

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第148回議事録

1. 日時 令和元年9月30日（月）10:00～11:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 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
- (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、川本専門委員、
栗形専門委員、小林専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、宮島専門委員、
山田専門委員、山中専門委員

（食品安全委員会委員）

山本委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、小平事務局次長、箴島評価第二課長、青山課長補佐、
永田評価専門官、中村係長、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和元年9月30日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 ジブチルヒドロキシトルエン

6. 議事内容

○今井座長 定刻となりましたので、ただいまより第148回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、新井専門委員、佐々木専門委員、菅井専門委員、中山専門委員、吉田専門委員が御欠席で、12名の専門委員が御出席でございます。

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。

○青山課長補佐 それでは、議事、資料の確認をいたします。

本日の議事は、「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」と「その他」です。

資料については、本日の議事次第、委員名簿、座席表、それから、議事次第に記載した資料2種類です。また、机上配付資料を4種類配付しております。

評価書案の参考資料等については、タブレットにてお一人に1台ずつ机の上に置いております。

不足の資料等ありましたら、事務局にお申しつけください。

また、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 ありがとうございます。

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、議事の「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。

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2の評価書案を御準備ください。

まず、評価書の記載について、御説明させていただきます。評価書中、黄色のマーカー部分については、注釈や表などに書きおろすことで、評価書完成時には削除を想定している部分でございます。あと、朱書きの部分については、専門調査会の意見、判断に該当する部分と整理させていただいております。

なお、以降、ジブチルヒドロキシトルエンについてはBHTと略させていただきます。

今回、事前に専門委員の先生方に事務局案として評価書案をお送りさせていただきました。宮島専門委員、今田専門委員、中山専門委員、荒川専門委員から、語句修正、コメント等をいただきまして、これについては適宜反映しております。御修正ありがとうございました。

それでは、4ページを御覧ください。審議経緯について御説明させていただきます。

BHTですが、ポジティブリスト制度において2005年11月にいわゆる暫定基準が設定されている成分でございます。豚、鶏、魚類について基準が設定されています。

これについて、2013年8月に評価要請を受け、今回更に牛及び甲殻類について新たに暫定基準を設定するための評価要請を受けたところです。調査会での御審議は、今回が1回目となります。

これまでの評価書の調査会での御審議同様、1回目の審議となりますので、本日は全体的な評価書の概要説明と論点の確認をさせていただければと思います。

それでは、7ページを御覧ください。評価対象物質の概要でございます。

まず「1. 用途」ですが、抗酸化剤でございます。

「2. 有効成分の一般名」は、ジブチルヒドロキシトルエン、BHTでございます。
構造式は、6. のとおりになっております。

次に、「7. 使用目的及び使用状況」を御覧ください。BHTについては、飼料添加物としては、主に魚粉の酸化変敗を防ぐ目的で使用されているところですが、食品添加物や化粧品、工業製品を含め、多くの用途で使用されているものでございます。

飼料への用途としましては、特殊なものとしては品質保持だけでなく、船舶輸送時の火災防止として添加が義務付けられているものの一つです。

次に、8ページの3行目からですが、飼料添加物として添加が認められている濃度については、1 t当たり150 g以下とされております。

それでは、次に、安全性に係る知見の概要の説明に入ります。

その前に、一旦目次の1ページから3ページに戻っていただけますでしょうか。目次の1ページから、ざっと御覧いただきたいのですが、今回、記載している試験の項目がとても多く、まず、目次2ページ目の一番上の(9) 残留試験の最後まで一旦御説明させていただきます。御審議、御確認をお願いしたいと考えております。その上で、次に遺伝毒性、その後、残りの試験と3つに分けて御説明したいと思います。

それでは、戻っていただいて9ページ、体内動態試験から御説明させていただきます。

まず1つ目の試験ですが、マウスに¹⁴Cで標識したBHTを単回投与した試験です。右側の表に動態のパラメーターをまとめています。

代謝物に関してですが、9ページの35行目を御覧いただけますでしょうか。「マウスでは」というところで、*tert*-ブチル基つまり三級ブチル基ですが、その酸化物が主要代謝物とされております。*p*-メチル基の酸化による主要代謝物もあり、これらは安息香酸体又はグルクロン酸抱合体として尿又は糞中に排泄されるとされております。

次に、10ページ、11行目からの(2) マウスの反復経口投与でございまして、半減期が算出されております。

次に、11ページ、(3) がラットの単回投与の試験となっております。こちらは15行目を御覧いただけますでしょうか。「ラットでは」と書かれておりまして、三級ブチル基の酸化は乏しくて、*p*-メチル基の酸化による安息香酸体が主要な代謝物とされております。

次に、25行目から(4)、12ページの15行目から(5)で、それぞれラットの単回投与の試験がございまして、ページをめくっていただいて6行目です。排出が比較的遅延しているという所見がありまして、腸肝循環が原因であると考察されております。

同じく13ページ、10行目から体内動態試験のラットでございまして。

そして、14ページの(7)の13、14行目でキノンメチドの生成が示唆されております。

次に、14ページの17行目からウサギの試験ということで、15ページをめくっていただいて、9行目からヒトの知見があります。

23行目も、ラット及びヒトとなっているのですが、ヒトの知見ということになっております。

まず、ヒトの知見というところで貴重な試験なのですが、9行目からのヒトの単回投与では、表8に尿中の排泄率が書かれておりますが、投与後1日に半量が、11日までには、下に合計とありますが6割から7割が排泄されると書かれております。

次の(10) ラット及びヒトの試験で、これは16ページの16行目を御覧いただけますでしょうか。ヒトでは投与後2日までの投与量の約2.6%がBHT-COOHの抱合型、投与量の0.2%がBHT-COOHの非抱合型として尿中に排泄されたと書かれております。

17ページの(12) が体内動態試験のまとめという形で書かせていただいて、種々の総論をまとめまして、代謝経路図を18ページの図1のとおりまとめています。

4行目から残留試験でございます。まず、牛についての試験でございます、19ページに表があるのですが、これはほとんどがLOQ、定量限界未満ということで、まず乳汁中が表11ですが、全てLOQとなっております。

表12が投与量、30、150、300 mg/kg飼料ということで、実際は投与されても150 mg/kg飼料以下なので、脂肪で28日間投与を継続した後で0.04 µg/gといった値になり、ほかの部分は全てLOQ未満になるところです。

次に、19ページの14行目(2) から豚の試験で、表13が結果で、91日間投与して各組織、これは上段、下段と別れており、上段が150 mg/kg飼料投与群なのですが、投与終了1日後で筋肉では検出限界未満となりまして、脂肪ではその後、この程度の検出がみられるというところなんです。

16行目から鶏の残留試験で、ページをめくっていただいて、表14にまとめています。こちらの見方も上段が150 mg/kg飼料投与群なのですが、こちら脂肪でやや検出されたというところがございます。

次に、7行目の(4) 残留試験(鶏) がもう一個ありまして、表15にこのようにございます。

次に、10行目から鶏卵の試験です。ページをめくっていただいて、表17に採卵鶏混餌投与による鶏卵中のBHT濃度となっております、同様に(6) も残留試験(鶏卵) となっております。

卵黄についてみている表18を御確認していただければと思うのですが、上段が150 mg/kg飼料投与群で、下が多い600 mg/kg飼料投与群となっておりますが、卵白ではずっとLOD未満という結果になっておりますが、卵黄については、最終投与して7日経った後でも0.16 µg/gといった値でみられているところがございます。

続いて、25行目から魚になりまして、にじます、こい、うなぎ、あゆ、まだいについてのデータでございます、24ページの表19に結果を整理しております。

ここで、あゆについてみただければと思うのですが、最終投与7日後でも、150 mg/kg飼料投与群で、僅かですが比較的ほかの魚種よりは検出されるのかなと。これについては、あゆのみ魚体全体を用いているので、直接的な比較は難しいのかなと考えられます。

ページをめくっていただいて、25ページからくるまえびで、これは全てLOD未満となっております。

以上が残留試験まででございます。まずこちらまで御確認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。

ただいま事務局から残留試験まで説明がありました。今回は第1回目ということですので、全体像の把握と次回に向けて御検討いただくに当たって不明瞭な部分を明確にする観点で、説明いただいた内容を確認していきたいと思います。

また、論点といたしますか、次回までに事務局に調査していただきたいようなことも含めまして、抜けている部分などが無いか御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

それでは、いつもどおり順にページを繰って確認してまいりたいと思いますが7ページ、8ページにお戻りください。こちらでは、用途、有効成分、構造式、使用目的等ということでしたが、よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○高橋専門委員 化学名のCASです。これは最後がmethoxyphenolになっていますが、これはmethylphenolではないでしょうか。

○永田評価専門官 確認させていただきますが、恐らくこれは誤記だと思います。

○今井座長 そうですね。上のIUPACの化学名と違っているので、よろしく願いいたします。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、9ページ、10ページにお進みください。9ページからは、体内動態試験ということで、まず、マウスに関する代謝経路などの記載がございますが、このページはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、11ページ、12ページをお願いいたします。11ページ、5行目からはラットということですが、こちらもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、13ページ、14ページをお願いいたします。よろしいですか。

それでは、15、16ページにお進みください。こちらは9行目と23行目、貴重なデータということで、ヒトのデータも含まれているところですが、こちらも特によろしいでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 (9)のヒトの場合、2名の被験者ですが、こういう体内の動態は結構年齢によって差が出てくることが多いと思います。(10)は年齢が書いてあるのですが、(9)は年齢が出ていないので、この2名の方の年齢など、もしわかれば記載したほうが良いかなと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。

(10)は年齢の記載があって、(9)はないという理解でよろしいでしょうか。こちらは文献からだと思いますが。

○永田評価専門官 調べて確認できましたら記載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。

それ以外、このページはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、17ページ、18ページにお進みいただいて、特に18ページ、4行目からは残留試験です。今回から牛の残留試験のデータが入ってきておりますが、あるいは18ページの図1にはBHTの生体内推定代謝経路ということで図が挿入されておりますが、ここも特によろしいでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 恐らくこの図1の代謝経路は肝臓のマイクロゾームかP450か何かが関与した経路でこのような形の修飾がされるのではないかと思うのですが、それまでの様々なデータをみますと、血中、糞中及び尿中の分布はよくわかるのですが、代謝が主にどこで行われているのか、はっきり書かれていないので、恐らく肝臓だと思うのですが、腎臓でも一部代謝したり、肺などでも化学物質の代謝をする場合があるので、もしわかれば、この代謝経路がどこにおいて行われるのかが書かれていると、より理解が深まるかなと思うのです。

○今井座長 ありがとうございます。

今のいただきましたコメントについては、全体の書きぶりとしては、通常のこれまでのほかの剤の書きぶりと同様である、そんなに大きく離れていないというふうに理解しているのと、もう一つは代謝臓器に関して、通常評価書案の資料の中に、それをある程度特定するような資料を含めることができるかどうかという点なのですが、事務局、そのあたりはいかがでしょうか。

○永田評価専門官 各試験で、座長がおっしゃるとおり、こうかなというような記載はあるものもあるので、類推できるということでしたら、最後の食品健康影響評価で記載をしていることが多いと思います。したがって、もう一回、各文献など精査した上で、書けるところがあれば何か追記するなり、最後の食品健康影響評価に書けるように、もとにも追記できるのであれば、次回までに確認したいと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、次回までに事務局、可能な範囲で対応ということで、荒川先生、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか、このページはよろしいでしょうか。

次に、19ページ、20ページにお進みください。引き続き、牛の一覧表が出ているのと、豚、鶏に関しても残留試験のデータが示されています。こちらについてはよろしいでしょ

うか。

それでは、21、22ページにお進みください。引き続き、鶏の残留試験並びに22ページの10行目からは鶏卵の1つ目の残留試験です。よろしいですか。

ありがとうございます。

次に、23、24ページです。こちら、5行目からは鶏卵の2つ目の試験、並びに、25行目からは魚類を使った残留試験のデータです。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○山中専門委員 先ほど、あゆで、これだけが全魚体ということだったのですが、これに関しては可食部と考えると、ほかのものと比べられるということで、この形で大丈夫なのだろうと思いました。

○今井座長 ありがとうございます。

例えば、ニジマスで内臓が比較的高い値になっていますが、筋肉では低くなっています。いただきましたコメントは、あゆに関しては内臓も含めて、可食部、全て食べるのでということでのコメントであったと理解しています。

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、めくっていただきまして、25ページまでです。くるまえびに関しては、全てLOD未満であったというところでは、

残留試験まで、以上ですが、もし追加の御発言があるようでしたら、後ほどお願いするというところで、それでは、事務局から引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、26ページを御覧ください。遺伝毒性試験でございます。

20行目からの表22に各種試験の結果を整理しています。表をみていただければと思います。復帰突然変異試験がありまして、こちらはいずれも陰性になっております。

この表の下2つ、細胞突然変異試験のうち、マウスリンフォーマ試験とチャイニーズハムスターV79細胞について、S9存在下で陽性という結果になっております。

ページをめくっていただいて、27ページで、以下、陰性になっております。

*in vivo*は、優性致死試験の2つが陽性になっておりまして、最後のコメントアッセイも陽性になっておりますが、ほか小核試験など染色体異常試験はいずれも陰性となっております。

ページを戻っていただいて、26ページの本文の5行目から今の結果についての概要、これは様々な試験を含んでおりますので、文章にも概要を書いております。ここが概要になっておりまして、次に、11行目から考察となっております。ここで、BHTというところで今説明しましたS9 mix添加条件下でみられたというようなところについて、真ん中、黄色になっておりますが、文献を引用して、12行目ですが、活性酸素種によりDNA損傷が生じることが報告されていることから、これらの陽性になった結果は、BHTの代謝物が関与する間接的な影響であると考えたとしております。

16行目から調査会の判断というところで、BHTには飼料添加物として適切に使用された場合において、食品を介してヒトに対して特段問題となる遺伝毒性はないと判断したというまとめ方にしております。

以上が遺伝毒性についてでございます。

ほかに何か論点等があるか、御確認いただければと思います。よろしく申し上げます。

○今井座長 ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関して、今、おまとめいただきましたが、最初に説明があった、26ページの20行目からの表22ですが、こちらの表の記載に関して、特に事前にはコメントいただいていませんが、山田先生、こちらは特に修正、追記等はよろしいでしょうか。

○山田専門委員 そうですね。今はこれでと思います。もう少し詳しくみたほうが良いかもしれませんが、現時点ではこれで結構です。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、後段で御説明のあった26ページの3行目からですが、こちらに関して、高橋先生、若干一部の試験で陽性結果もみられているところなのですが、特に現時点、引用されている文献などもそれほど新しいものではないのですが、何か事務局において追加で調査等、確認しておくことなども含めまして、コメントいただければありがたいと思いますが、いかがでしょうか。

○高橋専門委員 大変難しい問題だと思うのですが、これは本当にこのものが活性酸素種であるということがどれぐらい明確に言えるかが一番問題になると思うのです。実際にアダクトができていたというような報告はないのかなど、その辺はいかがなのでしょう。私も全部調べ切れていないのですが。

○今井座長 事務局では、最近のBHTの遺伝毒性に関する知見などは調査いただきましたか。

○永田評価専門官 様々な文献を調査したところ、機序的な話はこの1998年の文献26番ですね。こちらが一番新しいのかなというところがございます。これ以上は、私が調べた限り、機序が明確になっているものはないというところがございます。2012年にEFSAでの評価でも本文献が引用されており、これを踏まえて遺伝毒性については陰性という話になっていますので、彼らの文献の調査と我々の調査を含めて、こういう機序と考えられるというところがございます。

○今井座長 ありがとうございます。

事務局でも追加の調査などをした上で、評価書案の現時点版をおまとめいただいているということですが、もしも次回までに先生方でも調査いただきまして、追加できるものがあればですが、コメントいただければと思っております。よろしく願いいたします。

それでは、ほかの先生方も含めまして、遺伝毒性に関してはよろしいでしょうか。

お願いいたします。

○山田専門委員 評価ではないのですが、ちょっと記載で気になっていたのをもう一回よ

く見直したら、細胞突然変異試験という言葉が使われているのですが、これまでこの言葉を使っていたことはなくて、細胞を用いた試験なのですが、これだと細胞に突然変異が起こるというように考えるのではないかと思います。突然変異は遺伝子に起こるものなので、細胞突然変異試験という文言は変えていただきたいなと思います。

○今井座長 ありがとうございます。

今のは26ページの14行目の記載だと思われそうですが、事務局で少し違った文章にしていたで、それを先生方にまた次回、事前にみていただいて、御修正の上、御議論いただければと思います。よろしく願いいたします。

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、事務局から引き続き御説明をお願いいたします。

○永田評価専門官 それでは、続きまして、急性毒性以降について御説明します。

28ページの2行目からです。

急性毒性の結果なのですが、2,000 mg/kg体重など、これぐらいというところで、特にポイントはないのかなというところの値でございます。

続いて、8行目から「5. 亜急性毒性試験」でございます。まず1つ目、マウスの30日間の試験でございまして、ページをめくっていただいて表24に毒性所見をまとめております。濃度が13,500 mg/kg飼料、1.35%というところで、仮に畜産物に残留があった場合よりも高い値なのですが、こういう試験設計でされてございまして、血液凝固に関する所見が得られています。

事務局の下のコメント、四角囲み4行目からありますが、血液凝固については、長期の試験ではみられていないところございまして、かつ、今回のように高い値でのみ観察されているところでございます。今回も13,000、NOAELをとれていないのですが、血液凝固の機序というところを考えますと、その機序の説明など、何かしらの解釈などがあればエンドポイントというものを求められないかなというところございまして、脚注13、ページをまたがってしまっているのですが、28ページの下からあるとおりの、後段、血液凝固について項目を別途作成しまして、NOAELを出しております。そこについては後ほど御説明させていただきます。

次に、7行目から(2)、20行目から(3)として、両方とも用量設定試験という形でマウスの混餌投与試験が行われております。ということで、30ページは参考資料とさせていただきます。

次に、30ページの(4)も参考資料としてありますが、これの理由が下の脚注17にありますとおりの、ラードサプリメントを添加しているところございまして、参考資料の形にしております。

21行目からの(5)も同様に、ラードサプリメントというところで参考資料としております。

(6) も用量設定試験なので参考資料ということで、ページをめくっていただいて、31ページ(7)は10週間の試験ですが、こちら脂肪を20%添加しているのので、参考資料としております。ただ、この(7)ですが、よく中身をみますと、コレステロール値の変化がほかはみられるのですが、こちらではみられていないというところで、これはBHTの投与量が(4)と(5)より下というところが関連しているのかなと思われました。

(8)は用量が1つなので、こちら参考資料と整理させていただいております。

次に、22行目からサルの経口試験がございました。こちらは用量の設定が50と500 mg/kg体重/日だったり、500 mg/kg体重/日のみだったりで実施されているところがございます。用量設定数は多くなく、限定されているというところがございます。

次のページの2行目です。この試験のままなのですが、結果、肝細胞脂質に軽度又は中等度の脂肪滴がみられたという、これは全ての群で見られるところがございます。

かつ、所見としましては、3行目から、BHT投与群では巨大肝細胞や核小体の肥大がみられたというところで、電子顕微鏡観察を行いましたら、高用量の500 mg/kg体重/日のみ、核小体の断片化が15%で見られているというところがございます。

こちらについて、調査会の判断の案を14行目からまとめておまして、BHTは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て、高用量においては核小体の断片化などの所見がみられたが、NOAELの設定はできなかったという案でございます。

このNOAELの設定なのですが、試験の用量の設定で、NOAELやLOAELの設定は難しいのかなというところで、少なくともNOAELの設定はできないということで、そのようにまとめたところがございます。

次に、18行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。こちらは事前の資料送付時にも先生方に御説明させていただいたところですが、大きく分けて16個の試験があります。この中でポイントとなるのは、ラットによるより長期のばく露を期待した子宮内ばく露試験が2つ実施されているところがございます。

これらの試験ですが、生殖発生毒性試験と重複した試験で後ほど、机上配付資料も用いて詳細に御説明させていただければと思います。

では、16個の試験の概要を順番に御説明させていただきます。

なお、各試験のタイトルなのですが、発がん性試験と慢性毒性試験というところで、発がん性試験をみていたり、慢性毒性だったり、期間が短いのに発がん性試験と、原文等を生かして書いているところなのですが、事務局で次回までに再検討してみたいと考えております。

では、各試験を説明させていただきます。32ページの19行目からですが、まず、10か月のマウスの試験でございます。ページをめくっていただいて33ページの表25に腫瘍の発生頻度についてまとめてございます。

群分けは、市販飼料、市販飼料にBHTを500、5,000 mg/kg飼料添加したものでされており、結果は用量相関性がないとなっているところがございます。

試験実施者の考察としては、32ページに戻っていただいて、30行目から、肝腫瘍の発現が促進となっているところがございます。

一方、JECFAは背景データと比較して差がないというところを踏まえて、肝腫瘍発生率については、同週齢の対照動物と顕著な差はなかったとまとめているところです。

ページをめくっていただいて、33ページの3行目から調査会の見解でございますが、JECFAと同じく、発がん性についての判断は困難であると考えたとしているところがございます。

次に、11行目から(2)として11か月のマウスの試験でございます。こちらについては、腫瘍発生頻度の上昇が明確でないことから、19行目から、マウスに対して発がん性は認められないと判断したとしております。

その次、22行目です。本試験を含めて3試験の項目名の前に要検討としているところですが、これは試験の内容に疑問があることから、そもそも評価書に採用するのかという観点で、中身の重要性ではなく、採用するのか、採用しないのかを要検討と付かせていただいているものです。

まず、22行目の(3)でございますが、下に28行目から<事務局より>と書いてあるのですが、JECFAのモノグラフ評価書から、BHTを単体で投与していますという項目にあるのですが、原著論文を見ますと、イニシエーションを行うというところで、DMH及びMNU投与が行われている試験でございます。

内容を見ましても、DMHを投与しても結腸腫瘍の発生がないといった結果であったり、ほか、投与回数と濃度に一貫性がみられないといった結果であったりしているところです。また、そもそもこの試験を載せるのはこちらではないのかなということもございます。

次に(4)と(5)です。こちらの(4)と(5)は同じ著者が行った連続する試験なのですが、18行目から<事務局より>というところに説明を書いています。が、(4)の試験では、(5)の試験にまで至る途中報告として、胆管過形成が報告されているのですが、(5)のより長期の16か月間投与の結果では、(4)の試験でみられ胆管過形成がみられていませんでした。

この理由について、(5)の中で考察はされているのですが、事務局で確認した限り、少し判然としないというところがございます。

さらに、(5)の試験の後に再試験が行われたとJECFAに書いてありまして、再試験では影響がなく、この結果は未公表だと書かれていたところがございます。

次回に向けてこの2つの試験の評価書への掲載について、そのままにするのか、参考資料にするのかといったことについて御検討いただければというところがございます。

次に(6)100週間の慢性毒性・発がん性試験、マウスの試験でございます。こちらは肺腫瘍について、めくっていただいて下の24行目から表26にまとめております。

上の行の0がコントロールになっているところなのですが、こちらコントロールでの値が高いというところで、解釈が難しいのかなと思われま。

本文13行目から、OECDのSIDSで知見をまとめているのですが、14行目にこの考察を記載していますが、同様に背景値が高いとされていまして、発がん性を明らかにすることは困難であるとコメントされています。

一方、EFSAでは、この値、この試験結果に基づいてベンチマークドーズの試算を実施しているところがございます。ただ、EFSAの評価書でも検体数が多い同様の試験では影響がないこともありますということを注釈しておりまして、さらに、EFSAの評価書の最終的なまとめ部分では、このベンチマークドーズの結果自体、参照されていないというところがございます。

これらの結果や各評価を踏まえまして、21行目から調査会の判断の案としては、発がん性については判断できなかったというまとめ方にしております。

次に、28行目からマウスの96週の試験でございます。こちら所見を表27に整理しているところがございます。ここはGOTと書いていますが、今は全部、ASTに変更しておりますので、表27のGOTをASTに変えていただければと思います。申しわけございません。

調査会の見解として、21行目からなのですが、この表に基づいて、雄ではASTの増加を所見として800 mg/kg飼料、雌では体重増加抑制を所見として200 mg/kg飼料とNOAELを設定しているところがございます。

次に、28行目から（8）108週間のマウスの試験でございます。こちらページをめくっていただいて37ページから38ページにかけてあるのですが、38ページの表28に結果をまとめております。

次ページの試験の結果というところで、数値を書いてあるところなのですが、こちらについての見解としまして、10行目から試験実施者の見解で、中身をみますと、肝臓において非腫瘍性傷害性の所見が増加しているというところで、これはBHTの投与に関連したものの可能性があると考えしておりまして、一方で、雌の肺における肺泡、細気管支腺腫又はがんの発生頻度は有意に増加したが、6,000 mg/kg飼料では有意差がなく、用量依存性はみられなかったということから、BHT投与と腫瘍の関連性は明らかでないというところから、発がん性はないと、試験実施者はしているところがございます。

17行目から食品安全委員会の肥料・飼料専門調査会での見解ですが、この頻度についても同様に、対照群ではないところはみられている。肺泡も背景値を超えているのですが、一方で、やはり用量依存性がないというところと、高用量投与群の6,000 mg/kg飼料投与群では有意差がないというところから、肺発がん性について判断できないとしております。

また、3,000 mg/kg飼料投与群の雄では肝臓の傷害性の所見が認められたことから、LOAELについては3,000 mg/kg飼料と記載させていただいております。表のところ、3,000 mg/kg飼料が一番下というところがございます。

次に、（9）が104週の発がん試験でございます。ページをめくっていただいて、39ページの表29に発がん性に関して結果があります。20,000 mg/kg飼料、つまり、摂取する飼料

全体の2%含まれている場合では、肝細胞腫瘍が有意に増加しているという結果でございます。

これによって、38ページの最後の行から39ページの3行目までで、2%の投与では有意差がみられることから、雄のマウスの肝臓に対して発がん性が認められると判断したとの案にしております。

次に、12行目から24か月慢性毒性試験、こちらは発がん性試験も兼ねていると思います。こちらの試験では、毒性学的な意義があるような所見がなかったとされているところでございまして、表はございません。

32行目からまとめておりまして、NOAELとして3,200 mg/kg飼料にしているところでございます。

続いて、8行目から(11)が105週間のラットの試験でございます。こちらは肺胞の組織球が増加しているということで、結果が、ページをめくっていただいて41ページの表30にございます。こちらは投与量が3,000、6,000 mg/kg飼料となっており、肺胞組織球の増加が高用量でみられ、この結果からNOAELを3,000 mg/kg飼料としているところでございます。

41ページの7行目に<事務局より>とありまして、こちらは原著を確認しますと、著者はこの肺胞組織球の増加とBHTとの関連を疑っているというところですが、腫瘍については、こちらの表をみていただいたら有意差ありと、有意差の話が書かれてありますが、非腫瘍性の所見については、文献中、統計解析を実施していません。

ただ、データを見ますと明らかでございまして、40ページのまとめ方にも、明らかである旨、まとめているところでございます。

次に、41ページの9行目からラットの104週間の試験でございます。こちらは右側に所見を表30、表31でまとめております。ここでは0.25%つまり2,500 mg/kg飼料の投与で肝臓重量の増加というところなのですが、このあたりの投与量での肝臓重量の増加が適応性の変化なのかどうかというところですが、雌の所見でコレステロールの増加ということもあるということで、今の案ではこちらは所見と整理させていただいて、42ページの3行目から、専門調査会の見解案として、LOAELは最低投与量の2,500 mg/kg飼料ですとしているところでございます。

次に、42ページの14行目から、先ほど申しました本評価書で重要と考えられる子宮内ばく露相を伴う慢性毒性・発がん性試験でございます。

これらの試験は、EFSA、JECFA等でも重要視されているところです。

なお、先ほど申しましたが、生殖発生毒性試験、重複しているところでございまして、後ほどそれについても御説明いたします。

結果ですが、44ページの表32と表33にまとめているところでございます。

表32を簡単に御説明しますと、濃度を250、100、25 mg/kg体重/日と振っているのです

が、体重増加抑制が雄の100 mg/kg体重/日でみられるということ記載しており、雌については250 mg/kg体重/日でみられるというところがございます。

表33に肝臓における増殖性及び非増殖性病変の発生頻度でまとめているところで、投与すれば腺腫の発生数が上がっていくという結果になっているところがございます。

これらの結果の解釈についてがポイントかと考えられまして、机上配付資料として今回まとめております。机上配付資料1を御覧ください。こちらが原著論文を整理したポイントをまとめております。机上配付資料2が、原著論文になっております。

まず、机上配付資料2の2ページをみていただけますでしょうか。論文の中身を見ながら御確認させていただければと思います。

上、Table 1がございます。こちらはP世代のラットにBHTを与えまして、それで生まれてきた児動物の体重等となっているところです。上の用量が0、25、100、500 mg/kg体重/日と与えたとなっているのですが、こちらは先ほどの説明の値とやや違いますが、この理由は親にはこの用量で与えて、離乳後は親に500 mg/kg体重/日与えたものを児動物には250 mg/kg体重/日に変更して投与を続けたというところがございます。

こちらの表で、‡マークがあるのは有意差があるとなっているものがございます。表の一番下、weaningで、ここが離乳時の体重でございます。ここで最小投与量の25でも†マークがついているところがございます。こちらは、JECFA、EFSAも所見として採用しておらず、その理由についても書かれてはいなかったというところがございます。

右側のページのTable 2ですが、こちらはF₁世代の結果でございます。左から右に5週、7週、9週、15週ということで経時的になっておりまして、上段が雄、下段が雌でそれぞれ、0、25、100、250 mg/kg体重/日という投与量になっているところです。

例えば雄をみていただければと思うのですが、25 mg/kg体重/日で有意差が34週あたりで出てくるのですが、例えば34週から90週にかけて、25 mg/kg体重/日の投与で453から550に上がって、コントロールをみますと471から575と同じような上がり方をします。したがって、ここの上がり方、最初の値が低いということも影響しているだけかなとも考えられ、増加のトレンドとしては余り変わらないというところで、ここで有意差が出ていくことについて意味があるのかということもポイントかと思われまます。

このようなところが本論文ではあるのですが、これらについてまとめているのが机上配付資料1でございます。上は試験の概要で今の問題点というところがあるのですが、「3ポイント」で①、②については、今、申したようなことがありまして、③でそこも体重増加についてのTable 2の話でございます。ここには書いてはいないのですが、今、申しましたとおり25での有意な抑制は意味があるのかなということもございます。

また、出生児の体重ではなくて離乳時の体重については、25 mg/kg体重/日で低下はしている、有意だということなのですが、※印があるとおりの、検定方法として多群なのですが、Studentのt検定で実施しているところがございます。資料を裏返していただいて「④体重に関する有意性について」ですが、多群でStudentのtを適用しますと、有意性を検証

した対ごとに有意性が検証されるので、群が多くなり繰り返し検定しますと有意性が出やすくなってしまふところがございます。最近ですと、多群でコントロール群との比較というところでしたら、Dunnnettなどそういう方法でこのあたりの統計学的問題を回避するのですが、今回の方法ですと、有意性が出やすく、安全側というのはそうなのですが、値もしっかりみて意味があるのかといった確認は必要かなと思われまふ。ここがNOAELとしてとれるかどうかというところがポイントになるのかなと思われまふ。

次に、先ほど本文中で御説明しました発がん性なのですが、用量依存性に肝臓がんの増加がみられるとしているところなのですが、この机上配付資料の⑥です。試験の結果を見まふと、BHTを投与するとラットの寿命が有意で数値的にもはっきりと延長しまふして、長生きしたものは最後、144週までみているのですが、そこで安楽死して、がんの所見を観察してしまふますが、寿命が延びるとやはりがんは増加するのではないかなと思われまふところがございます。

なお、このBHTの実験動物での寿命の延長効果については、ほかにも報告があり、今回の評価書内では引用してないのですが、例えば1968年にその機序が抗ラジカル作用で、体内の脂肪が抗酸化されることによるものではないかなとしている報告もあまふます。

評価書に戻っていただいて、43ページ、6行目からですが、JECFAの考察をまづ書いておまふます。肝臓の発がん性についての評価は困難であるとしまふして、15行目から、次はEFSAの考察を示しておまふます。EFSAはベンチマークドーズを算出し、肝腫瘍の発現についても閾値があると整理しているところがございます。

調査会の判断案としては、20行目から記載しておまふして、この試験では寿命の延長もあるというところで、発がん性については評価が困難という案にさせていただいておまふます。

NOAELについては25 mg/kg体重/日としてしまふますが、一方で、仮に発がん性があつたとしても、その閾値についてはというところで、EFSAでは肝臓がんを指標にベンチマークドーズを算出しており、これについてはしっかりとした根拠にはならないかもしれまふせんが、参考にはなるのかなというところで、考慮するというふうにまとめてる次第でございます。

次に、44ページの13行目から(14)のこちらま子宮内ばく露の試験でございます。今し方御説明させていただきまふしたOlsenらの試験を踏まえて、1994年、1997年に実施されたもので、1つの試験で、報告書と論文で年が違ふというところがございます。

こちらま生殖発生毒性試験としても実施されているところがございます。

結果は46ページの表34でまとめておまふます。こちらは投与量が25、100、250 mg/kg体重/日というところがございますして、250ではG6P欠損変異肝細胞巢の増加だつたり、結節増加というような所見がみられているところがございます。100 mg/kg体重/日ではこのような腫瘍を疑ふような所見はなく、種々の毒性所見があるというところで、25 mg/kg体重/日以下では所見なしとし、25 mg/kg体重/日をNOAELとしている次第でございます。

4行目から調査会の見解をまとめておりますが、こちらについて肝酵素誘導云々というところに基づきまして、NOAELを25 mg/kg体重/日と判断したとしております。

次に、12行目から76週間慢性毒性・発がん性試験のラットです。こちらについては特にポイントはないのかなというところで、47ページ、表35に、体重減少からこういう所見があったよというようなところをまとめ、46ページの28行目からNOAELが1,000 mg/kg飼料と判断した、発がん性はみられないとまとめている次第でございます。

47ページの4行目から、こちらが110週のラットの試験でございまして、こちらもこういう所見でございまして、発がん性はみられないという形でまとめております。

21行目から生殖発生毒性試験です。

まず、3世代の試験が書かれておりまして、表37として所見をまとめております。

48ページの15行目から調査会の見解をまとめているのですが、NOAELについて、こちらは0.135%にしてしまっているのですが、同じ意味ですが、mgに統一しているので、NOAELを1,350 mg/kg飼料と判断したとしております。

次は、21行目からマウスの発生毒性試験、こちらはラードを添加しているため参考資料にしております。

(3)は49ページの表38、表39にまとめております。いずれも高い用量で毒性所見が認められており、同じページの22行目から見解案をまとめているところでございます。240 mg/kg体重/日と判断したとしております。

次に、50ページの(4)でございます。こちらの試験が先ほどの子宮内ばく露試験の1つ目、Olsenらの試験と同じでございます。

下に所見があるのですが、同様の所見を18行目から書いているのですが、増体重の減少については軽度であり、有意差が生じることについては分析手法について留意し毒性所見とはせず、というところでNOAELを25 mg/kg体重/日として案とさせていただいているところでございます。

28行目から繁殖毒性試験、ラットになっておりまして、2つ目の子宮内ばく露試験の用量設定試験に相当しております。

ただ、これは用量設定試験なのですが、52ページの表41、重要な所見もあるのかなというところで、案では参考資料とはしておりません。ただ、用量の高い濃度から行っているところでございます。NOAELは出ておりませんので、LOAELが500 mg/kg体重/日ということで、専門調査会の案をまとめているところでございます。51ページの下赤いところでございます。

次に、52ページの(6)でございます。これはページをめくっていただいて53ページ、表42に母動物、胎児・哺育児の所見があつて、17行目から<事務局より>に事務局のコメントを書かせていただいております。

胎児への影響として、肝臓の相対重量についてというところなのですが、母動物の栄養

などにも由来するのかなというところで、これ自体が生殖発生毒性なのかというところで疑問があるので、そもそもこの表自体が必要か不要かという議論もあるかと思われますので、次回に向けてコメント等があればいただければと思います。

19行目からウサギの発生毒性試験でございまして、こちらは脚注にありますとおり、子宮内の状況が不明というところから、参考資料としました。

続いて、54ページの(8)がサルの試験でございまして、こちらはBHTとBHAを混合したものを投与しているもので、参考資料としているものでございます。

以上が生殖発生毒性試験でございます。

次に、25行目からその他の毒性試験で、先ほど最初に申しました血液凝固系への影響に関する試験をここから(1)としてまとめております。

6つの試験をまとめているのですが、⑤の試験でキノンメチド体の影響が大きいのではないかということが記載されております。

最後、まとめとして、56ページの24行目からです。これらの試験を踏まえまして、NOAELとして、血液凝固に関するNOAELを125 mg/kg体重/日と判断したと書いております。

次に、27行目から肝臓への影響というところで、めくっていただいて、表43、表44にまとめております。

その下、甲状腺への影響について記載しており、本試験のNOAELを25 mg/kg体重/日としております。

59ページですが、こちらJECFAの評価書に記載されていた発がん性の促進や抑制という部分をそのまま引用しております。本物質は、食品添加物や飼料添加物、化粧品等の分野以外で、工業や建築資材等の用途でも広く使われており、他の化学物質とともに広く使用される場面が想定されることから、このような試験の必要性が高いのかと思われます。この項目では、使用される発がん性物質について、促進する場合と抑制する場合、又は影響しない場合があるということについて、食品というばく露条件を考慮せず、性質としてどちらもあるということに記載しています。

ページをずっとめくっていただいて、63ページ、3行目から「9. ヒトにおける知見」というところで、まず4行目から、経口摂取による急性毒性でして、こちらは事故的な摂取。事故というか、摂取した人は意図的に摂取しているのですが、そういったようなところでの影響を記載しております。

例えば、様々な所見、6行目で混乱や軽度の意識消失、10行目にロンベルグ徴候陽性といったようなことを記載しています。

64ページ(2)胃がんに関する疫学調査で、BHAでもあったとは思いますが、オランダでBHT、胃がんに関連しているのではないかとということでコホート研究が実施され、結論としては、関連性は見出されなかったとしているところでございます。

65ページ、最後に「国際機関等における評価」でございまして。

2行目からです。まず、EUにおける評価、1987年に行われまして、次にJECFAで行われ

ています。JECFAは、先ほど申しましたが、所見を踏まえてNOAELは25 mg/kg体重/日、ADIは0～0.3 mg/kg体重/日と設定しています。

IARCの評価がありまして、37行目からEFSAの評価が2012年にされまして、こちらも同様にNOAEL 25 mg/kg体重/日に不確実係数100を適用しまして、ADIが0.25 mg/kg体重/日と設定されているところがございます。

11行目から、日本の環境省における環境リスク初期評価の結果もまとめております。本評価は、2008年に行われています。BHTは工業製品を含め様々なものに使われているところで、環境省において評価されまして、21行目から経口のばく露評価も実施されておりまして、このときはマーケットバスケット方式で摂取量を算定したところがございます。

ここから予測最大ばく露量を求めまして、種々の試験でNOAELが25 mg/kg体重/日というところから、Margin of Exposureを求めましたところ、追加係数10を除いた上でマージンが1,500あるというところで、毒性があるとされる量から十分に間があるというところで、追加の情報収集等の作業を要しないと評価されているところがございます。

以上が試験の概要でございます。

続いて、「食品健康影響評価」へと続くのですが、今までの説明部分を踏まえて、既に案は記載しているところなのですが、こちらについては試験各項目のまとめ方を反映するため、次回の調査会で御審議いただければと思います。

長くなりましたが、以上です。

○今井座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から「食品健康影響評価」の前まで御説明をいただいたところですが、大変数多くの試験がある中で、事務局から幾つかの論点についてボックスの中でお示しいただきましたが、それらを確認しつつ、それぞれの試験を確認する中で、また、論点として加えるべき部分があるかどうかということも交えまして、先生方からコメント等をいただけたらと思います。

それでは、28ページにお戻りください。2行目から急性毒性試験の全体としてのまとめの表が示されていて、また、8行目からは亜急性毒性試験としてマウスの試験が示されています。1つは、BHTの毒性試験に関しましては、急性毒性試験を除きまして多くの場合、混餌で投与されていて、その投与量の単位がmg/kg 飼料という形でまとめられている点を改めて御確認ください。

それと、28ページ、9行目からの30日間亜急性毒性試験（マウス）、脚注に記載されていますが、血液凝固系への毒性に関しては、IIの8（1）にまとめられているということで御説明いただきました。また後ほど確認してまいりたいと思います。

このページ、特にコメント等がございませんでしたら次にお進みいただきまして、29、30ページ目です。＜事務局より＞ということで、ボックスの中には、今申し上げました血液凝固系への影響に関してということで記載されているところです。

また、7行目、7週間亜急性毒性ということで参考資料としての結果、また、20行目から

は10週間のマウス混餌試験ですが、こちらも参考資料としてまとめられているところです。

30ページ、7行目、21行目、30行目、事務局で試験の具体的な名称も言われましたが、両括弧の数字で御説明されましたので、私も(4)(5)(6)という形でお話しさせていただきますが、こちらもいずれも参考資料になっています。よろしいでしょうか。

それでは、31、32ページにお進みください。31ページ(7)(8)については同じく参考資料とされています。また、22行目から(9)ですが、4週間亜急性毒性試験ということで、唯一、サルの経口試験ということで、ドーズは限られているのですが、こちらは参考資料としてではなく、記載されているところです。

32ページの16行目に、本試験に食安委の見解は必要かということですが、14行目から16行目に赤字で示されているような内容なのですが、こちらは特に意見ではなくて、事務局への質問などがありましたら、お聞かせいただければと思います。いかがでしょうか。

私から確認してもよろしいでしょうか。15行目に「肝臓に適応性変化を誘導し」と記載されているのですが、本文をよくよく見ますと、肝細胞自体は大きくなっているということなのですが、6行目、7行目、チトクロームP450については影響はみられずということと、引き続いて、7行目から9行目、肝臓の酵素活性に関しても、1つ、ニトロアニソール脱メチル化酵素活性については増加で、グルコース-6-ホスファターゼ活性は減少ということなのですが、そのニトロアニソール脱メチル化酵素の増加をもって適応ということで記載されているという理解でよろしいでしょうか。

○永田評価専門官 そのとおりでございます。なので、この所見のみというところで、この書き方はどうすればよいのかなというところでございます。

○今井座長 ありがとうございます。

それでは、見解が必要かどうかということも含めまして、あるいは、現在、赤字で示されているような記載の内容で、もしも先生方からコメントいただけるようであれば、お願いします。

○栗形専門委員 質問なのですが、今までサルの試験は参考資料にしていなかったのですか。なぜかという、サルの所見は重要だとは思いますが、やはり頭数が少なかったりするので、そこでNOAEL等を論じるのは少し難しいかなと思ったのです。私の記憶では、参考資料のときもあったと思ったのですが、何かルールがあれば教えていただければと思います。

○永田評価専門官 おっしゃるとおり、過去には確かに参考資料が多いのですが、用量的なNOAEL等の判断という観点では参考資料なのでしょうが、質的なものの判断として、例えばこういう所見がみられたので、発がん性については判断できないなり、判断できるなりというのは検討でき、その場合は参考資料ではなく本資料という考えもあるかと思えます。

そのような判断についても、なかなか難しいということも含めて、ここの見解自体を不要とするならば、参考資料になるのではないかなと。そういう意図を込めて、見解が必要

かどうかと事務局コメントとして記載させていただいている次第です。

○乗形専門委員 わかりました。ありがとうございました。

○今井座長 ありがとうございます。

次回までに、先生方からも、食品安全委員会としての見解に関して御意見をいただくのですが、事務局でも、今のNOAELの設定はできないと判断したという、この文書の書きぶりの前段に、高用量投与においては所見がみられたがというところが、NOAELを設定できない根拠としては文章が繋がらないような気がしますので、そのようなことも踏まえて、少し修正した形でお示しいただければと思います。

そのほかよろしいでしょうか。

18行目、慢性毒性試験及び発がん性試験ということで、全部で16試験あると御説明をいただきました。また、加えまして、事務局からは、慢性毒性・発がん性のタイトルに関しても次回までに全体を見直すという御説明がされたところですが、特にこのページに関して御質問などがなければ進んでまいりたいと思います。

次に、33、34ページにお進みください。このページで事務局からございましたのは、33ページの22行目の(3)の試験について、要検討ということなのですが、こちらは(1)から(3)の試験が1つの文献に記載されている試験結果であって、特に(3)については発がん物質を投与した、いわゆる2段階発がん性試験のような内容なので、ここではなくて、むしろ後段にあります、発がん物質を投与した後にBHTを投与するという試験の中に加えるほうがよいかということだったので、33ページ、22行目(3)に関しては、事務局の御提案でよいのかなと思っています。もしも大枠として、先生方もそのようにお考えになるようでしたら、次回の評価書案ではそのようにしていただければと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、34ページ、2行目の(4)、8行目の(5)も要検討とされていまして、文献の内容からみて採用するかどうかということが18行目からの事務局からのコメントとしてボックスの中に書かれています。すなわち、例えば(4)の胆管過形成がみられたという12か月の試験の内容なのですが、JECFAにおいて再試験が実施中ということで、再試験の内容を確認したら、その影響は再確認されなかったというようなことが記載されているので、この評価書に関しましては、評価書評価といいますか、そういうことも踏まえて、JECFAの結果を踏まえると削除してもよいのかなというところです。

これに関しては、ボックスを残していただきまして、次回までにこの内容に関して先生方からコメントをいただいて、御議論いただくという形に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。

それでは、35、36ページにお進みください。35ページに関しては、戻っていただいて、34ページの20行目(6)の結果がまとめられているところですが、このあたりから慢性毒性・発がん性試験の中で、肺あるいは肝臓の腫瘍性病変がみられると。その有意差のあり、

なしもありますし、この35ページに関しては、対照群でも相当の頻度で認められていて、BHTの影響である、ないという食品安全委員会としての判断が記載案として書かれている。21行目、22行目に関して見ますと、マウスでの発がん性については判断できなかったという書きぶりで案が作成されているところです。

続きまして、36ページ、(7)の結果が示されていますが、ここに関して事務局に確認のみですが、4行目のASTとGPTが同じことということだったのですが、GPTがALTなので、ALTには影響なかったのでしょうか。ちょっとそのあたりを。

○永田評価専門官 GOTの話は、表27の4,000 mg/kg飼料でGOTの有意増加とあるのをASTに直してくださいと。

○今井座長 そういうことですね。解析内容としては、AST、ALT、ALPと続くということなのですね。ありがとうございます。

このページはそのほかよろしいでしょうか。

それでは、36ページの28行目から始まる(8)のマウスの108週間発がん性試験に関して、用量反応性が認められていないということで、17行目から25行目までの赤字の取りまとめということで記載されているところです。こちらに関しても、特に質問がなければ、このまとめ方に関して次回までにコメントをいただくという形でお願いいたします。

38ページ、7行目から(9)のやはりマウスの104週間発がん性試験の結果です。こちらに関しましても、腫瘍性病変に関する最終評価、発がん性の有無の判断というところが論点になろうかと思えます。

39、40ページです。こちら、特に40ページの8行目、(11)の試験に関しましては、腫瘍性病変ではなくて肺に認められた肺胞組織球症に関して発生頻度の増加が認められているということで、その判断、あるいは評価の書きぶりに関してということで、コメントをいただければというところです。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、41、42ページにお進みいただきまして、41ページの9行目(12)の試験に関しまして、肝臓重量の増加というところが網かけになっていまして、こちらは適応性変化と言えるのかどうかというあたりのことも含めて、次回、御意見をいただければというところでもあります。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、42ページの14行目、(13)の試験に関しては、事務局から机上配付資料も含めて詳細に御説明をいただいたところですが、まず、机上配付資料の文献のタイトルをベースにして、子宮内ばく露相を伴う慢性毒性・発がん性試験というタイトルになっているのですが、先ほどちらっと立ち話の中で、子宮内ばく露相という言い方は余りしないですねというような話も少し出ていたのです。このあたり、タイトルとして、後ほどの生殖発生毒性試験の本文の中の書きぶりともかかわってくるのですが、もし何か良い案があれば、お聞かせいただければというのを申し添えました上で、御質問などが特になければ進んでま

いりたいと思います。

43ページの20行目から26行目にかけて、当該試験に関する食品安全委員会としての見解がまとめられているところなのですが、例えば机上配付資料の中で、体重に関する有意差を踏まえた評価についても細かく御説明いただいたことに関して、20行目からのF₁世代動物の経時的な体重増加量の抑制という言葉でまとめられているのです。私見なのですが、詳しく御説明いただいた内容がこの言葉でまとめられているのが、少し内容的にわかりづらいという印象もあったものですから、事務局でのより詳しい説明が可能かどうかということも含めて、次回までの課題とさせていただければと思います。

23行目から、仮に本試験において発がん性が認められるとした場合であっても、その他、非腫瘍性病変のNOAELを超えると考えたという記載に関してなのですが、発がん性に関する機序はまだ個々の試験の中では述べていなくて、もしそこを前提としてないのであれば、発がん性が非発がん性のNOAELを超える、超えないというのは余り論点としてふさわしくないので、このあたりの書きぶりに関しても、ほかの先生方からも修正案をいただけることも含めまして、事務局でも御検討いただければと考えました。

そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、44ページの13行目(14)も、子宮内ばく露相を伴うということでもまとめられている試験です。

45ページに進みまして、この点に関しましては、46ページの9行目、表34で、投与量として250というところに記載されている肝細胞結節増加(6/19例)というあたり、発がん性があると判断するのか、ないと判断するのかということも含めて、投与期間なども含めて慢性毒性発がん性試験ということであれば、46ページ、4行目から7行目のまとめに発がん性についての判断も追記するかどうかというようなことが事務局から御説明されたところです。

同じく46ページ、12行目の(15)に関しては、食品安全委員会としては発がん性はみられないと判断されている試験です。

お願いいたします。

○栗形専門委員 途中なのですが、ぜひほかの毒性の先生方にも次回までに御意見いただければと思うのですが、本日、私は御説明を受けて、この(14)は別立てにしたほうが良いのかなという印象がございました。というのは、やはり途中で、F₀世代は500で始まっていて、F₁世代の3週から250に用量が減っている。F₁世代の離乳後、その離乳児を使って発がん性をやったのは事実ですが、前の母動物の状況、あるいは分娩状態など、先ほど増加量は何週から何週で100で一定だったとおっしゃいましたが、やはり全部をみないとわからないので、項目名のみ残して、生殖もきちんと評価した後ろに移動したほうが良いのかなと、思いました。

これで良いのだという意見があれば、別に場所が変わるだけですので、大きなことではないのかもしれないのですが、読んでいて突然F₁世代がと出てきたり、若干、こういう評

価書もあったのだとは思いますが、私は別立てで後ろにしたほうが読みやすいのではないかと感じたのですが、ほかの毒性の先生方も含めて、御意見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。

今、いただいた御意見は、44ページ、13行目の(14)の試験に関して、こちらは慢性毒性・発がん性試験のくくりの中の一連の試験ではなくて、むしろ生殖発生毒性試験の中、あるいはその後ろに移動したほうがわかりやすいという御意見だったと理解しています。

1つ栗形先生に御確認としては、生殖発生毒性試験の中で、この試験とは別に、いわゆる生殖発生毒性試験もこのリストの中に入っていて、この試験に関しては、慢性毒性・発がん性の評価内容も含めて一つの試験としてまとめるというイメージか、あるいは今の記載のように子宮内ばく露相を伴う慢性毒性・発がん性という枠を残した形で場所を移動するというイメージか。それはどちらでしょうか。

○栗形専門委員 後者です。生殖は生殖のこのことのみ記載して、その後に発がん性のこのことのみ移動するほうが読みやすいのかなと思った提案なのですが、ここはほかの先生方の御意見もあつたら良いと思うのです。

○今井座長 本日は御意見をいただく場ではないのですが、事務局で次に評価書案を作成いただくのに当たって、方向性のみざっくり決めておいたほうが良いのかなというふうにも思いました。

私としてたたき台を今から申し上げますが、先生方からも、それに対して御意見があればお聞かせください。栗形先生から御意見いただいたように、中にF₁など様々な生殖発生毒性関係の用語も出てくるということで、突然、慢性毒性・発がん性試験の中に入ってくると読みづらいのは確かだと思いますので、次回の事務局案としては生殖発生毒性試験の後ろに移動してみてください。

タイトルとして、先ほど子宮内ばく露相を伴うというタイトルも一般的ではないので読みづらいかもかもしれないと申し上げたのですが、ここももし別案があれば、先生方からも御意見いただければと思うのですが、ひょっとして場所を移動することで、このままのタイトルでもいけるかもしれないですし、そのあたりも含めて、事務局案としては場所を移動して次回御提案いただくということでよろしいでしょうか。

もしなければ、事務局で次回、場所を移動してください。それで、それをもとにして議論させていただければと思います。

それでは、46ページの12行目(15)あるいは47ページ4行目(16)についても、最終的には発がん性は認められないという食品安全委員会の判断の文章が記載されている試験がありまして、引き続き、47、48ページの、特に47ページの21行目から始まります生殖発生毒性試験に関してです。

事務局から48ページの16行目の用量の記載の仕方に関して修正の説明をいただいたところですが、それ以外は、本日の時点ではよろしいでしょうか。

特に御質問などがなければ、引き続き、49、50ページにお進みいただきまして、

50ページ目の28行目、(5)の繁殖毒性試験に関しては用量設定試験であるが、参考資料とはしていないという御説明もあったところです。

51、52ページで、52ページの3行目からは(6)の本試験としての繁殖毒性試験。その繁殖毒性試験の中で、53ページにお進みいただきまして、17行目からの事務局からのボックスにおきましては、肝臓相対重量の増加を判断が困難とするならば、表にしないのはどうかということも問いかけとして記載されているところですので、これに関しても次回までに先生方、御意見いただければと考えています。

54ページ、26行目からその他の毒性試験の1つとして、血液凝固系への影響に関する試験がまとめられています。①、②、③、④、⑤と続きます。よろしいでしょうか。

既に55ページに進んでおりますが、56ページの27行目からは肝臓への影響に関する試験ということでまとめられていて、さらに進んでいただいて、57ページ、58ページの6行目からは、甲状腺への影響に関する試験ということでまとめられています。よろしいでしょうか。

59ページにお進みいただきますと、1行目から非常にたくさんの試験結果が報告されている。(4)発がん性に関する促進作用又は抑制作用ということで、促進、抑制、両方の結果が示されているという説明がなされました。

先ほど亜急性毒性試験でしたか、DMHを投与した上でBHTを投与している試験に関しては、こちらに移動して記載していただくということになっています。

63ページにお進みいただきますと、3行目からヒトにおける知見ということで、4行目(1)としては急性毒性、64ページの1行目(2)としては胃がんに関する疫学的知見ということです。

特に御質問等がないようでしたら、65ページ、66ページ、国際機関等における評価、EU、JECFA、IARC、EFSA、また、66ページ、11行目には環境省による環境リスク初期評価の結果がまとめられています。よろしいでしょうか。

お願いいたします。

○荒川専門委員 この評価書案を全体的に読ませていただいて、今回評価の対象になっているBHTですが、これ自体は非常に強い抗酸化作用といますか、還元作用がある物質で、これ自体はかなり高用量を投与すれば、餌と一緒に混ぜて投与したりすると問題が出てくる場合もあるのですが、発がん性などその他の毒性はほぼない物質というように理解したのですが、最後の発がん物質との関係で見ると、発がん性を促進するものと抑制するものと影響が余りないものと色々あるみたいで、BHT自体の毒性などはそんなにはないと。比較的安全なものであるが、餌は様々なものが混じっていますので、アミン類など様々なものも発生したりすることがあるので、そういうものと共存したときに毒性が強化されるのかどうなのかと。したがって、評価のときにBHTそのものの評価と、BHTにほかのものが混じったときに何か問題が起きるかどうかは、そういう視点でまとめてもらうと、毒性や発がん性など様々な所見があるのかなとか、そういう記載があるのですが、BHT自体は

ほぼ無害で、場合によっては寿命が延びるという良い効果もある物質と理解したのですが、BHTそのものの毒性など影響はほとんどないと。ただ、ほかのものと共存した場合に何か問題が起きる場合があるという形で切り分けて評価してみると、もう少しすっきりした、そういうまとめ方はなかなか難しいと思うのですが、切り分けることができると比較的理理解しやすい評価書になるかなという気がするのです。個人的な意見ですが。

○今井座長 事務局からコメントは。

お願いいたします。

○吉田（緑）委員 貴重な御意見、大変ありがとうございます。

ただ、今回は飼料添加物としてのBHTの御評価をいただくのであって、これは長い歴史で、日本は非常に化学発がんの歴史が長くて、このようなイニシエーション、プロモーション、いわゆる2段階発がんは非常に長い歴史のある国ということで、こういった文献も一応あるということで事務局が最後に取りまとめたのだと私は理解しています。

先生がおっしゃったのは、ある意味では複数のそういった発がん物質ということがあるのですが、切り分けなければいけないのは、このような実験はあり得ないほどの大量の発がん物質を投与した上で、どういうことが起きるかということ調査しているものでございまして、飼料添加物としての肉を介してヒトでそういう状態が起き得るかということに関しまして、そういうことは起き得ないというように私は考えております。むしろそういう御懸念よりも、このBHTはどういった毒性のプロファイルがあるのかということ、本日、事務局から説明を申し上げましたが、それについて次回、考えていただくのが良いのかなと思っております。御意見ありがとうございます。

以上でございます。

○荒川専門委員 私も今のコメントに同感なのですが、餌と混ぜたときに何か問題となる事象が起きるかどうかという評価となると、こういう書き方かなという気がするのですが、BHT自体はずっと資料を見させていただいた限り、ほとんど問題がない物質のような感じがしますから、その辺をもう少し強目にとというか、はっきりと書いてもいいのではないかなという気がするのです。

○今井座長 BHTとしての全体的な、荒川先生御指摘のような評価に関しては、本日、事務局から終盤で御説明がありましたが、健康影響評価に関しては、非常にたくさんある試験を個々評価した上で最終的な判断が必要だということで、個々の試験結果、荒川先生がおっしゃったように非常に高い用量で何かしら出るけれども、それが少し低くなると出ない、安全性の高いものであるという内容も含めたような取りまとめを最後、健康影響評価の中でしていければ良いのかなと考えています。

もう一つ、全体の取りまとめの仕方としては、他剤もこれまで評価してきたことを踏まえると、流れとしてはこのまとめ方になろうかと思っておりますので、次回以降、健康影響評価の取りまとめの仕方に関して、また改めて御意見をいただければと思うところですが、そういう形でよろしいでしょうか。

○荒川専門委員　それで結構だと思います。

○今井座長　ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

それでは、繰り返しますが、食品健康影響評価の部分については、各試験の評価がまとまった上で、また事務局から御説明いただくということで、そこも含めて本評価書案に關しましては、次回、引き続き審議することとさせていただければと思います。

それでは、引き続き、議事の（２）その他に入らせていただきます。

その他、事務局から何かございますか。

○青山課長補佐　その他はございません。

次回調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○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）