

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第120回議事録

1. 日時 平成29年3月24日（金）10:01～11:53

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、植田専門委員、桑形専門委員、
佐々木専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、
山田専門委員、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）

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3月23日現在）

資料2 （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。定刻となりましたので、ただいまより第120回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は川本専門委員、小林専門委員、菅井専門委員、戸塚専門委員、宮島専門委員、宮本専門委員、吉田専門委員が御欠席でございまして、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2種類と、机上配布資料を1部お配りしております。

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

不足の資料等はありませんでしょうか。よろしいですか。

それから、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（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 ただいま説明のありました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です。事務局から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を御用意ください。

本日、御審議いただきますブチルヒドロキシアニソールの評価書（案）につきましては、前回の専門調査会におきまして薬物動態、残留、急性毒性、亜急性毒性、生殖発生毒性、その他の毒性試験について御審議いただいております。

まず前回の専門調査会で御意見をいただいた部分について、反映等させた部分について御説明させていただければと思います。

評価書案の11ページをお開きください。こちらラット体内における3-BHAの推定代謝経路につきまして、下に行きましてグルタチオン抱合体がわかる旨を記載したほうがよいのではないかと御意見をいただいておりますので、このように追記をしております。

また、その下の30行目から始まりますイヌの試験、こちら39行目から始まります最後の文章につきまして、原報を取り寄せて御担当の先生方に御確認いただくことになっておりました。宮島先生、佐々木先生に御確認いただきましたところ、いただきましたコメントとしては12ページの2行目からになります。こちら特に評価書案に必要なのではないかと宮島先生、佐々木先生からコメントをいただきましたので、削除をしております。

また、3行目からになりますが、宮島先生から投与方法は「i.p.」との記載がある旨と、

投与量についても算出可能と思われますということでしたので、事務局で投与量を計算しましたところ5 mg eq/kg体重となりましたので、その旨を記載しております。

16ページの19行目から④代謝試験につきましては、こちら前回の専門調査会におきまして、原報を取り寄せまして山中先生に御確認いただいて御修文いただくことになっておりました。こちら山中先生から御修文をいただきまして、こちらにお示しております。

あわせまして、いただきましたコメントとしまして次の17ページの11行目からになります。山中先生からいただきましたコメントですが、網かけしたところの部分「スクシニル化チトクロームCの減少を指標として」という部分なのですが、こちら、この方法の元論文に当たるとスクシニル化チトクロームCを基質としているため、このような表記になりましたというコメントをいただいております。また、SODで抑制され得るということは、SOD添加系で減少が抑制されれば、活性酸素の分子種はスーパーオキシドアニオンであるということを証明できるからです。このSODという言葉を入れるかどうかということと、スーパーオキシドアニオンと特定しているので、網かけ部分自体必要ないのではないかとこの点で迷っていますというコメントをいただいております。御検討いただければと思います。

飛びまして42ページをお開きください。上から亜急性毒性試験になります。8行目、9行目に入れてあります修文につきましては、前回の専門調査会で元の表記を入れることになりましたので、入れております。また、その下の10行目、標識率 (labelling index) につきましても一番最初に出てくる場所ですので、元の表記を入れさせていただき、下に脚注でその説明を入れております。

27行目から始まります(2)の試験につきましては、前回の専門調査会におきまして参考資料と御判断いただきましたので、その旨を記載しております。また、参考資料の理由を脚注15として入れております。

44ページの9行目、こちら赤血球をRBCと記載しておりました。網状赤血球につきましては網状赤血球と記載するというので修文させていただきました。

また、23行目の「NOELは」は、その下にも書いてありまして重複していますので、削除しております。

60ページ、生殖発生毒性試験の項目になりますが、60ページの5行目から、(3)の試験につきまして、タイトルにつきましては前回の専門調査会におきましてペンディングとされておりましたので、御検討いただければと思います。

また、その下の29行目から始まります豚の発生毒性試験、こちらは参考資料と前回の専門調査会で御判断いただきましたので、その旨を追記して、脚注にその理由を記載しております。

61ページの11行目では、用量につきまして記載整備をしております。

63ページの37行目からになりますが、こちら標識率について少し説明文章を入れておりましたが、初めのほうに標識率についての説明を記載しましたので、こちら削除しており

ます。

64ページの15行目になりますが、真ん中あたりに放射標識チミジンと記載しております。こちら前回の専門調査会におきまして、トリチウムなのかどうかといった点を確認してくださいという御意見をいただいております。こちら参照を確認したところ、トリチウムかどうか確認できませんでしたので、そのままの記載にしております。

23行目からは中山先生から御修文をいただいております。また、前胃－胃底腺の修文をしております。

65ページにつきましては、24行目のところでカタラーゼを略称ではない表現にしております。

66ページ12行目、顆粒球系細胞のところで誤字になっておりまして、中山先生、吉田先生から御修文をいただいております。

66ページの17行目から始まります⑨、さらにその下の33行目から始まります⑩の試験につきましては、前回の専門調査会におきましてさらに修文が必要かどうかということをお知らせを取り寄せて吉田先生に御確認いただくことになっておりまして、御確認いただきまして、追加の記載はございませんでした。

67ページの23行目になりますが、こちら記載整備をしております。

68ページ24行目から始まりますウサギの試験ですが、こちらにつきましても29行目で色づけしている「筋肉の細胞内では、カリウムはナトリウムに置換された」という部分につきまして、前回の専門調査会で原報を取り寄せてよりわかりやすい表現にするようお願いをいただいております。原報を取り寄せまして、こちら修文をしております。

71ページ3行目、6行目で記載整備、標識率に修文しております。

また、18行目、19行目に修文しておりますが、こちら19行目で中山先生から形成異常というところで異形成という御修文をいただきまして、その上の18行目も合わせております。また、24行目におきましても中山先生から御修文をいただいております。

36行目、こちら5-ブromo-2'-デオキシウリジン標識指標といったところを、BrdUの標識率と記載整備をしております。

前回御審議いただいた部分は以上になります。よろしく申し上げます。

○今井座長 ただいま前回の議論の中で確認ですとか、修文の必要なところをポイントを絞って御説明いただきました。

それでは、もとにお戻りいただきまして、まず11ページをお願いいたします。図1に追記された部分については、特に問題ないと思います。

次に30行目から始まりますイヌの試験であります。こちらについては宮島先生あるいは佐々木先生に文献の確認をいただき、修文をいただいているところですが、佐々木先生からこの部分について御説明いただけますでしょうか。

○佐々木専門委員 ラットでは前胃の部分で吸収とか吸着とか、そういったものがいろいろと書かれているのですが、種が違うところでイヌで試験しているということなのですが、

実験事実程度でラットで詳しく書かれていて、あとは種差ということなので、ここの原文にあった部分までは考察に当たるので、取り立てて書かなくてもいいだろう、実験事実だけ述べておけばいいだろうという判断をさせていただきました。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま御説明いただきましたところ、39行目から40行目にかけての文章を削除されたところについての御説明でした。

お願いいたします。

○山添委員 少し戻ってしまうのですが、10ページの8行目のところから9行目にかけて、日本語の意味がこれで通じるのかなということで、「結果から」という文章の後なのですが、BHAは代謝活性化することなく前胃に作用したのですが、BHAが代謝活性化することはないので、生体が代謝活性化すると思うので、例えば「BHAは代謝活性化することなく」までを切ってしまうと、「前胃の上皮への結合に代謝活性化は関与せず、DNA及びRNAの結合はほとんど認められなかった」とすれば意味は通じるかもしれないです。要するにタンパクへの結合ですということだと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。ということで今、御修文案をいただきましたが、その形で修正ということでよろしくお願いいたします。

そうしましたら代謝の試験のところ、今、御指摘いただきましたが、ラットの試験で先ほど佐々木先生から御説明いただきましたのはイヌの試験ということですが、そちらを修文いただくとして、16ページにお進みください。こちらはラットの代謝試験の文章だったのですが、英語をほぼ直訳したような形で、非常に文章がわかりづらかったということで、山中先生に丁寧に御修文いただいておりますが、山中先生、少し御説明お願いできますでしょうか。

○山中専門委員 前回お話したように、ここのところはBHAの生体作用の本態がどのようになっているかということを確認する試験なのですが、結果としてTBQがラジカルを発生することで、生体に影響があるということがこれでわかるのです。そうわかるように直したのですが、コメントのところを網かけのところはどうしようかと言っていたのですが、今、説明したようなことはわかるようになっておりますので、やはり取ってしまったほうがいいかと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま御説明いただきましたのは、次の17ページの四角の中で説明いただいている部分の中でも、やはり網かけになっている実験系の説明として「スクシニル化チトクロームCの減少を指標として」は特に必要ないのではないかという御説明だったのですが、この点に関して佐々木先生、何かコメントいただけるようでしたらお願いできますでしょうか。

○佐々木専門委員 今の御説明以外、特に加えさせていただくことはないと思っております。

○今井座長 ありがとうございます。

どうでしょう。例えば17ページの6行目のところには「培地へのLDHの放出を指標とし

た」という形で実験の方法が記載されているような部分もあり、私はこのスクシニル化チトクロームCを指標にしてというものを残してもいいのではないかという気も少ししたのですが。

○山中専門委員 入れたらまずいということはないと思います。

○今井座長 どうでしょう。取ったほうがすっきりはしますか。

○山中専門委員 と思ったのです。LDHの方は膜障害ということが入っていることでわかるので。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら修正いただきました山中先生のコメントに従いまして、16ページの39行目の網かけ部分については削除いただくということでお進みいただければと思います。

1つ私から質問なのですが、今、修正いただいたところで16ページ目の29行目のところ、「この反応にグルタチオンS-トランスフェラーゼは関与しなかった」という文章があるのですが、これはひょっとしてなののですが、その次に続く「チトクロームP450の阻害物質は著しくTBHQのグルタチオン抱合体の形成を低下させる」という、このような実験の結果を受けて、グルタチオンS-トランスフェラーゼは関与しなかったという導きですか。

○山中専門委員 実はそうではなくて、マイクロソームですとかサイトゾルですとか、そういうものを分画してS-トランスフェラーゼがあるはずのところを入れて、それでは動かなかったということをやっているのです。したがってこれは下に絡んでいるわけではありません。

○今井座長 わかりました。ありがとうございます。それぞれ独立しているということで、この文章の順番もこのままでよいということで理解させていただきました。

ほかの先生方からこの部分について特に御質問、御修正案など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、スクシニル化チトクロームCの部分の削除ということで、あとは山中先生の御修正案のまま進めるということでよろしくお願いいたします。

42ページにお進みください。こちらは前回の議論の中で、修正のコメントあるいは27行目については参考資料扱いにするということで修正いただいているところですので、特に追加がなければ先に進めさせていただきます。

お願いいたします。

○山中専門委員 8行目、9行目、真皮乳頭及び上皮脚の伸長とあって、多分伸長は真皮乳頭と上皮脚と両方にかかってくると思うので、「(rete pegs)」は前の上皮脚の後に入れたほうが。

○今井座長 そうですね。おっしゃるとおりだと思います。ありがとうございます。それでは、事務局で修正をお願いいたします。

そのほかよろしいですか。ありがとうございます。

次は44ページにお進みいただいて、こちらにも軽微な修正だと思われまますので、特に追加のコメントがなければ先に進めます。

60ページは生殖発生毒性試験のところ、5行目から始まります兎動物の一般行動試験と事務局案で表題がつけられていた点につきまして、御専門の桑形先生及び小林先生からコメントをいただいでいて、2つ候補が挙がっていたところなのですが、前回、小林専門委員からは、御自身が提案された兎動物の行動機能試験は、あたかもこういう名称のついた試験があるかのような印象を与えるので、桑形専門委員の御意見のほうがよろしいのではないかという御意見をいただいでいたところなのですが、桑形先生、こちらお願いできますでしょうか。

○桑形専門委員 私が「試験」を取った理由はEFSAの資料を確認したところ、投与期間等の詳細なことが書いていなかったのも、もしかしたらガイドラインに沿った試験ではないのかなということ、試験と書くには忍びないなと思って影響にしたのですが、参考資料ですので特にそんなにこだわることはないかと思って議事録も拝見していたのです。したがってどちらでもよいと言えばどちらでもよいのですが、機能は入ったほうが確かによいと思うので、機能は入れていただいたほうがよいと思います。事務局でそれは、私はどちらでもよいと思うので、統一されるなら試験でもよろしいと思いますし、ガイドラインと違うからそれは試験としないというルールがあるのであれば、試験にしなくてもよいと思うのですが、座長いかがでしょうか。

○今井座長 私としては取りまとめとして、折衷案として1つ挙げさせていただきますと、「一般」は取るということで共通していますので、「兎動物の行動機能への影響」という表題で、もし事務局として試験という言葉は必ず入れなければいけないということがなければ、そのように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。

そうしましたら60ページに脚注が追記されている点、あるいは61ページに軽微な修正が入っていますが、特にその点で問題がなければ、次に63ページ、64ページにお進みください。こちらにも標識率に関する説明が前段に出ているということで修正されている点、63ページ38行目については特に問題はないと考えています。

64ページの11行目から始まるラットの試験についてですが、23行目のところに関しまして中山先生から修正をいただいでいるところで、こちらにも修正案どおりということでよろしいかと思ひます。

それに続きまして前胃・胃基底部の結合部隣接部については、基底部という言葉が理解しづらいので、胃底腺との境界部と修正されているのですが、さらに25行目にもやはり前基底部（pre-fundic region）という言葉が出てきます。実はこちらについては、胃基底部が元文献がないとなかなか確認しづらいという点もございまして、事務局で36行目にありますClaysonの論文がもしお取り寄せいただければよいのでしたら、中山先生あるいは吉田先生に御確認いただいで、基底部の適切な訳についてコメントいただければと思ひますので、よろしくお願ひいたします。

そちらはペンディングということになりますが、特に問題ないようでしたら次、65ページ、66ページにお進みください。こちらにもカタラーゼがフルネームで記載されていたり、

あるいは66ページは中山先生、吉田先生からいただいた誤記に対する修正ですので、特に問題なければ次に進みます。

66ページの17行目⑨と33行目⑩については、吉田先生に元論文を御確認いただきまして、修文の必要があるかないかということを確認いただいたところですが、特に修文の必要はないという御判断をいただいたという事務局からの説明がございました。

68ページにお進みいただきまして24行目⑮のウサギの試験に関しましては、事務局でより適切な文章に変更していただいているということですが、山中先生、この文章は事務局の修文案で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、前回のコメントに従った最後のところですが、71ページ、標識率などについて修文をいただいている点と、中山先生から形成異常を異形成に修文いただいたところですが、特にこれらの点について追加の御発言がなければ次に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。お願いいたします。

○山中専門委員 非常に細かいところなのですが、67ページから幾つか出てくるのですが、ハムスターの試験があります。これがシリアンゴールデン系と書いてあるのですが、シリアンハムスターという種であって、ほかのラットは全部系統の名前で書いてあるので、同じように「系」としてしまうのはまずいので、ただ、せっかくシリアンハムスターと書いてありますので、「系」という言葉だけ抜いてしまってもいいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。今の山中先生のコメントにのっとりすると、例えば13行目の⑩は「(ハムスター)」になっているのですが、14行目はシリアンハムスターでスタートしてもよいですか。

○山中専門委員 シリアンハムスターにしてもよいのですが、「系」という言葉だけ取ってしまったほうがよいのではないかと。実際には系統不明なのです。系統がわかっているハムスターもありますが、ここではそういうものではないようなので、ただ、原文にもシリアンゴールデンハムスターと書いてあったのです。したがって取ってしまうのもどうだろうと思いますが、「系」は明らかに間違っているのです。

○今井座長 ありがとうございます。ただいまの御説明でシリアンゴールデンが系統というのは明らかに間違いなので、「系」という誤解を招くような1文字について削除するという御提案をいただきまして、少し私のほうでも考えましたが、「系」を削除という形での修文でお願いできればと思います。ほかの先生方、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほかの点について、前回の議論を踏まえての部分ですが、追加で御発言ございますでしょうか。ありがとうございます。ないようでしたら次に進みたいと思います。

では、事務局から引き続きの資料の御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 評価書の21ページをお願いいたします。14行目から遺伝毒性試験になります。

まずBHAの遺伝毒性試験を表11にまとめてございます。こちらが27ページまで続いてお

りまして、まず最初 *in vitro* の復帰突然変異試験、そして23ページから *in vitro* 染色体異常試験と続いております。25ページから *in vivo* の試験となっておりまして、傾向としまして復帰突然変異試験と遺伝子突然変異試験などに関しましては、陰性の傾向がみられておりまして、染色体異常試験は陽性の傾向ということになっております。こちら表11に関しまして山田先生、下位先生から御修文をいただいております。

27ページ、こちらの表11に関しまして山田先生からコメントをいただいております。まず表の脚注につきまして、濃度に関する脚注というのは濃度のところにつけるのではないのでしょうかというコメントをいただきました。こちらは濃度のほうに脚注をつける修文をしております。

また、9行目からのコメントにつきましては、3-BHAと投与物がはっきりしている試験がございまして、こちらは別の表にしたほうがよいかもかもしれませんというコメントをいただいております。事務局よりということ、その3-BHAということがはっきりしている試験につきましてまとめたものが、その下に示してある表になりますので、御検討いただければと思います。

28ページの2行目からBHAの代謝物につきまして、TBHQやTBQの6種類に関しまして、遺伝毒性に関する結果を表12～17にまとめております。まず表12にはTBHQの遺伝毒性試験ということで記載しております。まず *in vitro* の試験になりまして、30ページに行きまして、こちら遺伝子突然変異試験のCHL細胞を用いた試験の部分につきまして、事務局よりと書かせていただいておりますが、参照3におきましては、このように「inconsistent and weak activity」という記載がありましたが、陰性としましたというように事務局から書かせていただきました。山田先生からコメントをいただきまして、参照3も参考のカラムに入れてはどうでしょうかということと、陽性の結果も出ているが、再現性がないということなら偽陽性という記載も御検討ください。その上でbの脚注があるほうが筋が通っていますというコメントをいただいております。

また、下位先生からもコメントをいただいております。参照37では「These results could be interpreted as equivocal.」としておりますというコメントをいただいております。

31ページ、こちら *in vitro* の小核試験、CHL細胞を使ったものになりますが、こちら山田先生からコメントをいただいております。アラキドン酸の影響がないことを注釈に加えるか、+アラキドン酸の条件を削除するかどちらかだと思いますというコメントをいただいておりますので、こちらはアラキドン酸のところを削除する対応にしております。

また、カタラーゼにつきまして、省略するのであれば初出のときに定義するのではないのでしょうかというコメントをいただいております。また、グルタチオンにつきましてはGSHと省略していないので、カタラーゼをCATにする必要はないと思いますというコメントをいただいております。こちらは略称をやめましてカタラーゼとそのまま全部記載をしております。

32ページにつきまして、姉妹染色分体交換試験のCHL細胞を使った試験になります。こ

ちらも先ほどと同じように事務局よりということで記載しておりまして、先ほど御紹介しましたように山田先生からコメントいただいております、参照のカラムに参照3を入れるといったことや、偽陽性といった記載も御検討くださいというコメントをいただいておりますので、そのように記載をしております。

33ページ、こちらはDNA鎖切断試験ということで山田先生から御修文いただいております試験になりますが、その2つ目の試験につきまして、山田先生、下位先生からコメントいただいております。こちらTBHQ単独のデータがないので削除したほうがよいと思いませんと山田先生からコメントいただいております。また、下位先生からも同様に削除してよいと思えますというコメントをいただいておりますので、こちらの試験につきましては削除ということに修文をしております。

また、33ページの一番下の試験、DNA損傷試験（DNAの生物学的不活化試験）でコメントをいただいております。こちらの試験タイトル名に関する部分になるのですが、山田先生から、DNAは活性を持たないので不活化されることはありません。この試験でファージDNAからファージができるかどうかで、ファージDNAが損傷を受けているかどうかを調べています。論文ではbiological activity of phiX-s74DNAという表現を使っていますというコメントをいただいております。

また、下位先生からもコメントをいただいております、参照55と57の文献はどちらも同じものを使っていますが、試験方法と検出が異なっています。参照55の文献につきましてはBHA等で処理して、DNAを損傷して、ファージのプラーク形成を調べたもので、DNAを生物学的に不活化したかどうかを調べています。参照57の文献は、DNA鎖切断を検出していますというコメントをいただいております。したがって、この試験につきましては生物学的不活化試験という御修文をいただきまして、参照57の試験につきましてはDNA鎖切断という修文になっております。

35ページから表12の脚注が始まっておりますが、こちら脚注の部分で山田先生からコメントをいただいております、一度しか出てこない略称につきまして不要ではないかということで、フルの名称に変更しております。また、抑制－促進、減少－増加という組み合わせを正しく使ってくださいというコメントをいただいております。申しわけありませんでした。こちらはそれに合わせまして、5行目から始まっておりますiの脚注の部分につきまして修正をしております。また、pの脚注につきまして必要ですかというコメントをいただいておりますので、こちらは削除としております。

26行目からTBQの遺伝毒性試験を記載しております。in vitro、in vivoの試験が38ページの上のほうまで続いておりまして、こちらは山田先生、下位先生から御修文をいただいております。また、表14でBHA-o-O遺伝毒性試験、39ページの表15、表16、表17はそれぞれ代謝物の遺伝毒性試験を記載しておりまして、修文案をいただいております。

この遺伝毒性試験の結果のまとめとしまして、40ページの2行目から始まります。最初から2行目から始まります部分は参考として3行書かせていただいております。こちら山

田先生から御修文いただきまして、項目立てしたほうがわかりやすいのではないかというコメントをいただき、このような御修文をいただいております。参考データとしましては *in vitro* の CHL 細胞を用いた小核試験において BHA 及び TBHQ は S9 存在下で陽性、TBQ 及び TBQO は S9 非存在下で陽性であったとの報告があるということにしております。

6行目から遺伝毒性のまとめということで書かせていただいております。こちら山田先生、下位先生から御修文をいただいております。7行目から22行目までが今まで御紹介しました試験結果に関するものをまとめたものになってございます。それについての考え方ということで23行目からになります、「BHA及びTBHQの代謝物には遺伝子突然変異誘発性はないが、染色体異常誘発性を有すると考えられた。しかしながら、TBHQの試験においてカタラーゼ等の抗酸化酵素や、グルタチオン等の抗酸化物質によって染色体異常等が抑制されたこと、BHAは体内で代謝され、キノン化合物が生成することからBHA及びTBHQ等の代謝物の染色体異常誘発性はBHAの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」となっております。

31行目から、本専門調査会はということで、BHA及びTBHQ等の代謝物は、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たとしております。

こちらの部分につきまして、次の41ページの上になりますが、山田先生、下位先生からコメントをいただいております。まず山田先生からいただきましたコメントの1つ目、先ほど申しましたまとめの項目立てにつきまして、項目立てしたほうがよくないでしょうかというコメントをいただいております。また、この遺伝毒性には閾値が設定できると考えられたと記載しておりましたが、ここは遺伝毒性の有無のみを記載するものと思っております。ということで、削除の御修文をいただいております。

また、下位先生から、ラジカルスカベンジャーは化学物質を指すことが多いと思っておりますので、カタラーゼのような酵素は抗酸化酵素としたほうがよいと思っておりますとのコメントをいただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上になります。よろしくお願いたします。

○今井座長 ただいま事務局から遺伝毒性試験に関する説明がありました。遺伝毒性だけで20ページにわたる評価書案という形でまとめていただいております。御専門の先生にはたくさん資料を御確認いただきまして、大変ありがとうございました。

事務局の説明の中には記載の整備に関することも一部ありましたし、あるいは四角で囲まれている専門の先生方からのコメントを踏まえた修正の説明などもありましたが、記載の整備につきましては順次ページを追っていく中で、もしさらなる修正などコメントがあったら御指摘いただくとして、主に中身に関する内容について御議論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。こちらに関しては脚注などに関する記載の整備がありますが、特に御指摘がなければ次に進みたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

23ページ、24ページにお進みください。こちらについては23ページのチャイニーズハム

スター卵巣由来細胞、CHO細胞を使った実験に関して、山田先生から御修文をいただいているところですが、カタラーゼあり、カタラーゼなしというような内容も含んでいますが、山田先生から特に追加の御発言があればお願いいたします。

○山田専門委員 このとおりで特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら24ページにお進みいただいて、こちらでも記載の整備を中心にした赤字が少し入っていますが、特に問題なければ先に進みたいと思います。よろしいでしょうか。

25ページ、26ページにお進みください。こちらにつきましては一部、特に*in vitro*の最後から2番目の試験について、生物学的という言葉を加えているところもございますが、こちらは先ほど事務局から説明のあった四角の詳しい内容もございましたので、そののころに来ましたら改めて御専門の先生に御説明いただければと思います。

そのほか記載の整備を除きまして、26ページのDNA付加体形成試験につきましても、中身に入る内容ではないと思っておりますが、山田先生、特にこちらでもよろしいですね。

○山田専門委員 はい、詳しく書いただけです。

○今井座長 ありがとうございます。

27ページ、28ページにお進みください。こちら9行目からの山田先生からのコメントで、3-BHAと特定してあるものについては、別の表にしたほうがよいかもしれませんというコメントを受けて、事務局でそのように3-BHAだけを取りまとめた表も作成いただいておりますが、こちらを分ける方向で特に問題がなければ、追加の御指摘がなければ分ける方向で取りまと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。そうしましたら、別の表番号がついて、別表になるということで進めてまいりたいと思います。

28ページに入りますと、BHAの代謝物のそれぞれ個別の遺伝毒性試験の結果が取りまとめられています。表12はまずTBHQからスタートいたしますが、次、29ページ、30ページにお進みいただきまして、やはり記載の整備がございまして、30ページの事務局よりというコメントに対して山田先生から、あるいは下位先生から御回答いただいておりますが、偽陽性という結論になっておりますが、こちらについて山田先生から少し御説明いただいておりますか。

○山田専門委員 下位先生が書かれている参照37ではequivocalとされていて、参照3では矛盾するということが書かれているので、陰性とは書けないのではないかと。陰性とも陽性とも書けないということだと思っておりますが、ただ、そのようにも書けないので、そうすると一番近いのは偽陽性かなと。解釈が加わっているもので、どこにも偽陽性とは書いていないのですが、ただ、陰性とも陽性とも書けない場合に何を書くかと言ったら偽陽性かなと。それか陽性が疑わしいという「疑陽性」かもしれないのですが、陰性と書くのは違うのではないかと。ということで、別の表現を検討してくださいという意味なのですが、いかがでしょうか。

○今井座長 そうしましたら下位先生も偽陽性でよろしいですか。

○下位専門委員 はい。ただ、先ほど山田先生おっしゃったように「疑陽性」のほうが近いかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら高橋先生、特に追加のコメントは。

○高橋専門委員 特にありませんが、そのまま疑陽性でよいかなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、御説明いただきました内容を踏まえて、表記としては疑陽性としての取りまとめですが、少し中身に入るのかもしれないですが、先ほどのBHAにも遺伝子突然変異試験が幾つかございましたし、こちらTBHQ、3つの遺伝子突然変異試験がなされていて、1つが今の陰性ではない疑陽性という結果ですし、1つはマウスリンパ腫細胞を使った試験で陽性という結果になっているのですが、そうしますとBHAは遺伝子突然変異試験では全て陰性だったのですが、少し活性が上がって陽性の傾向が出ているとみてもよろしいでしょうか。高橋先生、いかがでしょう。

22ページにお戻りいただいて、遺伝子突然変異試験に関してはBHAでもCHL細胞を使った試験、ラット肝上皮細胞を使った試験あるいは微生物を使った試験がなされていて、CHL細胞と肝上皮細胞に関しては陰性という結果で、微生物に関しては1つ陽性という結果が出ていると理解していたのに対しまして、TBHQの遺伝子突然変異試験、29ページになります。3つの試験がいずれも細胞を使った試験なのですが、3つのうち1つは陽性という結果で、1つが疑陽性、1つは陰性という結果なので、TBHQになって突然変異誘発性が強くなっていると理解するものなのか、全体として見ればそれほど強くないという判断になるのかという質問だったのですが。

○高橋専門委員 この報告からいくと、少し強くなっているという判断をせざるを得ないかなと思うのですが、ただ、ほかの代謝物も含めて一番最後のところに、40ページのところに書いてありますように、これがどのような原因でということを見ると、遺伝毒性が必ずしもすごく上がっているということではないと解釈できるかなと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。山添先生、お願いいたします。

○山添委員 キノン系の化合物では共通して見られる現象で、結局ハイドロキノンになると *in vitro* の系では大体こういうタイプは出るので。それは基本的にどう考えられているかという、解毒系の代謝系が *in vitro* の系では相対的に弱くなって、ラジカルに対して出るようなものについては陽性が出やすくなる。 *in vivo* はそのところで結局、グルタチオンを含めいろいろなNADPHの還元系などが働くので出ないと考えられています。だからこのように代謝を受けてメチル系が飛んでハイドロキノンになったものについては、当然出やすくなっているのは別に不思議なことではないと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。

私の進行で、途中で評価にかかわるような内容に少し触れてしまって反省しておりますが、今の御説明でよくわかったところですので、引き続き先に進めてまいりたいと思いま

す。

31ページ、32ページにお進みください。こちらに関しては31ページの小核試験のところ
で山田先生が少し評価にかかわるところで御修文いただいておりますが、この修文案ど
おりで特に追加のコメントなどがございませんでしたら、先に進めたいと思います。

33ページ、34ページにお進みください。こちらにも記載整備に関する内容が中心かと思
われますが、33ページの山田先生のコメント、TBHQ単独のデータがないので削除したほう
がよいということに関して、下位先生も同様のコメントをいただいておりますので、この
修文案どおりという形で進めたいと思います。

34ページ、先ほど試験の項目名にもかかわるところなのですが、こちらに関しては少し
御説明をいただきたいと思いますが、下位先生、こちらに関して御説明いただけますか。
○下位専門委員 このφX-174DNAはファージ由来のDNAなのですが、55と57の文献で両
方これを使っているのですが、55の文献は1本鎖のDNAを用いていて、大腸菌に感染させ
て、要するにファージとしてプラークの形成を調べたものです。したがってDNAを処理し
た場合に生物学的に不活化したかどうか。要するにプラークの形成が弱くなったかどう
かという判断で検討しています。

57はプラスミドとしてのDNAを用いていて、DNAがラジカルなどで鎖が切れた場合
にはリニアになったり、ダブルで切れたりなど、3種類のタイプが出てくるのですが、DNA
の切断を検出しています。したがって全く試験方法等違いますので、山田先生が書かれ
ましたように参考文献55が載っている方はDNAの生物学的不活化試験としたほうが、意味
が通っている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。

ただいまの下位先生からの御説明のとおり、山田先生も試験項目名として33ページの枠
としては上から2番目の試験になりますが、DNA鎖切断試験という形での修文をいただ
いて、33ページの下のところ、一番下ですが、DNAの生物学的不活化試験という修文を
いただいているところであります。

さらにお戻りいただいて25ページのBHAの試験のところですが、こちらでも上から2番
目のカラムになりますが、DNA損傷試験のところの括弧書きに関して、DNAの生物学的
不活化試験という修文をいただいていると理解しています。

こちらに関しては、ただいま下位先生から御説明いただいて具体的に修文いただい
てる内容で、特に問題な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。あ
りがとうございます。

35ページ、36ページにお進みいただいて、こちらは主に記載の整備という形での修文で
あると理解していますが、もし追加の御発言があればお願いしたいと思いますが、よろし
いでしょうか。ありがとうございます。

37ページ、38ページにお進みください。このあたりから、TBQからさらに表14ではまた
次の別の代謝物に進んでまいりますが、代謝物の正式名称に関しましては後ろの81ページ、

82ページにフルの名称なども記載されているところですので、構造式とともに御参照いただければと思いますが、試験の結果についてはそれぞれ表にまとめられているとおりであります。

もしよろしければ39ページ、40ページにお進みいただいて、39ページは主に記載の整備ということですが、40ページになりますと参考データという記載と遺伝毒性のまとめと、項目を明確に分けた形での修文をされた形での文章が記載されています。こちらに関しましては41ページの四角の中に山田先生のコメントがありまして、項目立てについては今、少し御説明をさせていただいたようにわかりやすく整備されているところです。(2)については、もとの事務局案ではこの遺伝毒性には閾値の設定ができると考えられたということなのですが、特にこの項目に関しては不要ではないかというコメントで削除した修正案が出されています。

また、下位先生からは、ラジカルスカベンジャーは化学物質を指すことが多いということで修文をされているのが40ページの25行目のところではありますが、抗酸化酵素やグルタチオン等の抗酸化物質という形で修文されているところでもあります。

この修正案に関して山田先生、全体的なコメントなど、少し追加で御説明いただけることがあればありがたいのですが。

○山田専門委員 そんなにないのですが、参考データのところはわざわざ別々書いてあるのがなぜかなと思って参照文献を見ましたら、講演要旨でしたので、確かに表の中に入れないなと思ったのですが、そういうことは書かないとわからないと思いましたので、参照64の後ろに注釈を加えさせていただきました。この参考データも別に参考のままでもよいと思うのですが、そこは事務局にお任せします。

遺伝毒性のまとめのところについては、TBHQとかTBQのところは代謝物と書いたほうがよいのかなと思ったのですが、特に必要ないということでしたら削除していただいてもよいと思います。

あと、下に何回も代謝物と出てくるのはどうかなと思って「同」としたのですが、このように書いて「同」が代謝物だとわからないのだったら、この表現は不適切だと思いますので、そこも何かもっと適切な表現があるのでしたら変更していただいてもよいと思います。内容についてはここに書いたとおりにしたほうが、内容がわかりやすいと思ったので修文させていただきました。

最後の閾値が設定できるというのは、遺伝毒性のまとめに書いていた評価書もあったような気はするのですが、実際は後ろに健康影響評価があって、そここのところを書くことなのではないかと思いましたので、ここでは今回は削除というように修文しました。

○今井座長 ありがとうございます。

山田先生からいただきましたコメント、2点確認したいと思いますが、まずTBHQに始まる3か所の代謝物のパラグラフに関して、頭に代謝物というのは「同」というところも代謝物とつけたほうがわかりやすいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます

ます。それでは、「同」も代謝物と変えて追記いただくという形での修文をお願いするということと、29行目の「この遺伝毒性には閾値が設定できる」というところには、最終評価の記載であるという御説明をいただきましたが、削除ということで、この修文案のまま進めてまいりたいと思います。

そうしましたら下位先生、このまとめに関してコメント等いただければ。

○下位専門委員 特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら高橋先生、お願いいたします。

○高橋専門委員 特にありません。

○今井座長 ありがとうございます。総合的に本当にざっくりとまとめますと、DNA損傷性あるいは染色体異常誘発性はあるということですが、それは直接的な影響ではないという結論なのですが、1つ私から質問といいますか、たくさんまとめられている試験の項目の中で、付加体形成試験というものがこの一連の研究の中でなされていて、研究された意図としては、直接的な作用がないことを示すという意味でなされた試験なのかなと理解していたのですが、これに関してまとめの中に入れる必要が、特にこの評価書案どおりでよいかどうかという点なのですが、この点に関して御専門の先生、いかがでしょうか。

○山田専門委員 おっしゃるとおりだと思います。付加体形成試験は陰性なので、それを書いたおいたほうがより説得力が増すと思います。遺伝子突然変異試験はほぼ陰性なのですが、ちょこちょこ陽性のものがあるので、それをしっかり問題ないということを行うためには記載しておいたほうがよいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

下位先生と高橋先生もその方向でよろしいでしょうか。

そうしましたら申しわけありませんが、山田先生のほうで事務局へ追記の文章案をお送りいただいて、事務局でまとめていただくということでお願いできますでしょうか。ありがとうございます。

全体的に遺伝毒性試験は大体まとまってきたかと思うのですが、追加の御発言等、事務局お願いいたします。

○大倉課長補佐 記載整備の関係で大変恐縮なのですが、40ページの4行目に、山田先生からコメントをいただいたように、参照60が講演要旨ということで記載をいただいたのですが、通常、参考資料にする理由は脚注に書かせていただいていますので、そのように処理をさせていただければと思います。

あと、山田先生からの参考データとまとめの部分がわかるように分けて記載してくださいということで、事務局で括弧などをつけさせていただいているのですが、全体の項目立ての記載などを見て、この辺は記載を整備させ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。よろしくお願いいたします。

それでは、特にないようでしたら、事務局から引き続きの御説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 46ページをお願いいたします。20行目から慢性毒性及び発がん性試験となっております。こちらは括弧の中で事務局よりということで、遺伝毒性試験の項目におきまして閾値が設定できると御判断いただいた場合を考えまして、本専門調査会の判断を各試験に記載しておりますということをコメントとして入れてございます。

まずマウスの発がん性試験は2試験記載しております。(1)の試験につきましては、前胃にみられた病変等につきまして次の表20に記載しております。この試験につきまして、本専門調査会の判断としまして、0.5%投与群におきまして前胃に過形成がみられたことから、本試験におけるLOELを飼料添加濃度として0.5%としておりまして、本試験において発がん性はみられなかったとしております。

次の47ページの7行目からの(2)の試験につきましては、前胃に病変がみられた動物数ということで表21に記載しております。こちらの試験につきましては、本専門調査会の判断としましては20行目からになります。0.5%以上投与群におきまして乳頭腫がみられたということから、本試験におけるLOELを飼料添加濃度として0.5%としておりまして、本試験においてマウスの前胃に対して発がん性を有すると判断したとしております。

48ページからラットの試験、7試験記載しております。評価対象としております試験について御紹介します。15行目から始まります(4)の試験、こちら104週間の慢性毒性及び発がん性試験としております。結果につきましては22行目から始まっておりますが、血液学的及び血液生化学的検査等におきまして、血小板数の増加やAlb/Glb比の減少がみられておりますが、毒性学的意義はないと考えられております。また、尿検査においても影響はみられておりません。

臓器重量につきましては27、28行目で変化がみられた旨を記載しております。こちらの部分につきまして、体重減少の影響かどうか確認する必要がありますというコメントをいただいております。こちらは事務局から参照68のText-Figure1と2を見ますと、最高用量投与群のみ体重が低くなっているという旨をお伝えしておりまして、さらに臓器重量に関する記載を次のページの上ですが、原文を記載して御連絡いたしました。吉田先生からいただきましたコメントとして、結局、いずれも元のデータで確認ができないのであれば、このままの記載で結構ですというコメントをいただいておりますので、そのままにしております。

2行目からになりますが、投与群において慢性間質性腎炎の用量依存性の増加がみられたとなっております。その結果を表22に記載しております。また、前胃以外の器官におきましては、腫瘍発生頻度は投与によって増加しておりません。

7行目のところになりますが、肝臓への転移がみられたというところですが、こちら初め肝臓の浸潤病巣と記載しております。この点につきまして吉田先生からコメントをいただいております。この肝臓の浸潤病巣は転移でしょうかというコメントをいただいております。事務局で参照68を確認しまして転移に修正しております。

本試験に関する専門調査会の判断としまして、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ということで、本試験におけるLOAELを飼料添加濃度として0.5%としております。また、本試験において、ラットの前胃に対して発がん性を有すると判断したとしております。

50ページの7行目からもう一つ、104週間の発がん性試験となっております。結果につきまして14行目になりますが、病理組織学的検査におきまして、前胃に過形成、乳頭腫及び扁平上皮がんがみられております。その結果を表23に示しております。また、前胃以外にも良性または悪性腫瘍がみられたとなっておりますが、こちら対照群と投与群間で有意な差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としまして19行目からになりますが、0.25%以上投与群におきまして前胃の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0.125%としております。また、本試験におきましても、ラットの前胃に対して発がん性を有すると判断したとしております。

31行目からまた別の試験を記載しております。結果は次のページの上からになります。前胃に病変がみられた動物数、表24に記載しております。本試験における専門調査会の判断につきまして、1%以上投与群の前胃に乳頭腫がみられたということから、本試験におけるLOAELを飼料添加濃度として1%としております。本試験におきましてもラットの前胃に対して発がん性があると記載しておりますが、記載を統一させていただきまして、ラットの前胃に対して発がん性を有すると判断したとさせていただきます。

(7) (8) (9) の試験につきましては、参考資料とさせていただきます。

53ページの6行目から始まります(10) ハムスターの試験になります。こちら7行目のところのシリアンゴールデン系は、先ほど御意見いただきましたように修文させていただきます。こちらの試験につきまして、前胃に病変がみられた動物数を表27に記載しております。本試験における専門調査会の判断としまして14行目からになりますが、1%投与群の前胃に過形成及び乳頭腫がみられたということから、本試験におけるLOAELを飼料添加濃度として1%としております。また、本試験においてハムスターの前胃に対して発がん性を有すると判断したとしております。

27行目からハムスターのもう一試験ですが、こちらは参考資料としております。この試験につきまして、次の54ページの6行目で肝臓への浸潤が1例みられたという点に関しまして、先ほどと同様に吉田先生からコメントをいただいております。肝臓への浸潤は転移かどうかということでコメントをいただいております。こちらは原文はこう記載されていますということで御連絡しました。吉田先生からは、原案でよいようですが、病理の先生方の確認をお願いできればと思います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。

22行目からは、代謝物TBHQに関する慢性毒性及び発がん性試験となっております。

まずマウスの慢性毒性及び発がん性試験が23行目から始まっております。結果につきましては次の55ページからになります。7行目では中間検査の血液学的検査ですが、網状

赤血球が対照群より有意に高かったこと以外は、血液学的検査に異常はみられておりません。また、14行目からになります。投与終了時、最高用量群の5,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫や肝細胞腺腫・癌の発生頻度が有意に低かったということになっております。

17行目ですが、1,250 ppm投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫・癌の発生頻度が有意に高かったことになっておりますが、過去の対照群のデータ範囲内だったということで投与による影響ではないと考えられたとなっております。こちらの色づけをしております肝細胞腺腫・癌（複合）の部分につきまして、吉田先生から合計の意味でしょうかというコメントをいただいております。こちら原文を御連絡しましたところ、吉田先生からは、足し算した発生頻度と思われまので、合計のほうがわかりやすいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。こちらの部分の記載につきまして、御検討いただければと思います。

25行目の右のほうになります。投与群の雌の甲状腺の濾胞細胞の過形成の発生頻度が、対照群より高値だったということになっております。

56ページの3行目からJECFAの判断としまして記載してございまして、本試験におけるLOELを150 mg/kg体重/日となっております。本試験において発がん性はないとなっております。

8行目から20か月間の慢性毒性試験を記載してございまして。結果につきましては15行目から、成長率、摂餌量、飼料効率、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査について、投与群と対照群と同様であったとなっております。また、19行目ですが、肉眼的及び病理組織学的変化はみられておりません。

23行目からになります。ラットの30か月間慢性毒性及び発がん性試験を記載してございまして。結果につきましては34行目で投与に関連した臨床所見としましては、全投与群で被毛の変色が見られたというようなことになっております。また、40行目になります。投与終了時の検査におきまして5,000 ppm投与群の雄で肝細胞がんが見られたというようなことがございましたが、こちら統計学的に有意な差ではなく、過去のデータの範囲内だったとなっております。

57ページの5行目から、2,500 ppm以上投与群の雄で精巣に肝細胞腫瘍の発生頻度増加が見られたが、こちら統計学的に有意差はみられなかったということになっております。

その下、甲状腺に関する影響を記載してございまして。こちら投与と関連性はないと考えられたということになっております。ただ、24行目なのですが、腎臓に関して雄の腎臓で嚢腫及び化膿性炎症が見られた。こちらの発生頻度が増加したということになっております。

29行目からJECFAの判断を記載してございまして。腎臓の嚢腫や化膿性炎症、また、ヘモジデリン沈着というようなことに関しまして、本試験におけるNOELを2,500 ppmと判断されております。また、本試験において発がん性はないと判断したとなっております。

35行目からはイヌの慢性毒性試験を記載してございまして。結果につきましては次のページか

らになりまして、4行目ですが、血液生化学的検査や尿検査に影響はみられておりません。血液学的検査では、最高用量群におきましてHbとかHt、赤血球数の減少がみられております。また、12行目からの血液塗抹標本に関する所見につきまして、最初、好塩基性赤血球と記載しておりましたが、こちら吉田先生からコメントをいただきまして、原文にはerythrocyte basophiliaとなっておりますので、赤血球の好塩基性化がよいのではないのでしょうかというコメントをいただいておりますので、そのように修文をしております。

また、本試験におきまして25行目から、肉眼的及び病理組織学的検査で投与に関連した変化はみられておりません。30行目からJECFAの判断としましては、本試験におけるNOELは72 mg/kg体重/日と判断したとなっております。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては以上になります。よろしく願いいたします。
○今井座長 たいだいま事務局から慢性毒性試験、発がん性試験に関する御説明がありました。これもかなりの量であります、順を追って御確認いただきたいと思っております。

まず46ページにお戻りください。マウスの試験が2つありますが、マウスにおいては前胃で発がん性がみられたという結果が示されていますが、吉田先生からいただいているコメントは軽微なコメントでありますので、特にこちら追加のコメント等ないようでしたら先に進めたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

48ページ目からラットの試験になります。こちらは吉田先生から12行目のところで精巣間細胞腫瘍1例と修文いただきました。これは中山先生、精巣間細胞腫でよかったですか。
○中山専門委員 ライディッヒ細胞腫であれば間細胞腫でよいかと思っております。
○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら12行目の腫瘍1例になっているところを「腫1例」と1字削除をお願いいたします。

同じページの29行目のところ、吉田先生からのコメントで臓器重量の変化について、体重の減少の影響かどうかを確認する必要があるということなのですが、次のページにお進みいただいて、原文を確認いただいたところの吉田先生のコメントとしては、体重低下で臓器の相対重量が上がるので、雌の変化はそれによる2次的影響かと思われませんが、脳重量の絶対重量まで下がることは余りないと思われまして。いずれも元のデータで確認できないのであれば、このままの記載で結構ですという結論ですので、結論的には事務局案どおりということになるかと思っておりますが、確かに体重増加抑制などが起こった場合に重量変化が起こりにくい臓器として、脳の重量に対しての各臓器の比重量を出したりする場合もあるので、吉田先生のコメントどおり余りみられにくい現象ではあるのですが、原典の記載のとおりということを取りまとめさせていただければと考えております。

次に49ページ、50ページにお進みいただきまして、こちら11行目の肝細胞の浸潤病巣は転移でしょうかということ記載があった点と、8行目のところ、中山先生から一部文章の削除をされているところですが、中山先生、こちらに関して御説明をお願いいたします。
○中山専門委員 これは転移か浸潤かということなのですが、これは54ページにも同様の浸潤か転移かというのが吉田先生のコメントにあるのですが、恐らくこれは前胃にできた

腫瘍なので肝臓の病巣と前胃の病巣がくっついている、連続したものであれば恐らく浸潤、そのまま前胃の病変が肝臓まで伸びていったということだと思います。連続していなければ転移だと思うのです。そのところがはっきりしないので、事務局よりあるように、これは転移と書かれて、**metastasis**と書かれているのですか。それであれば転移でよろしいかと思います。

それから、私がこれを削除したところは、原文がわからなかったのですが、普通、悪性腫瘍で高分化型と言ったら、むしろ異型は低くて有糸分裂像もそれほどたくさんない。低分化型は逆になるわけなのですが、逆のことが書いてあるので、これは別になくても問題はないだろうということで削除といたしました。

○今井座長 ありがとうございます。

転移に関しては修文案どおりということですし、削除いただいている部分も特に評価全体に関して影響はないし、内容に関しても疑義があるということで削除という形で進めさせていただければと思います。

特に49ページ、50ページに関して、追加の御発言がなければ先に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。

51ページ、52ページをごらんください。こちらに関しても軽微な修正だけにとどまっておりますが、いずれの表にまとめていただいているのも、前胃における発がん性がみられたということのまとめになっております。もし追加の御発言がなければ先に進みます。

53ページ、54ページをごらんください。7行目のハムスターのシリアンゴールデン系の「系」は外すということで、事務局から御説明をいただいております。28行目の同様になります。

54ページに進みますと、8行目の吉田先生のコメント、今、中山先生も触れていただきました点ですが、肝臓への浸潤は転移でしょうかというところなのですが、こちらに関しては事務局よりというところで英文が記載されているように**direct invasion**という記載がなされているので、中山先生から御説明があったように、隣接する臓器で連続性があるものというように判断されますので、こちらは浸潤という言葉にさせていただくこととなります。

それ以外の点で追加の御発言はございますでしょうか。よろしいでしょうか。そうしましたら次、55ページ、56ページにお進みください。55ページの20行目のところに吉田先生からのコメントがあります。英文で言いますと**combined**というデータのまとめ方なのですが、これ発がん性試験ではよくあるまとめられ方だと認識しているのですが。

○中山専門委員 原文を見てみますと、四角の中、事務局よりということで**hepatocellular adenomas and hepatocellular adenomas or carcinomas (combined)** となっていて、多分良性のアデノーマと悪性のカルチノーマが一緒の病変にあるという記載なのだと思うのです。したがって肝細胞腺腫と肝細胞腺腫・癌腫の複合腫瘍ということだと思いますので、むしろこれは原文というか肝細胞腺腫・癌で「(複合)」は取ってしまって、要するに肝細

胞にできた腺腫とがん腫と両方全部含めたものと考えれば、吉田先生が言われているのは合計ということなのだと思うのですが、そう考えればよいのではないのでしょうか。ですから「(複合)」を取ってしまえば同じ意味になるかと思えます。

○今井座長 ありがとうございます。中山先生から御説明いただいたとおりでと思うのですが、病理学的に肝細胞腺腫とがんとはもちろん別々の所見として記録するのですが、もちろん1匹の動物をみたときに腺腫だけが存在することもあるし、がんだけが存在することもあるし、両方存在することもあるということで、腺腫だけあった場合は腺腫として集計されますし、両方あった場合も片方あった場合も、いずれも1匹とカウントされるのが肝細胞腺腫・癌、ここで言う事務局案での複合と書いてあるところです。

専門的なことではなくて、言葉の記載としてほかの先生方から御意見をいただければと思いますが、1つの考え方としては今の内容を踏まえて、中山先生案としての肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫・癌の発生頻度という形での取りまとめか、あるいは少しくどいかもしれないのですが、肝細胞腺腫(単独)及び肝細胞腺腫・癌(統合)など両方まとめたというような言葉を付記して記載するかという点。少しくどいような気もしますが、山中先生、括弧なしでいくか、両方に括弧をつけてくどいくかということなのですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 括弧を取ってしまったほうがよいかという感じがします。

○吉田委員 これはNTP試験である程度詳細がわかるのであればということもありますが、御判断いただきたいのは今回、メインのところは前胃の腫瘍だったのですが、そのほかの腫瘍の発生もあるかどうかということ先生方に御判断いただいているところだと思いますので、肝臓の腫瘍がふえているのかふえていないのかということトータルで御判断いただければよいのかなと思っております。ほかの論文と違ってNTPの試験だと思おうので、ある程度の頻度はわかるかもしれません。

○今井座長 ありがとうございます。そうしましたら1つ言葉のポイントとしては「(複合)」は取って記載するという形での取りまとめにすること。もう一つは今、吉田委員から御指摘いただきました発がん性試験としての評価なのですが、この文章では1,250 ppmの雌では複合の発生頻度が有意に高かったが、その発生頻度は過去の対照群のデータの範囲内であったということ。さらに14行目に戻りますと、5,000 ppmの雄では腺腫の単独及び腺腫・癌複合の発生頻度が有意に低かった。用量反応性がみられなかったというポイントとしてまとめられるかと思うのですが、この点に関して最終的な評価としての取りまとめとして、肝細胞腺腫・癌に関して中山先生、発がん性という観点からの評価をコメントとしていただければと思います。お願いいたします。

○中山専門委員 多分、肝細胞腺腫という1つの病変と、肝細胞腺腫・癌といいますと複合病変を比べた場合、後者のほうが悪性度が高いということだと思いますので、そこら辺をどのように盛り込んでいくかということですね。例えば後者の腺腫、がん腫のほうが発生頻度が高ければ、よりこの薬物は影響が大きいということになるかと思うのですが、及

びという形で最初は書いてあって、次の行だと複合腺腫・癌の頻度ということなのです。何かすごくわかりにくいのです。

○今井座長 お願いいたします。

○吉田委員 55ページの14行目の記載だと、5,000 ppmではふえていない。その下の用量ですよね。だから恐らく今井先生がおっしゃったような用量相関性のない変化に関して御判断いただければよいのかなと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。腺腫とがんと複合しているもの、単独のものが混在しているので、少し判断が難しいところもあるのですが、今、御指摘いただきましたように、5,000 ppmではむしろ対照群よりも低い傾向もみられていることが記載されています。その下の用量である1,520 ppmで対照群に比べて優位に高いのだが、さらに18行目のところに関しては、発生頻度は過去の対照群データの範囲内であるということでありますので、投与の影響ではないと考えられたという記載もあります。

これらを踏まえて次のページ、56ページになりますが、2行目のところに本試験において発がん性はみられなかったという結論になっているので、私としては本調査会におきましても、この試験において前胃も含めて発がん性はなかったという取りまとめでよいのかなと思いますが、ほかの先生方、今の取りまとめに関して特に御異議があれば御発言いただければと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それに加えて、この試験におきましては55ページの22行目にも甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生頻度が対照群より高いという具体的な数値が23行目に記載されています。こちらに関しては引き続きの文章ですが、その発生頻度の差は統計学的に有意ではなく、NTPの過去の対照群のデータ範囲内であったということでありますので、これも発がん性としては見ないという結論になっていますが、こちらをあわせて繰り返しになって恐縮ですが、次のページの発がん性はなかったという結論でよいかと考えていますが、この点もあわせ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、先に進めてまいりたいと思います。56ページ、やはりラットの試験の結果が続きますが、こちらにも実は肝細胞がんに関する記載がありまして、最終行、40行目ですが、最高投与量群であります5,000 ppmの投与群の雄で、肝細胞がん60分の2例ありますが、このような2例だけに変化があつて、ほかの投与群ではみられなかった。57ページの1行目に進んでおりますが、この発生頻度は統計学的に有意な差はみられず、文献上の過去のデータ範囲内であったことから、偶発的な所見と考えられた。肝細胞腺腫または変異細胞巢の発生頻度には、TBHQの投与の影響はみられなかったということで、こちらこの肝細胞の変化は発がん性とは結論できないというところであります。

今、申し上げたとおりなのですが、3行目の肝細胞腺腫または変異細胞層、前がん病変としての変異細胞巢の発生頻度にも影響がないということは、よりこのTBHQの影響ではなく、偶発的な影響であることを強く示唆するものであると考えるわけですが、もし御異議がなければ本調査会でもそのような評価であるという形で進めてまいればと思います。

5行目、先ほどと同じなのですが、精巣間細胞腫瘍、「瘍」は取っていただくという形での修文をお願いいたします。

8行目からのパラグラフに、今度は甲状腺の濾胞傍細胞の増殖性病変について何行かにわたって記載があるわけですが、こちらの記載も最終的にはTBHQ投与との関連性はないという取りまとめになっていますが、こちらに関しても中山先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

続きまして24行目になりますが、腎臓の嚢腫は「腫」がつきますが、シストですので腫瘍性病変ではないですし、次の行の化膿性炎症も投与の影響として記載されていますが、試験としての発がん性への影響はないという最終的な判断になっています。

ここまでがマウス、ラットの発がん性試験、慢性毒性試験であったわけですが、引き続き57ページ35行目、イヌの試験に進んでまいります。赤血球に関する記載で58ページの13行目あるいは17行目の四角の中に吉田先生のコメントが記載されていますが、こちらの記載に関しては山中先生の修文どおりでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、ほかにこのページで特にコメントがなければ慢性毒性試験、発がん性試験については以上の取りまとめとさせていただきたいと思います。

そうしましたら、事務局から続きの説明をお願いいたします。

○水野評価専門官 評価書案の72ページをお願いいたします。

こちら72ページ8行目から、今回、追記させていただきました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記載をしております。76ページからTBHQの試験結果をまとめております。済みません、こちらは表29になっているのですが、表30になります。

72ページ9行目から事務局よりということで、本項目の取り扱いについて御検討お願いしますということで記載させていただいております。理由としましては表29、表30につきまして、BHAやTBHQにつきまして、投与量等が不明なものが多い試験が数多くあります。こちら今回机上配布資料として1つお配りしましたものにつきましては、この評価書案に現在記載しているものからBHAまたはTBHQの投与方法、投与量、投与時期が不明な試験を削除した表を、こちらの机上配布資料としてお配りさせていただきました。どのようにこの試験項目について取り扱うか御検討いただければと思います。

この項目に関しまして結論としましては、13行目からになりますが、促進または抑制作用を示す試験結果であったということになっております。

御検討のほど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。

72ページ8行目から始まる(4)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、この大きな項目の結論としては、13行目にありますBHA及びTBHQともに促進または抑制作用を示す試験結果であったということで、両方の結果があることを示しているわけですが、以下の表29、76ページは表30になりますでしょうか。2つの表があつてBHAとTBHQのそれぞれのいわゆる修飾作用ということですが、さまざまな発がん性物質が使った実験

が行われているので、この表に取りまとめたいただいた意義は大きくあると思うのですが、投与経路が不明のようなものについては削除されたというのが、この机上配布資料で今日お配りされているものですが、机上配布資料でも結構な量という印象があるのですが、こちら中山先生、事務局で取りまとめられた机上配布資料、中身が十分示されていない、不明という項目が幾つかあるものは削除されたのは机上配布資料ということなのですが、いかがでしょうか。

○中山専門委員 はい、それでよろしいのではないのでしょうか。

1点、76ページは表31になりますか。72ページも表29で、76ページも表29なのです。それは御検討ください。

76ページの表の一番上の欄ですが、TBHQでN-ジメチルニトロソアミンを投与したのですが、肝細胞壊死となっているのが腫瘍のところに肝細胞壊死というのはおかしいので、これは削除したほうがよいのではないのでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。まず表番号なのですが、29が重なっているところは明らかに違うと思いますので、事務局で御確認ください。

もう一つは今、肝細胞壊死ということで表29の一番最初の記載に関しての御指摘をいただいたのですが、もしも机上配布資料のように投与経路が不明など、あるいは投与方法が不明など、中身が明確でないものを削除するとすれば、御指摘いただいた試験も削除となるのですが、ということを受けまして、まずは評価書案の72ページから始まる表でいくか、あるいは机上配布資料でいくか、あるいは極端な案としては表なしでいくか。先ほど申し上げましたが、72ページ13行目にありますようにBHA及びTBHQともに促進または抑制作用を示す試験結果であったという文章だけでいくかという3つぐらいのパターンが考えられるように思うのですが、その点に関しまして忌憚のない意見をいただければと思いますが、お願いいたします。

○吉田委員 日本の化学発がんの歴史を見るような表なのでございますが、少なくとも今回は食品を介しての飼料添加物でございますから、それに暴露する可能性ということなので、投与方法が不明なものについてはイニシエーションの物質がどうであれ、BHAあるいは代謝物の投与経路がわからないものについては、評価には用いることは難しいのではないかとこのようにも思うのですが、そこについて先生方の御意見をこのように思っております。少なくともプロモーターとして投与したものの投与方法がわからない。投与経路がわからない。いかがでしょうか。

○今井座長 ありがとうございます。今の御指摘を受けて事務局に確認なのですが、机上配布資料でおまとめいただいたものは、BHAあるいはTBHQの投与方法あるいは投与量が不明なものを削除されておまとめいただいたという理解でよろしいですか。

○水野評価専門官 はい。あと投与時期が不明なものということです。

○今井座長 ありがとうございます。

今の吉田委員からの御指摘はごもっともなところだと思います。直接的にBHAが口の中

に入るもの、あるいはTBHQももちろんですが、入るものではないということもそうですし、もともとこの食品安全委員会での評価書自体が、基本的には経口投与で評価されたものについて記載しているという原則にのっとりまして、机上配布資料におまとめいただいているような、その点が明確なものについてのみ記載するという案2でまとめていくのが妥当かと思いますが、ほかの先生方いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら72ページ8行目(4)発がん性に関する促進作用または抑制作用に関しては、今回、机上配布資料としておまとめいただいた形での修正を加えていただくということでお願いいたします。

そのほか、ただいまの促進作用または抑制作用に関することに限らなくて、全体的なことでもよろしいかと思いますが、今日議論になった内容に関して、通して先生方から追加の御発言があればいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田委員 発がん性のところで大分幾つか試験があるのですが、ひよっとしますとほとんど慢性影響を見ているという試験よりも、発がん性のところだけにフォーカスしたものが多いため、御提案なのですが、少し事務局と病理あるいは今井先生を中心として、そこを記載していくか、ひよっとしたら文献なのでそれ以上はわからないのですが、やった試験は1つで、切り口を変えて発表していらっしゃることもあるかもしれませんので、そこは結論は変わらないと思うのですが、もう一回確認させていただくことを御提案したい。というのは、発がん性という非常にボリュームなものを同じオーサーで何回も繰り返していらっしゃるというのはなかなか考えにくいので、ただ、文献なのでそれ以上はわからないなと思って拝見したものですから、そこだけ修文が入る可能性があることを御提案させていただきたいのですが、よろしいですか。

○今井座長 ありがとうございます。

そうしましたら、このBHAに関しては、今回はまだ健康影響評価までいけていませんので、次回の審議までに今の点、慢性毒性試験と発がん性試験、もともとは1つの試験で行われているものがあるかないかということの確認も含めて、次の評価書案の取りまとめをお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

そのほかいかがでしょうか。お願いいたします。

○荒川専門委員 ほかの農薬の評価書などを見てみると、言葉の記載で、例えば今回この評価書では全ての動物でみられたとか、全動物でみられたとかいう記載があるのですが、ほかでは例えば全ての個体でみられたとか、全個体でみられたとかいうような記載なのですが、この動物を使うという場合と個体を使う場合は、何か約束事のようなものがあるのですか。

○水野評価専門官 それぞれの専門調査会における御判断というか、記載の仕方になっているのですが、以前、御審議いただいた際に、個体と動物と両方併記していた場合があって、どちらかに記載を統一してくださいという御意見をいただき、動物に統一をさせていただいたので、そのように記載させていただいております。

○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、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、前回の専門調査会でいただいた御意見等を反映した記載等について本日御確認いただきまして、また、本日は新たに遺伝毒性試験、慢性毒性及び発がん性試験、その他の毒性試験の発がん抑制作用に対する促進・抑制に関する試験については幾つかの修正点がございましたが、事務局におかれましては、これらの取りまとめを次回までによりしくお願いいたします。

また、国際機関等における評価及び食品健康影響評価につきましては、次回以降の調査会において審議することといたします。

そのほかとして事務局から何かありますでしょうか。

○大倉課長補佐 特にございませぬ。次回の調査会は4月20日木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。

○今井座長 ありがとうございます。

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す。

(了)