAまたはTBHQを腹腔内投与して尿を分析して代謝物を測定しております。25行目からの肝臓のマイクロソーム試料については、TBHQの5または6位のグルタチオン抱合体の2種類の生成が確認されたとなっております。チトクロームP450の阻害物質は明らかにTBHQのグルタチオン抱合体の形成を低下させたということで、チトクロームP450はTBHQのTBQへの活性化における役割を示唆していたというようなことを記載しております。その下に書いてありますTajimaらの文献が机上配布資料2になります。

34行目からも *in vitro* の試験になりますが、*tert*-ブチルセミキノラジカルがラット肝マイクロソームを使った試験において生成されていたことの試験になっております。40行目からですが、TBHQではなくTBQがラットの肝細胞膜への毒性傷害を誘導したといったようなことになっております。こちらのBergmannらの試験につきましては机上配布資料3になります。

15行目から、ラットにTBHQを腹腔内投与した試験となっております、胆汁中に3種類のグルタチオン抱合体が検出されております。

25行目から「2. 残留試験」ということで、豚、鶏、鶏卵、魚についての残留試験を記載しております。こちらの残留試験につきましては、宮島先生からコメントをいただきまして、投与量の単位量につきましては、統一したほうがよいと思いますという御意見をいただいております。こちらは混餌投与試験でしたので、ppmに統一して記載させていただきました。

27行目から「(1) 豚」の残留試験ですが、91日間混餌投与しております。150 ppmまたは600 ppmで投与しております、その結果が18ページの表7になります。150 ppm投与群におきましては、筋肉、脂肪及び小腸におきまして、最終投与1日後に検出されておりますが、その後は全組織とも検出限界未満となっております。

「(2) 鶏」の試験につきましては17行目からになりまして、56日間混餌投与しております。結果は19ページの15行目からの表8になります。150 ppm投与群におきましては、肝臓及び腎臓においては検出されておられません。筋肉におきましては最終投与1日後のみ検出されております。脂肪におきましては最終投与1日後、皮膚におきましては最終投与3日後まで検出されておりますが、その後は検出限界未満となっております。

「(3) 鶏卵」の試験につきましては、20ページの2行目からになります。21日間混餌投与しております、投与開始74日後、最終投与7日後まで採卵して測定しております。結果は表9になります。150 ppm投与群におきましては、全時点の卵黄にBHAが検出されております。卵白では検出されないという結果になっております。

魚の試験につきましては21行目からになりまして、にじます、こい、あゆを用いております。投与期間はそれぞれ63、59、57日間となっております。結果は21ページの表10になります。魚の筋肉中の濃度につきましては、全魚種、50 ppm、150 ppmの両投与群におきましても検出限界未満という結果となっております。

残留試験までは以上になります。よろしくお願いいたします。

○今井座長 ただいま事務局より、残留試験の結果まで御説明いただきました。それでは、定例にのっとりまして、前に戻って順次御確認をいただければと思います。まず、5ページ、6ページ。

その前に済みません。事務局より、机上配布資料でBHAの国際機関における評価について概略を御説明いただきました。最終的には、遺伝毒性、発がん性試験の結果が非常に多彩でかなりのボリュームになるということで、今回だけでは終了できないので、次回以降にわたっての評価ということになりますが、それ以外の評価をしていくのに当たって、若干発がん性などにもかかわる所見も出てまいりますので、これらの結果を踏まえて御審議いただきたいという意図であります。

それでは、評価書案に戻りまして、5ページ、6ページです。本剤は抗酸化剤で非常に幅広く用いられている剤であるということですが、こちらは特にコメントなどはございませんでしょうか。

7ページ、8ページ、体内動態試験に入ります。こちらに関しましては、特に先生方からコメントはいただいております。もしよろしければ、先に進めさせていただきます。

9ページ、10ページに入ります。こちらに関しましては、ラットの試験の表4に関して宮島先生からコメントをいただいております。引用した論文において数値が異なっているということで、2つのTableの値を引用して事務局で修正していただいているということですが、このとおりでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして、10ページになります。ラットの代謝に関する記載のところで、宮本先生からコメントをいただいているところです。宮本先生、こちらに関して御説明をお願いいたします。

○宮本専門委員 コメントというより、誤訳があったところと、誤訳だけではないのですが、わかりやすくしましたということです。26行目で「妊娠6～15日に」と消してあるだけですが、私はたしかこれは前のほうに持っていったらという意味で、括弧の中に入れては、というように直したつもりだったのですが、そのところが違っています。

○今井座長 ありがとうございます。

26行目の件につきましては、今の御説明で括弧の中ということになりますと、用量のところに入れるかどうかになるかと思います。場合によってはもとの記載のままでも大丈夫でしょうか。投与期間の記載としては、通常は文章の中に入れ込んでいるケースもあるかと思いますので、もしよろしければ、妊娠6～15日に強制経口投与をして、以下の記載にあるように最終投与3時間後というタイミングでサンプリングをしている試験の内容に

なっています。

9ページ、10ページで特に追加のコメントがなければ、先に進めさせていただきます。

11ページ、12ページであります。こちらに関してはいかがでしょうか。佐々木先生、お願いいたします。

○佐々木専門委員 言葉だけですが、12ページのヒトの動態の18行目で「パラセタモール」とありますが、アセトアミノフェンのことですか。我々は「パラセタモール」をよく使います。もしアセトアミノフェンのパラセタモールをここで書くときに、日本語として片仮名として食安委がどう書いているかはわかりませんが、気になっただけです。

○今井座長 ありがとうございます。

こちらは記載の事柄になりますので、事務局で御確認をいただいて、ほかと用語を合わせていただくということでお願いいたします。

そのほかはいかがでしょうか。私から質問といえますか、11ページに図1として、BHAから後に毒性試験の対象などにもなっていますTBHQへの代謝経路、さらにTBQへの代謝が記載されているのですが、TBQの下にあるSRという記載のある化合物については、こちらは事務局に対する質問になりますでしょうか。チオール化したとか、そういうような意味合いで記載をされていますでしょうか。

○水野評価専門官 恐らくチオール基を持った化合物ということで、グルタチオン抱合体を指すのかなと考えております。

○今井座長 確認ですが、グルタチオン抱合もそうですし、硫酸抱合に関しましても、それはまた別の下の矢印になっていますね。

○水野評価専門官 片方、グルクロン酸抱合体になっていて、この四角の中はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体となっています。

○今井座長 もし記載に問題がなければ、それでよろしいのですが、ほかの先生方から特に御異論がなければ、このままこのまとめを進めたいと思いますが、よろしいですか。山中先生、お願いいたします。

○山中専門委員 抱合体とくっつけてしまっているからには、グルタチオン抱合体も本当はこちらに入るのだと思います。ただし、後で論文を用意していただきましたが、グルタチオン抱合体ができるときの代謝について、また一つ話があるので、わざわざそうになっているのか。このもとの参照16を見ていないのですが、そうすると、このグルタチオン抱合体がここに来るということについて、何かコメントがあってもよいのかなという気がします。

○今井座長 ありがとうございます。

今、山中先生からもコメントをいただいて、追加説明をすることも加えてですが、あるいは下にグルクロン酸化、硫酸化、抱合体と記載されているので、上の部分に関してもグルタチオン抱合体とか何とかいうことを加えますか。山中先生、まずはそう加えても大丈夫ですか。

○山中専門委員 それでもよいですよ。

○今井座長 グルタチオン抱合体については、後ほど生体活性などに関する記載もあるので、せつかくここに図1をおまとめいただいているので、少しわかりやすいような形でと思いましたので、また追加で御発言があれば、ほかの先生方からも御意見を聞かせていただければと思います。それでは、事務局の対応をお願いいたします。

私からですが、12ページの2行目「(3) イヌ」の試験がございます。こちらはビーグル犬に7日間混餌投与した実験になりまして、6行目「最終投与後48時間までに、投与した放射標識BHAの50～80%が尿に、15～30%が糞便から回収された」ということと、8行目からは組織回収された放射活性についての記載があるのですが、わからなかったのは10行目からの「放射標識したBHAの用量非依存的な分布及び排泄は、イヌに前胃がないためと推察された」という、この根拠になる文章などが見当たらず、意味が捉えづらかったのですが、宮島先生にお願いしてよろしいでしょうか。

○宮島専門委員 少し確認させていただきたいと思います。

○今井座長 お願いいたします。原典につきましては手元のタブレットを御確認いただいて、EFSAの2011ですので参照3になろうかと思えます。

○水野評価専門官 ページ番号でいきますと、タブレットの下に出てきます白抜きの数字で15/49ページになります。15/49ページの下の方にあります、3.1.3 dogsというところの一番最後の文章の部分になります。

○今井座長 英文の本文を見ますと、事務局としてはこちらの文章をもとにして日本語に落としていただいたということですが。

○宮島専門委員 この論文は入手できますでしょうか。入手できれば、それを確認してからがよろしいと思います。

○今井座長 Takizawaらということで1985年ですので、事務局でお取り寄せが可能であれば、お願いをして、宮島先生を初め代謝の御専門の先生方に見ていただいて、修文することをお願いいたします。

そのほかに、ここの2ページにわたってはよろしいでしょうか。もしよろしければ、先に進めさせていただきます。

13ページ、14ページです。こちらに関しましては、先生方からは特に追加のコメントはいただいておりませんが、もしよろしければ、先に進めてまいりたいと思います。よろしいですか。

15ページ、16ページになります。こちらは【事務局より】ということで15ページの一番下のところで、網かけ部分は、参照18では「0」と記載されているところを検出限界未満と置きかえたということで、こちらに関しては特に問題はないかと思えます。

16ページの19行目からの「④代謝試験」です。こちらに関しては先ほど事務局から御紹介がありましたように、山中先生のほうで日本語の文章について確認事項があるということで、文献を事務局が御準備くださったものが、2つある文献の写しのうちの「DRUG METABOLISM & DISPOSITION」というほうになります。机上配布資料2であります。

こちらに関して、山中先生から御説明をお願いいたします。

○山中専門委員 実は④のところは宮本先生から文の書きぶりがわかりにくいということで御相談を受けたのですが、それでもとの英語にも当たって見てみたところ、これがまた、さらにわからないのです。特にラットの最初のグルタチオン抱合系の話が出てくるものが机上配布資料2ですが、これを読んでみますと、すごくすっきりしていて非常にわかりやすい話です。

要するに、ラットに投与して尿中に含硫の代謝産物が2つ出てきたと。それが何だかということまでは実はわからないのだが、マイクロソームでインキュベーションして集めて、それをNMRとMSにかけて調べてみたら、これがグルタチオン抱合体であったということで、そういう代謝がありますということ。

毒性の本体としては、TBHQがさらにTBQになる。このことについてはチトクロームP450、CYPの阻害物質を幾つか当ててみると、いずれも抱合体ができなくなってくるので、そういう活性化についてはモノオキシゲナーゼ系で起きているのだろうということ。さらに、実際にはサイトゾル分画を入れてやるのですが、入れても変わらないので、GSTはかわっていないという非常にすっきりした話だったのです。

ところが、FASの40は、これを拾ってくるときに非常に複雑になってしまっていて、かえってわかりにくくなっているのもとに戻って少し整理した文章を、これを見て、こういう形だということは今わかっていることなので、さらに修文をしてみたいと思います。

その次の段の36行目「SODで抑制され得るチトクロームC」云々と書いてありますが、これも単にチトクロームCの減少を指標にしてスーパーオキシドが出ることを見て、というようなことなので、こちらも論文で確認しましたが、そういうことでしたので、その辺を含めて直したいかなと思います。ただ、論文に沿って直してしまったときに、FASの文章と変わってしまうということについてはどうでしょうか。

○今井座長 事務局、いかがでしょうか。

○水野評価専門官 FASで引用している文献がこちらのもとの文献ということですので、こちらの文献に基づく表記ということでよろしいかと考えております。

○今井座長 冒頭に事務局からお話がありましたように、本剤の評価書案については今回限りではなくて、次回もあるということで、山中先生を中心にして、今の流れで御修文いただいたものを次回以降にもう一度、ほかの先生方にも御確認いただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、山中先生、お願いいたします。

○山中専門委員 はい。

○今井座長 そのほかに15～16ページに関してはいかがでしょうか。もしよろしければ、先に進めさせていただきます。

17～18ページをお願いいたします。17ページの25行目から残留試験に入ってまいります。単位の統一に関して宮島先生からコメントをいただいている、それを受けて事務局でppm

に統一したということで、この残留試験の項目に関しては混餌の濃度設定はppmという表記になっています。そのほかは特に大きなコメントはいただいているのですが、内容に関して先生方から追加の御発言がなければ先に進みますが、よろしいでしょうか。

19～20ページをお願いいたします。18ページの17行目からあります「(2) 鶏」の残留試験の記載に関して、こちらは宮島先生の御修文でしょうか。御説明をお願いいたします。
○宮島専門委員 こちらは私ではないです。私は「MS」を足しただけで、文章のところは修正していません。

○今井座長 失礼しました。6行目以降の修文は事務局ですか。そうしましたら、内容の御確認ということでお願いしていければと思います。事務局の赤字も含めて、特に内容に問題がなければ、「(3) 鶏卵」、20ページの「(4) にじます、こい及びあゆ」ということですが、特にコメントがなければ、残留試験までは以上ということで、先に進めさせていただきたいと思います。

遺伝毒性が今回はペンディングになっておりますので、急性毒性以降に関しまして、事務局から御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、21ページの13行目の「4. 急性毒性試験」から御説明をさせていただきます。

「(1) BHAに関する試験」ということで表11に記載しております。その代謝物であるTBHQに関しては、22ページの表12となっております。

22ページの6行目から始まります「5. 亜急性毒性試験」は、事前に先生方に御確認いただくためにお送りした際には、亜急性毒性試験はかなり数の記載をしてございました。こちらの試験に関しまして、吉田緑先生から「亜急性毒性試験のうち胃に関する影響のみ調べた試験については、『8. その他の試験』に移し、この『5. 亜急性毒性試験』には一般的な毒性試験のみを記載してはどうでしょうか」という御意見をいただきました。

山中先生からも、亜急性毒性試験に記載しておりました肝臓を切除したラットの試験につきまして、「毒性用量を決める試験というよりもプロモーションに対する反応を見る試験ですので、その他の毒性試験にしてはどうでしょうか」という御意見をいただいております。事務局で、胃への影響のみを調べたと考えられる試験につきましては、後ろのページのその他の毒性試験に移しております。

9行目から始まります「(1) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)」につきましては、結果は23ページの2行目以降になります。2%投与群におきまして、前胃上皮に増殖性変化がみられております。また、扁平上皮の肥厚、基底細胞の下方への増殖等がみられたという結果となっております。EFSAのANSパネルにおきましては、0.5%以上投与群で過形成がみられたことから、本試験におけるNOAEL0.25%としております。21行目から、本専門調査会の判断につきまして、0.5%以上投与群で過形成がみられたことから、本試験におけるNOAELを125 mg/kg体重/日としたとしております。

本試験につきまして、4～5行目の乳頭突起及び網状突起の記載につきまして、吉田先生

から「原文のとおりですが、意味が分かりづらいです」というコメントをいただいております。13行目の部分につきましても同様に御意見をいただいております。そちらの部分につきましても、中山先生から御修文をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

25行目から始まります「(2) 180日間亜急性毒性試験 (イヌ)」になります。結果は29行目からになりまして、1%投与群では摂餌量と体重増加量の減少がみられております。1%と1.3%投与群において肝臓の電子顕微鏡検査において変化がみられたとなっております。ただし、胃と食道下部につきましても、影響はみられておりません。本専門調査会の判断として、24ページの4行目になりますが、1%以上投与群におきまして、肝臓に変化がみられたことから、本試験におけるLOAELを243 mg/kg体重/日と記載させていただいております。

5行目から、本試験の取り扱いについて御相談させていただきました。吉田先生から「検査項目が特殊なので、参考資料としてはどうでしょうか」というコメントをいただいております。

ミエロイド小体に関する記載について、中山先生、吉田先生から御修文をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

8行目からは「3. 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)」となっております。結果につきましては、12行目からとなっております。こちらでもBHAの全投与群で肝臓重量が増加しておりますが、肝臓及びそのほかの器官に病理組織学的変化はみられておりません。また、胃粘膜にも変化はなく、食道遠位部の扁平上皮の有糸分裂像にも変化はなかったとなっております。本専門調査会の判断を21行目から記載しております。用量依存的な体重増加抑制がみられたことから、本試験についてはLOAELを設定しております。こちらにつきましても24行目に事務局から、本試験の取り扱いについて御検討をお願いしております。

それに対しまして、25ページの上のほうになりますが、吉田先生から「眼検査、尿検査がありませんが、血液・血液生化学的検査が行われているので、評価可能かと思えます。明らかな体重増加抑制は雌雄とも1%群だと思います」というコメントをいただいております。

いただきましたコメントに基づきまして、明らかな体重増加抑制を1%投与群とした場合、本専門調査会の判断として、次のとおりでよいか御検討をいただければと思います。「1%投与群で体重増加抑制がみられたことから、本試験におけるNOAELを飼料添加濃度として、」こちらは1.0%と書いてありますが誤記でして、「0.5% (111 mg/kg体重/日相当) と判断した」ということでよいか御検討をお願いいたします。

その下の2行目からは「(4) 110日間亜急性毒性試験 (豚)」となっております。110日間混餌投与をしております。結果につきましては8行目以降に記載しております。1.9%以上投与群の数頭に食道上皮の増殖性変化及び錯角化症がみられております。胃の腺部に乳頭腫またはほかの組織学的変化はみられなかったとなっております。本専門調査会の判断は

14行目からになりまして、1.9%以上投与群において、食道上皮の増殖性変化等がみられたことから、本試験におけるNOAELは0.5% (50 mg/kg体重/日相当) としております。

19行目から「(5) TBHQに関する亜急性毒性試験」ということで、まず「①13週間亜急性毒性試験 (マウス)」を記載しております。結果は次のページ以降になります。3行目からは10,000 mg/kg飼料以上投与群におきましては、試験終了時の体重及び体重増加量に用量相関的な有意な減少がみられたといったことになっております。血液生化学的検査については9行目からになっておりますが、BUNの用量相関的な減少がみられたこと以外は、毒性学的に重要な変化はみられておりません。血液学的検査におきましても、分葉核好中球数の増加を除いて、ほかの所見については体重増加量の減少とこれに関連した脱水によるものと考えられたとなっております。23行目からになりますが、TBHQ全投与群の雌及び20,000 mg/kg飼料以上投与群の雄に前胃の粘膜過形成の頻度、重症度の用量相関的な増加がみられております。

31行目から「②6か月間亜急性毒性試験 (ラット)」となっております。結果は次のページになりまして、血液学的検査におきましては、250 mg/kg飼料投与群において白血球の増加がみられた以外、対照群と同様だったということになっております。9行目になりますが、病理組織学的検査において、投与に関連した影響はみられておりません。

網かけしております「50 mg/kg飼料」という部分につきましては、参照18を見ますと、0.2%は0.1%の誤記と考えましたので、このように記載させていただいております。吉田先生から「了解しました」というコメントをいただいております。

27ページの13行目から「③13週間亜急性毒性試験 (ラット)」になっております。結果につきまして、体重増加量は24行目からになっておりますが、10,000 mg/kg飼料投与群で対照群より0.9%低かったことを除いて、対照群と同等だったとなっております。また、平均精子細胞、精巣当たりの精子細胞頭部数等につきましても、31行目からの記載になっておりまして、10,000 mgの最高用量におきましては、影響はみられなかったといったことになっております。みられた変化というもので、28ページの22行目になりますが、脾臓の色素沈着の発生頻度につきまして、用量相関的な増加がみられたとなっております。参照18に書いてある本試験におけるLOAELということで、2,500 mg/kg飼料という旨が参照18には記載しておりました。

以上までが亜急性毒性試験になりますが、事前にお送りしましたほかの亜急性毒性試験につきましては35ページに移させていただいておりますので、一緒にそちらのほうを御説明させていただければと思います。

35ページの19行目「8. その他の毒性試験」ということで、「(1) 胃に対するBHAの影響に関する試験」ということでまとめさせていただきました。こちらはマウス、ラット等と試験を記載しております。

「②2週間亜急性毒性試験 (ラット)」になります。2週間混餌投与しまして、ラットには5-bromo-2'-deoxyuridineを腹腔内投与しておりまして、免疫組織学的染色によって細胞

数等を測定しております。結果としまして、35行目から、各組織における標識指標は2%BHA投与群の前胃等の組織において無添加対照群、制限給餌対照群に比べて有意に高かったとなっております。本専門調査会の判断は36ページの5行目に記載しております。2%投与群の前胃等に標識指標の増加がみられたことから、本試験におけるNOAELを飼料添加濃度として1%（500 mg/kg体重/日相当）と判断したとしております。

こちらの試験の部分につきまして、山中先生からコメントをいただいております。この試験やほかの試験にも出てきます「labelling index」は、現在、評価書案には標識指標と書かせていただいておりますが、こちらにつきましては臨床などでもラベリングインデックスと片仮名表記でそのまま用いていることが多いと思いますというコメントをいただいておりますので、現在は標識指標と書いているところの記載について、どのように記載するか御検討をいただければと思います。

10行目からは「③9及び27日間亜急性毒性試験（ラット）」ということで記載しております。結果は18行目から、病理組織学的には、0.5%以上投与群のみ過形成がみられたとなっております。こちらの試験につきまして、32行目から、ANSパネルではLOAELを設定しております。0.25%となっております。本専門調査会におきましても0.5%以上投与群に前胃過形成がみられたことから、本試験におけるNOAELを飼料添加濃度として0.25%としております。

37ページの4行目から始まります④の試験につきまして、結果に関する7～10行目の部分につきまして、中山先生、吉田先生から修文をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

14行目から始まります⑤の試験につきまして、こちらは参考資料とさせていただきます。24行目から本専門調査会の判断を記載しておりますが、こちらは間違いですので削除させていただきます。

38ページの22行目、こちらも参考資料としてございますが、ラットの肝臓の部分切除した試験になっております。結果につきましては、前胃の病変部は有意に速く進行したといったことになっております。肝臓の部分切除をしていない動物の前胃では過形成がみられたのみでしたが、部分切除した動物においては前胃に腫瘍がみられ、前胃粘膜は白色で肥厚していたといった所見がみられております。

39ページの6行目から記載しております山中先生からいただきましたコメントにつきましては、先ほど御説明したとおりになっております。

40ページの17行目からはハムスターの試験を4つ記載しております。

41ページの32行目からウサギの試験、モルモット、サルの試験と記載しております。

サルの試験につきましては、42ページの11行目になります。結果として、一般状態、血液生化学的検査において投与に関連した影響はみられなかった。また、胃に増殖性変化もみられなかったとなっております。

23行目からはBHAの胃への影響に対する可逆性に関する試験ということで、4試験を記

載してございます。①の試験につきましては、1、2又は4週間、BHAをラットに混餌投与した場合、その結果を27行目から記載しております。1週間投与または2及び4週間投与した場合、過形成等がみられておりますが、BHA無添加飼料を給餌する4週間の回復期間を設けると、それらのみられた所見がなくなったり、軽度になっていたといったようなことになっております。

同様の試験が43ページの11行目から始まります「②90日間亜急性毒性試験（ラット）」になっております。90日間投与した場合、2%投与群の前胃に明らかな変化がみられておりますが、90日間で2%投与した後に4週間の回復期間を設けると、そのみられた所見は軽度になっているといった試験になっております。こちらの②の試験は第1試験、第2試験と2つの試験をやっております。こちらの試験につきましては、ANSパネルは第1試験につきましては、LOELは62.5 mg/kg体重となっております。第2試験におきましては、NOAEL62.5 mg/kg体重というような判断になっております。38行目から本専門調査会の判断としましても同様に、第1試験におきましてはLOAELを62.5 mg/kg体重、第2試験ではNOAELを62.5 mg/kg体重というような記載にしております。

③、④につきましては、同様の結果になっております。

44ページの33行目からは「(3) 胃に対するTBHQの影響に関する試験」ということで記載をさせていただいております。①の試験につきましては、結果は38行目になりますが、TBHQ単独投与群では前胃の前基底部及び中間領域の粘膜の肥厚がみられたといったようなことになっております。

その他の毒性試験までは以上になります。よろしく願いいたします。

○今井座長 ただいま事務局から、急性毒性試験並びに亜急性毒性試験と亜急性毒性試験に関連するその他の試験についての御説明をいただきました。亜急性毒性試験までのボリュームもかなり多いものになっておりますが、順次御確認をいただければと考えています。

21ページ、22ページにお戻りください。急性毒性試験の結果ですが、表11と表12にまとめられている形です。こちらについては特にコメントはいただいておりませんので、もしよろしければ、先に進めてまいりたいと思います。よろしいでしょうか。

22ページの6行目からが亜急性毒性試験です。こちらに関しては吉田緑委員並びに山中専門委員から、その他の試験に移行してはどうかというような、総論的にはそのようなコメントをいただいていて、実際にこの評価書案の中では、その他の試験の中で御説明をいただいたということですが、山中先生、コメントをいただいたとおりに移動されているということによろしいですか。

吉田緑先生、コメントをお願いいたします。

○吉田委員 コメントといたしますか、これはBHAということもあるのですが、今回はポジティブリストにおける、いわゆる評価書評価だということで、先生方に見ていただくのに比較的、いわゆる毒性試験というものとメカニズムをみているようなものを分けたほうが先生方の御判断が最終的にしやすいのかなと思って、事務局に御提案を差し上げました。

○今井座長 ありがとうございます。

そのような根拠で後ろにまとめていただきまして、その他の試験での前胃の所見などについては、慢性毒性/発がん性試験の結果にもかかわることですので、順番としてはそのような流れのほうが読みやすいということで、コメントをいただきましたとおりの順番の入れかえということで進めてまいりたいと思います。

実際の結果については、22ページの9行目のラットの試験からになるわけです。その結果が23ページに及んでおりますので、23ページにお進みいただきまして、こちらについては病理の所見に関して、中山先生並びに吉田先生からコメントをいただいております。吉田先生から修正が必要であるというコメントをいただいておりますし、中山先生からは同じような趣旨で実際に所見、文章が変更されているところですが、こちらに関して、吉田先生、コメントをお願いできますでしょうか。

○吉田専門委員 23ページの2～9行目あたりの病理所見の中で、中山先生に御修文いただいている真皮乳頭、上皮脚の伸長ですが、ふだんは余り使わないような病理所見が使用されているので、もしよろしければ、括弧書きで原文の英名を入れておいていただけると、そのように訳したのだということがわかると思います。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明に関して、特に上皮脚の伸長などといった言葉は、確かにふだんは余り見受けませんが、この日本語でよくわかるというところもあるのですが、吉田先生からコメントをいただきましたように、事務局で原文の用語を括弧づけで加えていただくというほうが私もよろしいかと思っておりますので、そのような対応をお願いいたします。

○吉田専門委員 それから、病理用語で上方と下方という言葉が繰り返し出てくるのですが、粘膜の表層と深層という意味合いだと思うのですが、特に中山先生からもその点についてはコメントがないので、上方と下方はそのままで使うということでもよろしいかと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

上方もそうですが、特に下方に関しましては、後々の記載になるかと思っておりますが、過形成に関する修飾語としてダウングロースという言葉が使われていて、そこを意識した用語の統一とも思われますので、今、吉田先生からもそのままでもよろしいというコメントをいただきましたが、今の形でおまとめいただくということをお願いいたします。

23ページ、24ページに入っておりますので、次のイヌの試験などについても含めてコメントをお願いしてまいりたいと思っておりますが、25行目から始まります(2)のイヌの試験につきましては、肝臓と胃あるいは食道に限った検査にとどまっているということと、あるいは電子顕微鏡の検査を中心に行っているというようなことですので、吉田先生から「検査項目は特殊な試験なので、参考資料としてはどうでしょうか」ということでコメントをいただいております。こちらに関しては参考資料ということでおまとめいただく方向でもよろしいかと思っておりますが、特にほかの先生方から御異論がなければ、そのように進めてまいり

たいと思います。

また、事務局からということですが、24ページの5行目からの四角の中で、BHAの摂取量は表1から1日当たりのBHA摂取量の平均値を求め、その数値を表2の試験終了時の体重(kg)で除して算出したということです。こちらにつきましても特にコメントがなければ、お認めいただいたということで進めて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。

続きまして、6行目からのボックスの中、ミエロイド小体の増殖に関する記載です。こちらに関しては日本語の言い回しの点の違いですので、特に選択の根拠はないのですが、例えば、23ページの29行目「体重増加量が減少した」と、特に受け身で記載していないところもございますので、ミエロイド小体が増殖したということでもしよければ、そのようにさせていただきたいと思います。

(3) 6カ月のイヌの試験に関しまして、やはり中山先生、吉田先生からコメントをいただいている、記載の整備と見受けられますので、もしこれで問題がなければ、このような形で進めていくということですが、23～24ページに関しまして、ほかに追加の御発言はございませんか。ありがとうございます。

24ページの8行目の(3)イヌの試験については、事務局からのコメントが24行目からのボックスの中にございまして、用量相関性のある体重増加抑制に関する考察に関する記載があります。こちらに関しましては、まず吉田先生からのコメントで「眼検査、尿検査がありませんが、血液・血液生化学的検査が行われているので、評価可能かと思います」ということで、NOAELを設定する試験として位置づけるというコメントをいただいておりますので、その方向で検討するとして、もう一つ、用量相関性のある体重増加抑制ということに関して、ほかの先生方も含めてデータを御確認いただきたいと思います。タブレットをごらんください。

このタブレットの中でこの試験に関しましては、吉田先生、資料のどちらになりますでしょうか。

○吉田専門委員 参照27の論文です。Fig 2です。

○今井座長 ありがとうございます。

3ページ目一番下の部分になります。こちらに関してはグラフをごらんいただくのとあわせて、同じページの右上にTable 1がございまして、そちらに摂餌量の平均値も示されています。雄の最高用量で有意な摂餌量の減少がみられていて、雌では中間用量、最高用量で同じく摂餌量の減少がみられているということも考え合わせでの評価ということになるかと思いますが。

吉田先生から、投与の影響と見る体重増加抑制に関しては最高用量のみでよからうというコメントですが、この点に関しまして、山中先生からコメントをいただけますでしょうか。

○山中専門委員 やはりFig 2を見ますと、A、Bが雄雌なので1%とみえます。吉田先生の

御意見に賛成します。

○今井座長 ありがとうございます。

山中先生からも御同意をいただきましたところですが、先ほど少し触れました摂餌量の減少に伴っているということもあり、本剤の毒性学的な性質からして、体重に対する強い影響があるとも特に見受けられませんので、もとの吉田先生のコメントにございましたように、影響としては1%投与群のみという形での取りまとめにさせていただければと思います。よろしいでしょうか。

事務局の結論としては、ボックスの最下段になりますが、事務局から1%というのに修正が入って、0.5% (111 mg/kg体重/日) という形でのNOAELの提案になっていますが、こちらに関しましても、今、体重に関する影響について御同意いただいたということであれば、特に問題ない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。

引き続き、25～26ページにお進みいただきまして、25ページの(4)の豚の試験に関しまして、中山先生から若干文言の修正が入っているところですが、内容にかかわるところではございませんので、先に進めまして、同じページの19行目から始まる「(5) TBHQに関する亜急性毒性試験」に入っていくわけですが、その①のマウスの13週試験の中で、26ページの第2段落のところで吉田先生から文言の修正、これは誤記があったので修正をいただいているところです。内容的には特にコメントをいただいておりますので、もし現時点で追加のコメントがないようでしたら、先に進めてまいりたいと思います。

お願いいたします。

○荒川専門委員 恐らくこの吉田先生のコメントで、原文を確認していないのですが、WBCは白血球なので、赤血球が正しいということであれば、それでよいのですが。

○吉田専門委員 先生、済みません。原文が赤血球になっております。

○荒川専門委員 そうですね。46ページを見ると、用語の解説がWBCになっていて、赤血球に変わっているので、ここを直しておかれたほうがよいかなということです。

○今井座長 ありがとうございます。

私も全然気づいていなかったのですが、事務局で速やかな修正をお願いいたします。ありがとうございます。

27ページに進んでいただいたところですが、試験の表題としては26ページの31行目から始まっています②のラットの6カ月亜急性毒性試験に関しまして、27ページの11行のボックスの中で、もとの原典の誤記と思われるところがあったので修正してあるということに関して、吉田先生から了解をいただいているので、こちらは特に問題がなければ、事務局の修正案どおりで進めてまいります。

吉田先生から修文をいただいている部分については、最終的に正常値の範囲内であったということで、削除してよいというコメントだと理解をしていますが、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

引き続きまして、13行目から始まります「③13週間亜急性毒性試験（ラット）」に関して、宮本先生から記載の整備をいただいておりますし、引き続き、28ページの中段あたりのところで吉田先生からも記載の整備をいただいておりますが、特に内容に大きくかわるところではないので、もしよろしければ、先に進めてまいります。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

慢性毒性/発がん性試験はペンディングでありますので、事務局から説明があったとおり、35ページにお進みいただきまして、その他の試験の中でマウスあるいはラットなどに対する反復投与した亜急性毒性試験という名前であるが、非常に限られた検査項目の試験に入ります。

35ページの20行目「(1) 胃に対するBHAの影響に関する試験」であります。21行目「①28日間亜急性毒性試験（マウス）」におきましては、前胃に関しての記載でありますし、27行目の「②2週間亜急性毒性試験（ラット）」に関しましては、チミジン類似体である5-bromo-2'-deoxyuridineを腹腔内投与して増殖細胞の割合を見たところの実験結果などが記載されています。前胃のみならず、ほかの消化管に対しても細胞増殖作用がみられたというようなことです。

36行目に入りますと8行目のボックスの中で、山中先生からラベリングインデックスに関しては片仮名で表記されていることが多いということなのですが、この点に関しましては実験病理学をやっている者に関しては、インデックスという直訳ではないのですが、標識率という言葉を使うこともよくあるように思うのですが、吉田先生、標識率という言葉は使われますか。

○吉田専門委員 そうですね。口頭ではよくラベリングインデックスと私達は言うのですが、文章の場合は片仮名で表記することが少なく、標識率のほうが確かにわかりやすいとか、使う頻度が高いと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、口語での使い方と少し違う部分があるという御説明をいただきましたが、山中先生、もし標識率ということによければ。

○山中専門委員 そうしてください。

○今井座長 ありがとうございます。

そういうことで、今、使う用語についての修正、ほかにも後ろに出てまいりますので、事務局ではいずれも修正の方向で御検討ください。

36ページの10行目から始まる「③9及び27日間亜急性毒性試験（ラット）」という名称で示されている文章についても、やはり標識率なども見ている実験であります。この中で26行目に「(pre-fundic region)」と書いてある標識率は前基底領域でおよそ8倍に増加していたということですが、このあたりの記載に関しては特に吉田先生からもコメントをいただいておりますが、このままでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 ここまで細かい記載は普通しないので、少し気にはなったのですが、

「fundic」は胃底部ですかね。基底部なのか胃底部なのか気にはなったのですが、「pre」をつけると前胃の底部のようになってしまって難しいので、括弧書きで英文が書いてありますから、このままにするしかないかなとして、コメントを入れませんでした。

○今井座長 ありがとうございます。

これに関しては、24行目に「前胃-胃基底部の結合部隣接部で最も顕著であった」という、この場合の前胃-胃基底部は胃底腺部だと思われて、隣接部というのはリミテングリッチと言われる領域なので、この基底のところは胃底腺などと修正したほうがよい部分については、コメントを後ほど事務局にお伝えしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

そのほかに35～36ページに関して、もしも追加の御発言などがございましたら、先に進んでいただきまして、37～38ページ、この2つのページにつきましても、④、⑤、⑥、⑦、⑧と5つの試験についての記載があります。

37ページの12行目のボックスの中で中山先生、吉田先生がそれぞれその結果、以下の文章について御修文いただいている、先ほど触れましたように、胃基底領域について少し再確認をしたいというところもございまして、その次の行に入りますと食道開口部及び前胃との境界付近ということなのですが、こちらに関しましては吉田先生が記載していただいているほうがわかりやすく、食道入口部付近及び前胃と腺胃の境界線ですかね。リミテングリッチは境界線と訳されることが多いので、境界線ではという記載に修正することによってよろしいかと思えます。

その後ろにある上皮の白色様化については、中山先生は白色肥厚とされているのですが、このあたりのところが肥厚という言葉が原典に入っていれば、それでよろしいのですが、こちらに関しても再確認をして、また事務局にお伝えさせていただきたいと思えますので、よろしく願いいたします。

37ページの14行目から始まる⑤の試験に関しましては、事務局で参考資料であるので、24～26行目にかけてのLOAELの記載に関しては削除するという御説明をいただいたところです。

38ページの3行目の⑥の試験につきましても、やはり発育に関する内容あるいは肝臓のリン脂質に関するような記載ということで、検査項目が特殊な試験内容になっているということで参考資料になっています。

12行目の⑦3カ月のラットの試験です。こちらはやはり胃に特化した試験ですが、この試験あたりから少しずつ過形成あるいは乳頭腫腺癌というような記載も加わっているところですが、このあたりの点につきましても、次回以降の慢性毒性試験、発がん性試験の結果も含めた形での総合的な内容の吟味ということでお願いできればと思います。

記載に関しましては、今、修正していただいている形として取りまとめていきたいということでもあります。

22行目から⑧のラットの肝臓の部分切除の加わった試験の結果であります。こちらに関

して、吉田先生、少し御説明をいただくことは可能でしょうか。

○吉田専門委員 中山先生の文章と私の文章が両方入っているのですが、主には文言の修正ですね。例えば、二重線で消してある「異型性変化」は核の異型とか言いまして、病理総論でよく使う言葉ですので、そういった一般的な言葉に修正したということになります。

○今井座長 ありがとうございます。

文言の修正ということですが、これは胃の所見なのですが、肝臓の部分切除をすることによって促進されているということで、その部分切除の影響が強いということで考察をされている試験になります。

もしよろしければ、39～40ページにお進みいただきまして、今の試験について、6行目から山中先生のコメントが記載されています。その他の毒性試験に移動してはどうかということですが。

○菅井専門委員 少しよいですか。38ページの下から3行目のところは「過角化」です。

○今井座長 今、御指摘いただきましたのは38ページの31行目の「過角化を伴う乳頭腫もみられた」ということで、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。

39ページの山中先生のコメントについては、既にその他の毒性試験に移動しているということですので、いただいたコメントを確認するという形で、先に進めたいと思います。

引き続きまして、39ページの8行目、⑨のラットの試験になります。こちらは13行目では前胃と腺胃の境界縁で、こちらの縁の記載がふだん使われている用語だと思います。その下のところも中山先生から文言の修正をいただいています。特に内容にかかわるところではありませんので、もしこの修正案でよろしければ、お認めいただいたということで先に進めたいと思います。

その点に関して、40ページの一番上に吉田先生からコメントをいただいているのですが、「間質増殖」あるいは「重層扁平上皮の肥厚を伴う上方への増殖」、2番の上方・下方については先ほどコメントをいただいたのでよろしいかと思いますが、さらにその下の「細長い突起」というところで、「間質増殖」と「細長い突起」に関して、こちらは中山先生の修文も入っているところですが、吉田先生、お願いいたします。

○吉田専門委員 これは原文の英語はどの参照になりますか。見てきたのですが、たしか「間質増殖」がインターセルプロリファレーションで、「細長い突起」はそれなりの英語で入っていたのです。間質増殖が間質の線維の増加なのか、中山先生が修正されているように扁平上皮が間質の中に増えているのかがわかりづらくて、場合によっては胃の扁平上皮なので、いわゆるスキースなタイプがあって、間質が増えているのかなともとれました。あと、上皮脚というように意識になるのですが、先ほど前半で出てきた言葉と合わされているというような修正だと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今、吉田先生から冒頭にございました原典なのですが、39ページの25～26行目にかけて記載されている1986年と1987年の文献は恐らく取り寄せ可能だと思いますので、事務局でお取り寄せをいただいて、吉田先生にお送りいただいて、さらなる修正が必要であれば、願いますという形でお取り扱いをいただければと思います。よろしく願います。

40ページ、⑩のラットの試験は前胃を中心に観察した試験になりますが、こちらも中山先生、吉田先生から文言の修正をいただいています、いかがでしょう。こちらも1986年の文献の取り寄せは可能だと思いますので、こちらもあわせて事務局でお取り寄せをいただいて、さらなる修正が必要かどうかという御確認をいただくということをお願いいたします。

続きまして、17行目からハムスターを用いた実験がなされていて、その結果がまとめられています。41～42ページにお進みいただきまして、ハムスターの所見が続くわけでありまして。こちらに関しましては、当時の経緯を詳しくは存じませんが、マウス、ラットに加えてハムスターにも前胃があるということで、他種での検討が重ねられたものと理解しています。

41ページの32行目になりますと、ウサギの試験になります。こちらは少し趣が変わりまして、腎臓に対する影響なども含めて見ているわけでありまして、全体的な包括的な亜急性毒性試験ではないということで、こちらはその他の試験のほうでおまとめいただいているということ。モルモット、サルも試験についても同様でありまして、内容が限られているということで、その他の試験に分類されています。

42ページの23行目「(2) ラットの胃に対するBHAの影響の可逆性に関する試験」ということで一つのくくりにして、事務局でおまとめいただいているのですが、中山先生からいただいている御修正に関しては、やはり文言の整備でありまして、特に内容にかかわる修正ではないので、もしも御提案どおりでよろしければ、このまま進めてまいりたいと思います。ありがとうございます。

43～44ページにお進みください。43ページの11行目に「②90日間亜急性毒性試験（ラット）」がございまして。やはり前胃の所見が中心に取りまとめられていて、12行目からが第1の試験、21行目からが第2の試験ということで記載されています。結論としましては、いずれの試験においてもLOAELあるいはNOAELが62.5 mg/kg体重ということであります。

44ページ、「③13週間亜急性毒性試験（ラット）」あるいは15行目「④6、12又は15か月間亜急性毒性試験（ラット）」のあたりになると表記が亜急性でよいのかどうか微妙になってくるところですが、原典の表記のままということで、このようにおまとめいただいています、中山先生から文言の整備をいただいているところです。

吉田先生、願います。

○吉田専門委員 44ページの④の試験で、23行目と24行目と29行目に「形成異常」という言葉があるのですが、恐らくdysplasiaに相当する言葉ではないかと思っております。39ページの25行目に用いた「異形成」と同じ意味合いではないかと思っておりますので、用語の統一をお願いしたいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局で御対応をお願いいたします。そのほかのポイントはよろしいでしょうか。お願いいたします。

○吉田委員 単に文言の件ですが、38～39ページにかけて、胃のところですが、癌腫を腺癌としてくださったのですが、恐らくこれは前胃なので、原文を見ましてもcarcinomaになっているので、そのままのほうが恐らく扁平上皮癌だと思うのですが、ここに腺と入れてしまうとかなり意味が違ってきますので、もしこれでよろしければ、腺は削除でよろしくをお願いいたします。

○今井座長 ありがとうございます。

御指摘のとおりだと思います。癌腫でよろしいですか。もともとは癌腫という事務局案だったのですが、癌だけでよろしいですか。

○吉田委員 先生は、がん研究センターにいらっしゃるので。

○今井座長 そうしましたら、今、御提案いただきました癌の一文字で進めてまいりたいと思います。ありがとうございます。

43～44ページのところで、先ほど44ページの15行目の④の試験の中で、形成異常を異形成に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が、引き続き、33行目「(3) 胃に対する代謝物TBHQの影響に関する試験」という内容になります。こちらに関しましても様々な組み合わせの試験も含まれています。続きまして、45ページの5行目②ハムスターの試験も含めまして、文言の修正はいただいておりますが、そのほかの内容の点で問題がなければ、こちらはその他の試験のところまで御確認をいただいたということでよろしいでしょうか。

そうしましたら、事務局で引き続き、生殖発生毒性試験について御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 それでは、評価書案の28ページにお戻りください。35行目から「7. 生殖発生毒性試験」を記載しております。

「(1) 生殖発生毒性試験(ラット)」になります。結果につきましては29ページの8行目、生殖に関するパラメーターへの影響は認められておりません。児動物につきまして、発育阻害がみられたというところで桑形先生、小林先生から御修文をいただいております。また、生後30日までの離乳時死亡率が少し増加したといったことになっております。

20行目からですが、ANSパネルが本試験においてNOAELを設定しておりまして、0.125%としております。本専門調査会の判断につきましても、24行目から記載しております。母動物に対する毒性はみられなかったということで、本試験におけるNOAELを0.5%としております。児動物に対しましては、0.125%ということにしております。

30ページの(3)の試験につきましては、児動物の行動への影響をみた試験となっております。試験タイトルにつきまして、【事務局より】ということで16行目から御相談させていただいております。削除したほうがよいのかどうかという点と、もし記載を残す場

合に適切な試験名について御検討いただきたいということで、試験名について、桑形先生、小林先生から御提案をいただいております。

結果につきましては11行目からになりまして、児動物の行動への影響というものが認められたことになっております。9行目と15行目でそれぞれ桑形先生と小林先生から御修文をいただいておりますので、御検討をいただければと思います。

この試験の記載を残すかどうかという部分につきましては、16行目からのボックスの桑形先生のコメントとして、「参考データとして記載は残してよいと思います」というコメントをいただいております。小林先生からもコメントをいただいております。「生殖発生毒性試験の項から削除してもよいかもしれませんが、EFSAに記載があるので掲載する場合は、＜参考資料＞と記載するという考えがあります」というコメントをいただいておりますので、本試験につきましては参考資料とさせていただきます、理由も脚注に追加させていただきます。

31ページの2行目から始まります「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」ですが、結果は6行目から記載させていただきます。本試験における本専門調査会の判断としまして、投与による影響はみられなかったということで、母動物及び胎児毒性に対して、NOAEL 400 mg/kg体重/日としております。本試験において帝王切開日の記載がなかったと小林先生からコメントをいただきましたので、資料を見まして、妊娠28日という旨を記載させていただきました。

31ページの17行目から「(5) 発生毒性試験 (豚)」ということで記載しております。結果につきましては21行目からになっておりまして、母動物の400 mg/kg体重/日投与群において胎児に影響がみられたとなっております。生殖及び発生毒性に関するパラメーターに影響はみられなかったとなっております。29行目からは本専門調査会の判断としまして、母動物に対するNOAELを200 mg/kg体重/日としております。発生毒性に関するパラメーターに投与による影響はみられなかったことから、発生毒性に対するNOAELを400 mg/kg体重/日投与群と判断したとしております。

こちらの試験につきましては、桑形先生から「参考データにしてはいかがでしょうか？」というコメントをいただいておりますので、御検討をいただければと思います。また、本試験におけるNOAELに対する考え方についてもコメントをいただいております。また、「EFSAには、胎児観察項目の記載がなく、NOAELの記載も『胎児に対する』とは記載されていません。胎児に対するNOAELも催奇形性の有無も判断ができません」というコメントをいただいております。

そのほか、6行目からは「(6) 発生毒性試験 (サル)」ということで、こちらの試験につきましては、BHAとジブチルヒドロキシトルエンの混合物を投与した試験ということで参考資料としております。14行目からになりますが、妊娠に伴う異常等はみられず、正常な児動物が分娩されたとなっております。

25行目から「(7) TBHQに関する生殖発生毒性試験」を記載しております。

「①2世代生殖毒性試験（ラット）」になります。こちらの結果につきましては、32行目以降になりますが、F₁世代及びその児動物の生存率は、コロニーにおける肺炎の発生のために低かったとなっております。

結果につきましては33ページに続きまして、2行目以降に記載させていただいております。こちらの試験につきましては、小林先生から「飼育環境が劣悪の中で実施された実験かもしれないと推測されます。この実験を削除ではいかがでしょうか」というコメントをいただいておりますので、御検討をお願いいたします。

「②3世代生殖発生毒性試験（ラット）」を14行目から記載しております。各世代の2産とも、交配及び妊娠率等に異常はみられておりません。

33行目から「③生殖毒性試験（ラット）」ということで記載しております。結果につきましては34ページの5行目から、親動物に死亡がみられておりますが、これらの死亡につきましては投与による影響とは考えられておりません。11行目になりますが、性周期、交尾率、妊娠率等に関しまして、投与による影響はみられないとなっております。

22行目からも「④生殖毒性試験（ラット）」と記載しております。こちらにつきましては、27行目から結果になります。10,000 mg/kg飼料以下投与群においては、投与による影響はみられなかったとなっております。

37行目から「⑤発生毒性試験（ラット）」を記載しております。結果は次のページになりまして、1行目からの結果になっております。母動物の体重増加及び摂餌量に影響はみられないとなっております。黄体数、着床数、生存胎児数等にも投与群と対照群で違いがみられておりません。結果の記載の部分につきましては、桑形先生、小林先生から御修文をいただいております。

11行目からは「⑥*in vitro*の発生毒性に関する試験」ということで記載をさせていただいております。BHAとその代謝物の催奇形性を評価するため、細胞培養法を用いて試験をしております。ラット胎児細胞分化試験において、TBQ、TBHQ、BHAの順番で肢芽細胞及び中脳細胞の分化に対して用量相関性の阻害細胞を示したとなっております。

生殖発生毒性試験につきましては以上になります。よろしくをお願いいたします。

○今井座長 ただいま事務局から生殖発生毒性試験について御説明をいただきましたが、28ページにお戻りください。生殖発生毒性試験につきましては、桑形先生並びに小林先生から細かく御修文などをいただいておりますので、1つの試験ずつ進んでまいりたいと思います。

28ページの36行目「(1) 生殖毒性試験（ラット）」です。29ページにお進みいただきまして、桑形先生から本文に対する修文をいただき、発育阻害については、桑形先生は発育抑制、小林先生は発育不全という形でのコメントをいただいております、12行目以下におきましても幾つか修正をいただいているところです。こちらは小林先生から御説明をお願いしますでしょうか。

○小林専門委員 この試験に関しましては2つほどありまして、29ページの10行目で発育

不全と私は書いてしまったのですが、これは資料を見て、「impaired growth」と書いてあったもので、それをそのまま発育不全としてしまったのですが、一般的な毒性所見の言い方という意味では、桑形先生が書かれた発育抑制にさせていただいたほうがよろしいと思いました。

もう一つは12～13行目にかけて、「0.5%投与群では13.5%と増加し、0.25%投与群では8.3%とやや増加した」と書いてあります。これは資料をよく見てみますと、最初のほうの「13.5%と増加し」のほうはP値が0.01以下で、「0.25%投与群では8.3%とやや増加」はP値が0.06以下となっていました。ですから、文言の統一という意味では、34ページの8行目にありますように、わずかな増加したというように、表記を統一するという意味では、8.3%とわずかに増加したと事務局で統一していただければと思ひまして、何を有意としてというところがあると思うのですが、5%を有意基準という意味では、そこで差をつけるということで、わずかに増加したとされたらよいかと思ひました。

以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

10行目に関しては発育抑制、12～13行目につきましては、現在赤字は入っておりませんが、「やや増加した」をわずかにというところで、そのほかの部分については赤字の修正案でよろしいということでしょうか。

○小林専門委員 結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から特に追加の御発言がなければ、引き続き、29ページの31行目「(2) 3世代生殖毒性試験(ラット) <参考資料>」です。30ページの3行目から「(3) 児動物の一般行動試験(マウス)」です。こちらにつきましては、30ページの16行目の事務局からのコメントがございます。削除したほうがよいかどうかという御判断を桑形先生と小林先生に求められている点です。両先生とも参考データとして記載は残してよいという方向性ですので、29ページの31行目から始まる試験については参考資料として残すという方向です。

本文の修正案並びに、ほかにボックスがタイトルも含めまして3つございますが、その3つのうちの2つ目に関しましては、私は科学的な根拠ではなくて、小林先生が以降の文章の修文の中でも選抜という言葉を使われているので、もし問題なければ、ここでも選抜でどうかという点。

もう一つにつきましては、その下の「orientation reflex」という言葉が、桑形先生と小林先生の捉え方が少し違っているというところもあるのですが、先に小林先生から御説明をいただいたほうがよろしいでしょうか。

○小林専門委員 わかりました。30ページの9行目の2つ目のボックスの件ですが、私は勘違いをしまして、8匹の親動物から例えば、それぞれ1匹ずつとってくるという感じで勘違いをしておりました。ですから、選抜という言葉を使ったのですが、実際に資料を見て

みますと8匹に間引き調整をすると書いてありますので、桑形先生の修文のほうが正しいということで、自分の修文案を修正させていただきます。ここの部分に関しましては、調整でよいと思います。

2つ目のボックスに関しましては、私は資料を見ないで修正をしたものですから、これも間違いで、資料を見てみますと「orientation reflex」という言葉があって、その日本語という意味では桑形先生の修文案のほうが正しいと思いましたが、申しわけありませんが、2つとも私の勘違いがあったというところもありまして、修文案をさらに修正させていただきます。

○今井座長 ありがとうございます。

あとは3行目のタイトルですが、こちらコメントをお願いしますか。

○小林専門委員 このタイトルも悩んだのですが、1つには、評価書のタイトルがみんな何とか試験と書いてあるものですから、それに合わせなければいけないのかなと思って、試験という言葉は私は残すようにはしてみました。ただ、一般行動試験というのはおかしいので、一般という言葉は除かなければいけないなと思って、それで教科書などを見たりして、機能を入れたのですが、これは本当に入れるべきかというところも悩ましいところでして、桑形先生の修文案の影響への試験とか、私の考えでは、もしその辺を文言として統一するのでしたら、何とかに対する影響の試験という言葉を入れたほうがよいのかなと思って、私は無理やり、試験という言葉をつけた形で直してみました。

○今井座長 ありがとうございます。

タイトルに関しまして、今の小林先生の御発言を受けて、例えば、児動物の行動への影響試験という形でも大丈夫ですか。つまり、小林先生の機能というのを入れないとすると、児動物への行動影響試験でもよいですか。

○小林専門委員 影響試験という言葉そのものがあるのかが調べないとわからないところもあって、それをあたかも用語のように使ってしまうのはどうかなという部分もありますので、悩ましい部分があります。

○今井座長 今、感じたのですが、そういう存在しない用語を使うことを避けて、桑形先生は児動物の行動への影響という言葉で止められているのでしょうか。

○小林専門委員 そういう可能性もあると思います。私の行動機能試験というのは、ここで行われている試験が果たして、それがもう100%それに適合するかどうかというところよりも、こういう言葉が教科書的に用語として使われているということで引っ張ってきたという経緯もあるので、影響試験という用語そのものがないということ避けるという意味で桑形先生は修文をされたのかもしれませんが、そこは確認をしていないので何とも言えないところです。

○今井座長 この評価書案に関しては今回限りではないので、次回にも桑形先生も御出席いただけるようであれば、改めて御確認をいただくということで、次回の修文案におきましても、このボックスはこのまま残すようにしていただければと思いますので、よろし

くお願いいたします。

ほかに特に御発言がなければ、31ページの2行目「(4) 発生毒性試験 (ウサギ)」であります。こちらは小林先生のコメントに対して、事務局は妊娠28日ということを追記されたので、小林先生、そのほかの点については赤字の修文案でよろしいでしょうか。

○小林専門委員 そのとおりで結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

17行目の「(5) 発生毒性試験 (豚)」です。こちらについては、32ページの4行目に桑形先生が参考データにしたらいかがかということで、それはその結論に対しての確証が評価書評価においては明確に記載できないということを受けてということですので、もしもその点が問題ということであれば、参考データにして、32ページの1行目「発生毒性に関するパラメーター」から始まるNOAELの設定の部分を削除して、参考データとして残すということになるかと思えます。この点につきましても、小林先生はいかがでしょう。

○小林専門委員 この試験は豚の試験で発生毒性試験ということですが、やはり胎児に関する観察項目がどうしてもとれなかったということだと思いますので、私も同感です。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、参考資料に変更して、最後の結論の部分を削除するという形での取りまとめをお願いいたします。

次に32ページの「(6) 発生毒性試験 (サル)」であります。こちらはBHTが含まれているということで、特にコメントをいただいておりますので、もし追加の御発言がなければ、そのまま進めてまいりたいと思えます。

○小林専門委員 1点だけありまして、対照群の「0」を全般的に入れたほうがよいかなということを考えますと、8行目の混餌投与ですが、対照群0もしくはBHA及びBHTの混合物と記載されたらよいかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。

生殖発生毒性試験以外でも、ほかの試験で幾つかそのような対応をされていましたが、同様の対応をお願いするということになります。

続きまして、32ページの25行目の「(7) TBHQに関する生殖発生毒性試験」で「①2世代生殖毒性試験 (ラット)」であります。小林先生からラットの系統についての追記をいただきまして、引き続き、33ページに続きまして、桑形先生からも一部文言の修正をいただいています。

さらに12行目のボックスの中で、小林先生から、肺炎が発生しているということで、胎児数が少なかったということもあり、飼育環境の問題から評価としては適さないのを削除してはどうかということですが、この点に関しましては私自身もそのように感じましたし、それに加えて、33ページの14行目から始まる「②3世代生殖発生毒性試験 (ラット)」についても同じ用量で実施されていますので、小林先生の御提案のとおり、削除という方向でまとめていただければと考えています。

33ページの今、申しあげました14行目「②3世代生殖発生毒性試験（ラット）」であります。こちらについても文言の修正はいただいておりますが、特に内容そのものに関して触れられてはいないので、もしよろしければ、次に進みます。

33行目「③生殖毒性試験（ラット）」で、TBHQを66日間混餌投与した試験ということになります。こちらに関しましては、34ページにかけて、桑形先生が文章の整理をいただいております。この点に関して、小林先生から追加のコメントがございますでしょうか。○小林専門委員 34ページの11～14行目にかけてですが、私自身も資料を確認したところ、桑形先生の修文で正しいと思うので、その修文に賛成ということでお願ひします。

○今井座長 ありがとうございます。

引き続き、34ページの22行目「④生殖毒性試験（ラット）」です。交配前2週間から投与を開始しているものであります。こちらでも文言の修正をいただいておりますが、34行目に先ほど「選抜」という言葉が一つ議論になったところではあります。小林先生、こちらに関しては選抜でよろしいでしょうか。

○小林専門委員 そ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。

そのほかの赤字の修正部分についてはお認めいただいたということで、34ページの37行目「⑤発生毒性試験（ラット）」に関してであります。こちらでも幾つか修文をいただいております。特に用語の点では「骨格変異（過剰肋骨痕跡）」ということで修文もいただいております。「2倍大きかった」という文章がおかしいので、「2倍高かった」、「2倍高値を示した」ということなのですが、こちらでも示したという言葉がなくても、例えば、体重が増加したという記載もほかにあるので、「2倍高かった」ということで、意味は同じなのですが、そちらで取りまとめさせていただければと思います。小林先生、追加で特にございませんでしょうか。

○小林専門委員 ありません。

○今井座長 ありがとうございます。

最後の11行目「⑥*in vitro*の発生毒性に関する試験」であります。こちらはTBQ、TBHQ、BHAの順番で、TBQの影響が最も大きいという結論がなされている実験ですが、特に修文をいただいておりますので、もしこれでよろしければ、以上ということで、生殖発生毒性試験に関しましては、1点ペンディングになったところがございますが、そのほかの点は修正をお願いいたします。

以上で、今回は遺伝毒性試験と慢性毒性/発生毒性試験のところペンディングになっておりますので、特に追加の御発言がなければ、本日はここまでということなのですが、最初に戻っていただいてもよろしいかと存じますが、先生方から追加の御発言はございませんでしょうか。

荒川先生、お願いいたします。

○荒川専門委員 41ページの最後から42ページの頭にかけてのところ、「投与5日後に血

清Kが低下し、筋肉の細胞内ではKはNaに置換された」と書いてあります。細胞内のKはNaに置換してしまうと細胞が全く機能がなくなってしまうので、この状態はイメージが湧かないので、原文を私のほうで確認できていませんが、これはどういう状況なのかがもう少しわかるように書いていただくとよいかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

この点はまた次回もでございますので、事務局でボックスをつけていただいて、修正案をお示しいただくという形でお願いいたします。

そのほかにかがでしょうか。

○荒川専門委員 もう一点、細かいことです。44ページの上から数行目には「³H標識チミジン」と書いてあるのですが、36ページの14行目は「放射標識チミジン」となっていて、恐らくトリチウムだと思うのですが、¹⁴Cの標識なのか。内容には特に問題はないのですが、何の標識なのかがわかれば、書いておいたほうがよいかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今の点につきましても、放射標識と具体的に書かれていないほうについて、もしも具体的な記載があれば、お書きいただくということと、私のほうから、ブロモデオキシウリジンが出てきましたが、片仮名表記とアルファベット表記が混在していたので、それを統一していただくというお願いをさせていただければと思います。

そのほかはかがでしょうか。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、本日御審議いただきました薬物動態試験、残留試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験については、今回の審議を受けて、事務局で適切に御修正いただき、一部ペンディングになっている点につきましては、次回以降のこの評価書案の審議におきまして、修正案をお示しいただいて、改めて御審議をいただくということになります。また、遺伝毒性試験及び慢性毒性/発がん性試験を含む、その他の項目につきましては、次回以降の調査会において審議することとさせていただきます。

以上ですが、事務局から何かございますでしょうか。

○大倉課長補佐 特にございませませんが、次回の調査会は3月24日金曜日の午前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、どうぞよろしくお願いいたします。

専門委員、専門参考人の先生方には事前に御連絡を差し上げているところですが、この後、平成28年度食品安全確保総合調査事業報告会を非公開で開催予定です。準備に10分程度、お時間を頂戴したいと思います。

○今井座長 それでは、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)