

食品安全委員会かび毒・自然毒専門調査会

第14回議事録

1. 日時 平成21年12月4日(金) 13:30～16:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 専門委員の紹介

(2) 専門調査会の運営等について

(3) 座長の選出

(4) デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価

(5) その他

4. 出席者

(専門委員)

熊谷座長、川原専門委員、久米田専門委員、小西専門委員、渋谷専門委員、
高鳥専門委員、長島専門委員、矢部専門委員、山浦専門委員、山崎専門委員、
山田専門委員、芳澤専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、
前田評価調整官、横田課長補佐、永田係長

5. 配布資料

資料 1 専門委員職務関係資料

資料 2 評価書(案)たたき台(背景、評価対象物質の概要及び実験動物等
における体内動態の部分)

資料 3 評価書（案）たたき台（実験動物等における毒性、ヒトにおける知見、外国における評価）

参考資料 1 デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の進め方（案）

参考資料 2 デオキシニバレノール及びニバレノールの評価書骨子（案）

参考資料 3 デオキシニバレノール及びニバレノールの国際的な評価状況（概要）

参考資料 4 デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の考え方（案）

6. 議事内容

○前田評価調整官 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 14 回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

私は、食品安全委員会事務局評価課の前田と申します。座長が選出されるまでの間、暫時私が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

このたび 10 月 1 日付けをもちまして、各専門調査会の専門委員の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、初めに、食品安全委員会の小泉委員長より、ごあいさつを申し上げます。

○小泉委員長 食品安全委員会の委員長をしております小泉でございます。

このたびは、食品安全委員会のかび毒・自然毒等専門調査会の専門委員を指名させていただきました。どうぞよろしくお願いいたします。

自然毒でなかなか難しい面もありますし、データ不足等の面もありますが、皆様方の専門知識を是非種々なところで、いろんな面から審議していただきまして、非常に効果的で価値ある評価書ができると信じておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

次に、本日席上に配付いたしております資料の確認をお願いいたします。

本日の資料でございますが、まず議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料 1 は「専門委員職務関係資料」。

資料 2 は「評価書（案）たたき台（背景、評価対象物質の概要及び実験動物等における体内動態の部分）」。

資料 3 は「評価書（案）たたき台（実験動物等における毒性、ヒトにおける知見、諸外国における評価）」。

参考資料 1 は「デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の進め方（案）」。

参考資料 2 は「デオキシニバレノール及びニバレノールの評価書骨子（案）」。

参考資料 3 は「デオキシニバレノール及びニバレノールの国際的な評価状況（概要）」。

参考資料 4 は「デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の考え方（案）」を御用意させていただきました。

以上、配付資料の不足等はありませんでしょうか。配付資料の不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

それでは、議事に入らせていただきたいと思います。

まず、議事の 1 つ目は「専門委員の紹介」でございます。

このたび、かび毒・自然毒等専門調査会の専門委員に御就任いただいた方を、私の方から「五十音順」に紹介させていただきますので、よろしく願いいたします。

なお、このたび新たに就任されました方におかれましては、抱負を含めまして、御所属と専門など、簡単に御紹介をお願いできればと存じます。

それでは、御紹介させていただきます。

まず、本日は御欠席ですが、荒川修専門委員。

大島泰克専門委員でございます。

新任の川原信夫専門委員でございます。

○川原専門委員 座ったままで失礼いたします。

このたび、新任の専門委員に御就任させていただきました、独立行政法人医薬基盤研究所薬用植物資源研究センターの川原と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

実は本年 3 月まで、国立医薬品食品衛生研究所生薬部の合田部長の下におりまして、こちらの方で生薬、あるいは天然物のどちらかといいますと化学的な研究をずっとやってきております。今の部署に移りましてからは、植物関係も含めてやっておりますし、元の所属は、前任の星薬科大学の河合賢一先生の下で、やはり菌類の耐性産物につきましても、化学的な研究を行っておりまして、その当たりの化学的な部分で何かしらのお力になればと考えております。どうぞよろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 続きまして、熊谷進専門委員でございます。

新任の久米田裕子専門委員でございます。

○久米田専門委員 大阪府立公衆衛生研究所細菌課の久米田裕子と申します。今回初めて参加させていただきます。

私は、食品のかびをずっとルーチンワークとしてやってきまして、研究としては、かび毒産生菌の分子生物学的な分類、同定あるいは検出といったものをやっております。今回いろいろと勉強させていただきながら、真摯に取り組んでいきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

続きまして、御欠席でございますが、合田幸広専門委員でございます。

小西良子専門委員でございます。

○小西専門委員 国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部の小西良子と申します。よろしくお願いたします。

○前田評価調整官 続きまして、渋谷淳専門委員でございます。

高鳥浩介専門委員でございます。

新任の長島裕二専門委員でございます。

○長島専門委員 東京海洋大学の長島でございます。今回から初めてお仲間に加えていただきました。

前任は、私どもの塩見一雄がいらっしゃったのですけれども、そろそろ御定年も近いということで、私の方にお話が回ってきた次第でございます。

専門は、海洋大学でございますので、ふぐ毒とか貝毒、マリントキシンを専門に研究、勉強させていただいております。よろしくお願いたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

続きまして、御欠席でございますが、伏谷伸宏専門委員でございます。

矢部希見子専門委員でございます。

山浦由郎専門委員でございます。

新任の山崎寛治専門委員でございます。

○山崎専門委員 山崎です。よろしくお願いたします。

今までは、毒性をいろいろやってきました。この1、2年は、化学物質を中心としたリスク評価を行っております。また、この会に参加させていただきまして、いろんなことを勉強したいと思っております。よろしくお願いたします。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

新任の山田雅巳専門委員でございます。

○山田専門委員 国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の山田と申します。

10月1日付けで専門委員を拝命しております。添加物専門調査会でも専門委員を務めさ

せていただいております。

研究所に赴任してから、遺伝毒性の分野で 20 年過ごしてきました。専門は微生物遺伝学で、バクテリアを用いて突然変異のメカニズムや DNA 修復を対象に研究しております。

調査会では、専門性を生かして、できる限りお役に立ちたいと考えております。不慣れた部分もございますので、御指導のほどよろしくお願い申し上げます。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

続きまして、芳澤宅実専門委員でございます。

また、本日は、食品安全委員会から、先ほどごあいさついただきました小泉委員長、見上委員、長尾委員、廣瀬委員にも御出席をいただいているところでございます。

続きまして、事務局の紹介をさせていただきます。

食品安全委員会事務局長の栗本でございます。

事務局次長の太田でございます。

評価課長の北條でございます。

評価課長補佐の横田でございます。

プリオン・自然毒係長の永田でございます。

技術参与の小山でございます。

事務員の石橋でございます。

私、評価調整官を拝命しております前田と申します。よろしくお願いいたします。

続きまして、議事の 2 つ目「専門調査会の運営等について」に移らせていただきたいと思います。

お手元の資料 1「専門委員職務関係資料〈各専門調査会共通〉」を御覧ください。本日は、時間が限られてございますので、ポイントのみ説明させていただきます。

資料 1 の内容は、まず、食品安全基本法からスタートいたしまして、専門調査会の調査審議、調査審議以外の業務などについて説明をさせていただきます。

1 ページは「1 食品安全基本法について」でございます。

平成 15 年から施行されております食品安全基本法でございますが、目的は、食品の安全性の確保に関し、基本理念を定めること。

国、地方公共団体及び食品関連事業者の責務並びに消費者の役割を明らかにすること。

施策の策定に係る基本的な指針を定めること。

この 3 点を定めているところでございます。

第 11 条の「リスク分析手法の導入」についてでございますが、食品の安全性の確保に関

する施策を進めるに当たりましては、食品健康影響評価というリスク評価が施策ごとに行わなければならないということを定めているところでございます。

3 ページ、第 12 条でございます。

食品健康影響評価が行われた場合は、食品の安全性の確保に関する施策を進める場合には、リスク評価の結果に基づいて行われなければならないということが定められているところでございます。

4 ページ目は「3 委員会の所掌事務」でございます。

これは食品安全委員会全体の所掌事務として、7 つに分かれてございますが、特に専門調査会に関連する事項といたしましては、第二号でございます。次条の規定、これは厚生労働省や農林水産省などのリスク管理機関からの要請があった場合の食品健康影響評価と、本日この後の議題にもございますが、食品安全委員会が自らリスク評価を行うべき課題を決定して、食品健康影響評価を行うこと。それが委員会の所掌事務の重要な部分でございます。

第六号に記載してございますが、必要な科学的調査及び研究を行うこと。

第七号に記載してございますが、関係者相互間の情報及び意見の交換を企画し、及び実施するというリスクコミュニケーションといった点が専門調査会の専門委員の方々に必要な関連する事項でございます。

8 ページは「4 委員会の権限」でございます。

第 25 条に、委員会は所掌事務を遂行するため必要があると認めるときは、関係行政機関の長に対し、資料の提出、意見の表明、説明その他必要な協力を求めることができることとございます。いろいろと食品健康影響評価を進めていくに当たりまして、必要な資料がございましたら、関係の行政機関に求めることができるということでございまして、ほかの専門調査会でも、何回も必要な資料の提出を求めているところがございますので、調査審議の中で必要な資料については、意見を述べていただければ、できる限りリスク管理機関などに要求をしていきたいと思っております。

「5 専門委員」の第 36 条は、委員会に、専門の事項を調査審議させるため、専門委員を置くことができる。そして、学識経験者のある者のうちから、内閣総理大臣が任命することになってございまして、非常勤ということでございます。

10 ページは「食品安全を守るしくみ」でございます。

まず「食品安全委員会」の役割と「厚生労働省、農林水産省等」の役割でございますが、科学的、客観的、中立公正なリスク評価を行うのが食品安全委員会の役目でございます。

そして、厚生労働省、農林水産省におきましては、政策的なもの、不安などの国民感情、費用対効果、技術的可能性などを含めたリスク管理を行っていくということでございます。

11 ページに「食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項のポイント」がございしますが、食品健康影響評価が第 1 番目にございますとおり、やはりこの評価が食品安全基本法を進めていく上で一番重要ということで進めているところでございます。

12 ページ目は「2 専門調査会の調査審議について」でございます。

こちらにつきましては、第 1 にございますが、調査審議の手順といたしまして、農林水産省、厚生労働省等のリスク管理機関から諮問を受けた場合、食品安全委員会は諮問の内容について、リスク管理機関から説明を受け、審議を行った上で、専門調査会に対し、専門の事項に関しての調査審議を依頼する。

専門調査会は、食品安全委員会における審議を踏まえて調査審議を行い、評価書（案）をとりまとめる。

評価書（案）につきましても、原則として、国民からの意見募集を行うこととされてございますので、原則 30 日間のパブリック・コメントをホームページなどで行っているところでございます。

パブリック・コメントが終了した後に、食品安全委員会においては、専門調査会の議論と併せて審議を行い、評価結果を決定して、関係するリスク管理機関に通知をするというのが大まかな流れでございます。

13 ページにございますが、この組織及び運営の一般原則としまして、各専門調査会に属すべき専門委員につきましては、委員長が指名をするということでございます。そして、専門調査会に座長を置き、その専門調査会に属する専門委員の互選により選任する。座長が会議の議長となり、あらかじめ座長代理を指名しておくことが決められてございます。

「第 3 調査審議に当たって特に留意すべき事項」でございますが、まず、利害関係者の除斥がございます。食品分野につきましては、許認可関係の業務がございますので、食品または危害要因に係る許認可について、審議の公平さに疑念を生じさせると考えられる特別の利害関係を有する専門委員につきましては、その専門調査会の判断によりまして、調査審議からの除斥、すなわち調査審議の会場からの退室もしくは発言の制限等が行われることがございます。

「2 調査審議の公開」でございます。

本日も公開で行われておりますが、基本的には「食品安全委員会の公開について」に基づき、その調査審議の結果、意見等の公開のみならず、会議、議事録、提出資料等も、個

人の秘密ですとか、企業の知的財産等が開示されて、特定の者に不当な利益または不利益をもたらすおそれがある場合、そういった場合を除きまして、原則として公開されることとなっているところでございます。

14 ページは「① 個別品目（案件）の審議手順について」でございます。

自ら評価はまた別のルートでございますが、リスク管理機関から評価の要請を受ける場合には、食品安全委員会が受理。

本委員会で意見聴取内容についての説明を受け、専門調査会での検討を依頼し、専門調査会で何度か審議を経た上で評価書（案）を作成していただく。

委員会に報告の上、国民からの意見・情報の募集の実施。

必要に応じて、専門調査会での修正。

そして、本委員会での審議結果の報告。

評価結果を決定して、厚生労働省、農林水産省に評価結果を通知するという流れが一番スムーズな流れでございますが、途中に1つ上に矢印がございます。専門調査会の審議結果の評価書（案）ができた場合、まず食品安全委員会の委員がチェックの上、やはりこの部分については、もう少し議論をしてほしいという点がありましたり、パブリック・コメントの結果、もう少し議論を深めてほしいという場合については、専門調査会でより綿密に御議論をいただくということもございます。

また、最近あった事例ですが、厚生労働省、農林水産省に評価結果を通知した後についても、評価書の内容に疑義がある場合につきましては、食品安全委員会の事務局長あてに疑義照会という形でまいりますけれども、その中身によっては、非常に技術的なものも受けることがございます。そういった場合につきましては、必要に応じて、食品安全委員会の判断により、専門調査会で御議論をいただくということもございますので、御留意をいただければと思います。

15 ページは「② 食品安全委員会専門調査会運営規程」でございます。

17 ページに、評価系の専門調査会の一覧がございます。専門調査会は、評価系が11と、それ以外に3つございますが、評価関係の専門調査会のうち下から4つ目が「かび毒・自然毒等専門調査会」ということございまして、所掌といたしましては、かび毒・自然毒等の食品健康影響評価に関する事項について調査審議をすることとなっているところでございます。

18 ページは「③ 食品安全委員会における調査審議方法等について」でございます。

19 ページは「④ 食品安全委員会の公開について」でございます。

20 ページは「3 専門調査会の調査審議以外の業務について」でございます。

評価書をつくっていただくことと、評価書をきちんと国民や関係業者に理解をしていただくという意味で、リスクコミュニケーションというものが近年非常に重要視されてきているところがございます。ですので、専門調査会における調査審議の状況や調査審議の結果を含めまして、食品の安全性の確保に関する正確な情報の提供に、専門調査会の専門委員の方々に御協力をいただいている事例がございますので、またそういった事例があったときには、改めてお願いいたしますので、よろしくお願いたしたいと思っております。

22 ページ「2 国際会合への出席」がございます。

EFSA ですとか、そういった国際的なリスク評価機関の会合をはじめまして、食品の安全性の確保に関する国際会合に御出席いただいて、海外のリスク評価機関との連携、食品健康影響評価に必要な科学的知見の充実に御協力をいただいているところございまして、22 ページにその実績が記載されているところがございます。

23 ページ「3 食品健康影響評価技術研究運営委員会」がございます。

これは食品安全委員会が持っております研究費につきまして、その研究でどういった研究領域が今後必要なのか。そういった研究領域候補の選定、研究課題の評価といったものに御協力をいただいていることがございますので、その説はよろしくお願いたしたいと思っております。

25 ページは、食品安全委員会というよりは、国会からの要請があることがございます。「4 国会への参考人招致」ということでございますが、国会の委員会が、国民の関心が高い事項について、専門委員に参考人もしくは政府参考人として出頭を求め、その御意見を伺うことがございますので、その節はまたよろしくお願いたいたします。

26 ページは「4 自ら評価、ファクトシート等に関する作業の進め方について」でございます。

先ほどの調査審議の流れについては、厚生労働省などから評価要請があったものについての流れ図でございますが、2. にございます自ら評価ということで、食品安全委員会が自ら評価が必要と決定した事項といった事例についての評価。それから、評価に至るまでに、現在の国民の摂取状況とか、そういったものをまとめたファクトシート、Q & A といった作業をお願いすることがございます。

それぞれの定義については、28 ページに少し小さい字で書いてございます。

まず「リスク評価」というものは、リスク管理機関が食品安全に関する施策を策定するため、リスクについて評価をすること。つまり、食品を食べることによって有害な要因が

健康に及ぼす悪影響の発生確率と程度、そういったものを評価するというのがリスク評価でございます。

「ファクトシート」はその前段階で、リスク評価をする段階ではないものの、現時点における科学的知見に基づく情報を整理して文章にとりまとめ、国民に情報提供するものでございまして、ビタミンAの過剰摂取の関係ですとか、アクリルアミド、Q熱、トランス脂肪酸などについては、ホームページで公開をしているところでございます。

「Q&A」が下から3つ目でございますが、国民の関心の高いハザードに関する情報及び「食の安全ダイヤル」に寄せられた質問等について、Q&A形式でわかりやすく情報提供をしているところでございます。これについても、BSEの関係や大豆イソフラボン、メチル水銀といったものについてのQ&Aをホームページで公開しているところでございます。

そういった事項につきまして、29ページに作業フローが記載されてございますが、自ら評価を行うに当たっても、ファクトシートの作成、Q&Aの作成などにつきまして、専門委員の方々にいろいろと不明な点をお伺いすることもございますし、本日のように、専門調査会で自ら評価案件を御議論いただくこともございますので、御協力をよろしくお願いできればと思います。

30ページは「5 食品安全委員会の緊急時対応において全ての専門委員に期待される役割について」でございます。

緊急に重大な食品事故が発生した場合に、まず、食品安全委員会としましては、1.の①～④にございますが、食中毒等に関する情報及び科学的知見の収集、国民への科学的知見の提供、必要に応じ食中毒等に関する食品健康影響評価、リスク管理機関に対する勧告及び意見具申等の実施を行うということができるとしております。

そして、専門委員に期待される役割といたしまして、2.の(1)～(3)まで記載してございますが、平時及び緊急時における関連情報及び科学的知見の提供をお願いできればと思います。

また、食品安全委員会会合への出席、または専門的意見の提示ということでございます。食品安全委員会は毎週木曜日の2時から開催されてございます。そこで専門調査会で御議論いただいた内容について、出席いただいて、委員会も臨時に開催する場合もございまして、そういった緊急時における臨時の場合に、専門委員の御出席を求めることがございますので、その際はよろしくお願いできればと思います。

(3) 各専門調査会の緊急的な開催ということで、緊急事態の事案に応じて、緊急開催

をお願いすることがございますので、よろしくお願ひできればと思います。

また（４）その他でございますが、食品の重大な事故が発生した場合には、現地に事務局の職員とともに専門委員等を派遣して、情報を収集したり、現場において科学的知見に基づく助言を行っていただくこともあり得ますので、その節はまたよろしくお願ひできればと思います。

33 ページからが「6 専門委員の服務について」でございます。

専門委員の方々におかれましては、非常勤の職員とはいえ、国家公務員法に規定いたします一般職の国家公務員ということでございますので、国家公務員法の規定が適用され、その法律の服務に関する規定を遵守しなければいけないということとなっております。

「1 服務の根本基準」でございますが、専門委員は国民全体の奉仕者であって、食品関連事業者、関係団体等、一部の国民の奉仕者ではないということと、公共の利益のために勤務すべきであって、いやすくも個人的な利益等のために勤務してはならないということが根本基準でございます。

「2 法令及び上司に従う義務」でございますが、食品安全基本法を始めとする法令の遵守、そしてまた、食品安全委員会委員長の、専門の事項の調査審議に係る職務上の命令に従うことが義務づけられているところでございます。

「3 争議行為等の禁止」でございますが、サボタージュその他の争議行為等については、業務の停滞を招きますので、禁止されているところでございます。

34 ページ「4 信用失墜行為の禁止」でございますが、具体的には飲酒運転、暴行、けんかなどの国民の信用を損なう行為といったことの禁止でございます。

「5 秘密を守る義務」でございますが、こちらにつきましても、専門調査会は基本的に公開でございますが、非公開で行った場合、例えば個人情報とか、そういったものについて、個人や法人の利益を損なう場合がございますので、守秘義務が課せられてございます。それは専門委員をお辞めになられた後も課せられているということに御留意いただければと思います。

「6 職務に専念する義務」でございますが、専門調査会の開催時間、各種の打ち合わせの時間など、所定の勤務時間内は全力を挙げて職務の遂行に専念すべきと位置づけられているところでございます。

「7 服務に関する規定に違反した場合の処分」も規定されているところでございます。

下の括弧書きの点は、いろいろとケース・バイ・ケースでマスコミからの問い合わせとかがある場合がございますが、割と多いケースでございますが、この専門調査会以外の場

において、専門委員としての立場からではなくて、かび毒・自然毒の一専門家として、国民の関心が高い事項について御議論をいただくことでございますので、食品の安全性の確保についてマスコミからの問い合わせが来るとか、インタビューを受けるということがあるかとは思いますが。個人的見解を公表することにつきましては服務規定に違反するということではございません。懲戒事由に当たりません。

ただ御注意いただきたいのは、専門委員の方々がおっしゃっている見解が、食品安全委員会全体の見解であるという誤解を招かないように注意してマスコミ等の御対応をいただければと思っておりますので、その点は御留意いただければと思います。

35 ページ目は「7 食品健康影響評価技術研究について」でございます。

食品安全委員会の持つておりますリスク評価のガイドラインですとか、評価基準の策定に関する研究事業といったものを行ってございます。こういった課題を行っているかということにつきましては、36、37 ページに、今、動いている研究課題を記載させていただいているところでございます。

38 ページ目は「8 食品安全総合情報システムについて」でございます。

文献情報、危害情報、食品リスク評価及び管理施策、食品安全に関するテーマごとの情報といったものがホームページから検索することができるようになっていところでございます。

39 ページ目は「9 食品安全委員会事務局組織図」でございます。

事務局長、次長、総務課、評価課、勧告広報課、情報・緊急時対応課、リスクコミュニケーション官。職員合計 56 名の組織でございまして、現在この陣容で対応しているところでございます。

このかび毒・自然毒等専門調査会につきましては、評価課の下から 3 段目の課長補佐、プリオン・自然毒係というラインで対応させていただいているところでございます。

40 ページからが「食品安全基本法」の全文でございます。

48 ページからが「食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項」でございますので、御参考までに後ほどお読みいただければと思います。

では、資料 1 の説明につきましては、以上でございます。

今の説明で何か御不明な点等、御質問がございましたら受け付けます。何か御質問等ございますでしょうか。

では、また御不明な点等がございましたら、後ほど事務局までお問い合わせいただければと思います。今、私が説明いたしました内容について御確認いただき、また御留意いた

だいて、専門委員をお務めいただきたいと存じます。

次に、議事の3つ目「座長の選出」をお願いいたしたいと思います。

座長の選出につきましては、先ほど説明した資料1の15ページ「食品安全委員会専門調査会運営規程」の第2条第3項に「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」ということとされております。

専門委員の皆様のだなたか、座長の推薦がございましたら、よろしくお願いいたします。いかがでしょうか。

芳澤専門委員、どうぞ。

○芳澤専門委員 熊谷専門委員を推薦したいと思います。

○前田評価調整官 そのほか御推薦はございますでしょうか。

高鳥専門委員、どうぞ。

○高鳥専門委員 同じく東京大学大学院教授の熊谷先生を推薦いたします。

熊谷先生は、かび毒に限らず、自然毒等幅広くいろんな意味で専門性を持っておられるので、是非お願いしたいと思っております。

○前田評価調整官 そのほかに御推薦はございますでしょうか。

では、ただいま芳澤専門委員、高鳥専門委員から、熊谷専門委員を座長にという御推薦がございましたが、いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○前田評価調整官 特に異議がないということで、ありがとうございます。

それでは、御賛同をいただきましたので、座長に熊谷専門委員が互選されました。

熊谷専門委員におかれましては、恐縮でございますが、座長席の方に御移動いただくとともに、一言ごあいさつをちょうだいいただければと思います。

(熊谷専門委員、座長席へ移動)

○熊谷座長 座長に拝命されました熊谷と申します。よろしく申し上げます。

先ほどもお話がありましたけれども、この調査会は、魚もあればきのこもあり、植物もあります。今日これから御審議いただきますかびもあるということで、毒性だけではなく、かびであればかびの汚染実態とか、魚であれば魚種、植物やきのこにつきましても、その種類も非常に多数あります。それらの生息実態とかも非常に重要な判断材料になりますので、専門委員におかれましては、是非とも審議の進行に、それぞれのお立場から御協力いただければと思っております。よろしく申し上げます。

○前田評価調整官 ありがとうございます。

それでは、以降の議事進行を熊谷座長にお願いいたします。熊谷座長、よろしく願い
いたします。

○熊谷座長 それでは、議事を進行します。

その前に、私の方から1つ提案をさせていただきます。

食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第5項に「座長に事故があるときは、当該専
門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理す
る」とあります。

したがいまして、私の方から推薦させていただきたいと思いますが、その任を高鳥専門
委員にお願いしたいと思いますので、指名させていただきます。いかがでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○熊谷座長 高鳥専門委員、よろしいでしょうか。

○高鳥専門委員 はい。

○熊谷座長 それでは、よろしく申し上げます。

高鳥座長代理から、一言ごあいさつをお願いいたします。

○高鳥専門委員 高鳥でございます。現在、東京農業大学の客員教授です。

かび毒・自然毒等ということで、長いことこの専門調査会の専門委員をさせていただい
ております。今回専門委員として、熊谷先生をどこまで縁の下の力持ちとして支援できる
かわかりませんが、お役に立てるように頑張りたいと思います。どうぞよろしくお願いい
たします。

○熊谷座長 それでは、早速議事の4つ目に進みたいと思います。

今日は、食品安全委員会が自ら行う食品健康影響評価としまして「デオキシニバレノ
ール及びニバレノールの食品健康影響評価」について審議を行いたいと思います。

まず、新しい専門委員もいらっしゃることで、今回のデオキシニバレノールとニ
バレノールの評価の経緯について、ごく簡単に説明したいと思います。

今回の評価は、リスク管理機関からの依頼に基づく評価ではなくて、委員会自らが行う
評価です。今年の3月19日の第278回食品安全委員会におきまして、「オクラトキシンA」
とともに、食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件として決定されました。し
かしながら、オクラトキシンAについては、遺伝毒性のデータが不足しておりまして、こ
れに関する研究が現在取組まれているところです。したがいまして、デオキシニバレノ
ール及びニバレノールから調査審議を行っていくこととなりまして、これまで、本年5月に
第12回、9月に第13回専門調査会で審議を行ってきました。

第12回かび毒・自然毒等専門調査会では、デオキシニバレノールとニバレノールについて、芳澤専門委員から概要を御説明いただくとともに、評価の進め方につきまして、参考資料1「デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の進め方（案）」に沿って、大きく3つのパーツに分けて進めていくことになりました。

その内訳につきましては、参考資料2「デオキシニバレノール及びニバレノールの評価書骨子（案）」に目次のような形で載っております。9月に行いました第13回専門調査会では、参考資料2にあります「Ⅰ．背景」「Ⅱ．評価対象物質の概要」「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」のうち「（1）実験動物等における体内動態」までを審議しております。

以上がこれまでの審議の主な経緯です。

今日はまず、前回の調査会での審議を踏まえて修正しました体内動態の部分までの評価書（案）たたき台を資料2として準備しておりますので、修正点を中心に、全体的な説明を事務局から行っていただいて、その上で審議を行いたいと思います。

それが終わってから、次に毒性の部分について評価書（案）たたき台を準備しておりますので、項目ごとに事務局から説明をしていただいて、項目ごとに記載している論点メモなどを参考に審議を進めていきたいと考えております。

最後に、次回以降、審議の方針などについて御相談させていただきたいと思います。

それでは、まず、体内動態の部分までについて、事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、資料の説明をさせていただきます。お手元の資料2「評価書（案）たたき台（背景、評価対象物質の概要及び実験動物における体内動態の部分）」を御用意いただければと思います。

こちらは、先ほど熊谷座長から御説明がありましたとおり、前回の審議を踏まえまして、見え消しの形で修正しておりますので、修正した部分を中心に御説明をさせていただきます。

最初の「1．背景」の部分は、特に修正はございません。

「2．現行規制等」も、略語の関係がまちまちだったので、そこを直している程度で、中身の変更はございません。

3ページ目からが「Ⅱ．評価対象物質の概要」でございます。

このページに関しましては、デオキシニバレノールについて IUPAC 名の記載はしていなかったのですが、やはりあるのであればした方がよろしいのではないかとということで、こちらの方は本日御欠席ですが、合田専門委員とも御相談させていただきまして、3ページ目の14～16行目のところに追記をさせていただいたということでございます。

それに合わせる形で、4 ページ目の 4～5 行目のニバレノールの IUPAC 名の英名も若干修正させていただいております。

構造式は、前回立体的に交差しているところで、どちらが上かわかりづらいということだったので、こちらに関しても切れ目を入れて、上下関係がわかるように修正をさせていただきます。

「2. 物理化学的特性」の一番下のニバレノールの溶解性のところでございますが、この部分を実際に実験等を行っている感覚と違うような印象があるとの指摘を踏まえ、文献等を確認しまして、少し表現の修正をさせていただきます。

5、6 ページ目は、特に大きな変更はございません。

7 ページ以降が「III. 安全性に係る知見の概要」でございます。

まず修正させていただいたところは、9 行目の①のところですが、以前は「腸管内における代謝」としていたのですが、これは腸だけではなくて、動物の胃での代謝もあるということで「消化管」に直した方がよろしいのではないかという御指摘が前回ありましたので、そのように修正させていただきました。

同じく 7 ページ目の 20 行目からの段落ですが、分解菌が最近ある程度同定されているのではないかということで、確認をしまして、実際、飼料添加物として開発されて、用いられているという事実もございましたので、こちらを追記しております。

同じく 29 行目以降は、ウシのデータをもう少し追記した方がよろしいのではないかという形で前回御指摘がありましたので、その部分を追記させていただきます。

8 ページの 3 行目のタイトルのところですが「吸収・生物学的利用能」としていたのですが、かび毒の場合「利用能」という言葉があまりそぐわないのではないかということで、前回の御審議の中では「生物学的活性」など、もう少し適切な用語がないかというお話もございました。このところは、その後、専門委員の先生方とも相談させていただきました。あまり用いられていない日本語を使うのも違和感があるということで、片仮名でバイオアベイラビリティという形で統一するように修正させていただきます。

同じく 8 ページの 18～22 行目の段落でございますが、こちらは豚のデータで、当初後ろの排泄の方で書いていたのですが、吸収の部分は前に移動した方がよろしいのではないかということで、移動したということでございます。

8 ページの一番下、36、37 行目は、豚の *in vitro* の実験モデルのデータもあるということで御紹介いただきましたので、追加したということでございます。

9 ページの分布のところでございますが、11～13 行目にマウスのデータも追記させてい

ただいたということでございます。

35 行目のところでございますが、ヒツジの代謝でグルクロン酸抱合体が主なだけでなく、そのほか脱エポキシ化体であるとか、硫酸抱合体も一部認められているということの御指摘が前回ありましたので、それを踏まえて追記したということでございます。

10 ページ「⑤排泄」でございますが、15～18 行目の部分は、先ほど御説明した吸収の方に移動したということでございます。

25～31 行目の部分は、豚の方のデータを紹介いただきまして、追加をさせていただいたということでございます。

11 ページの 5、6 行目でございますが、ヒトのデータも少し前回の調査会の方であるので、追加した方がよいという意見がございましたので、ヒトでグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されるという記載を参照文献とともに追記したということでございます。

12 ページの 34 行目以下のところですが、培養細胞を用いた細胞毒性の試験を追加させていただいております。

13 ページの一番上のまとめのところでございますが、こちらも前回の調査会で、必ずしもすべて代謝されるわけではないということございましたので、動物種であるとか、用量によって差があるものの、主に脱エポキシ化及びグルクロン酸抱合体化されるということですが、一部は未変化体のまま排泄されることもあるだろうということで「元の DON とともに」という形で追記をさせていただいております。

図 2 は、前回グルクロン酸抱合体も構造式を記載していたのですが、グルクロン酸抱合体の結合する場所がまだしっかりとわかっていない部分もあるのではないかとということで、無理に図は書かなくて、言葉だけに修正をさせていただいたということでございます。

デオキシニバレノールは以上で、ニバレノールが 13 ページ目の 9 行目からでございます。

11 行目は、先ほどのデオキシニバレノールと同様の修正でございます。

14 ページの 6 行目の見出しのところも、先ほどのデオキシニバレノールと同じで「バイオアベイラビリティ」という用語に統一したということでございます。

24、25 行目は、ブタの *in vitro* 実験モデルのデータを追記したということでございます。

15 ページの 17～19 行目でございますが、ニワトリの代謝のデータもあるということで、こちらを追記させていただいたということです。

35 行目以下はニバレノールのまとめのところでございますが、こちらも先ほどのデオキシニバレノールと同様、動物種とか用量によって差があるということと、元のニバレノール

とともに排泄されるということを追記したということでございます。

主な修正点は以上でございます。

○熊谷座長 どうもありがとうございました。ただいま御説明いただきました部分につきまして、審議をお願いしたいと思います。修正点に加えまして、その他の部分につきましても、もしお気づきの点がありましたら、御指摘いただければと思います。

語句の訂正に加えて、特に修正の箇所を挙げますと、新たに加わった部分ということになるかと思えます。いかがでしょうか。

矢部専門委員、どうぞ。

○矢部専門委員 主なデオキシニバレノールの代謝ということで、グルクロン酸抱合体が出ているのですけれども、ヒツジの方で硫酸抱合体というのが出ていますが、こちらは触れる必要はないのでしょうか。

○熊谷座長 済みません、ちょっと聞き損なってしまったのですが、どちらですか。

○矢部専門委員 硫酸抱合体の記載がありますが、それは構造として出す必要はないのでしょうか。

○熊谷座長 これは事務局の方で何かお考えがあつてということですか。

○横田課長補佐 今のところは、多分最後のまとめのところに入れる必要がないかということだと思うのですけれども、13 ページ目のところは、主な代謝ということで、主要な代謝経路を記載してございます。硫酸抱合体の件は、ヒツジのデータだけで、ほかの動物種で細かいデータがなかったものですので、今の段階では入れていないということです。

この部分は、前回、確か芳澤先生から、硫酸抱合体等も追加した方がよろしいのではないかという御意見があつたので、本文中には入れたのですけれども、まとめの部分はどちらの方がよろしいのか、御意見等をいただければと思います。

○芳澤専門委員 ヒツジを用いた研究で、硫酸抱合体はかなりわずかな量検出されたという記述で、それ以外の動物種等では、結局こういったデータが出されていないので、全体としては、まだ硫酸抱合体の確認というのは、研究のレベルからすると、十分なのかどうかというのは、やや疑問があるということです。主な代謝経路という中には、うまくグルクロン酸抱合体だけをお示ししたということで、そういう理解でいいのではないかと考えております。

○熊谷座長 それでは、その件につきましてはよろしいでしょうか。

図2はこのままでということをお願いします。

ほかに御意見ありますか。

10 ページの 26 行目に「遠位小腸」という言葉があるのですが、この用語はこれ
でよろしいですか。どなたかお願いします。「小腸遠位部」ではなくて「遠位小腸」でよ
ろしいですか。

○渋谷専門委員 「小腸遠位部」の方がよろしいと思います。

○熊谷座長 では「小腸遠位部」にしてください。

○横田課長補佐 はい。

○熊谷座長 ほかにありますか。

渋谷専門委員、どうぞ。

○渋谷専門委員 9 ページの 11 行目の最後に「すべての組織」と書いてあるのですが、組
織名を全部連ねると結構なボリュームになると思うので「検索したすべての」とか、そう
いう言い方をした方がよろしいと思います。

○熊谷座長 よろしいでしょうか。

○横田課長補佐 はい。

○熊谷座長 では、それはそれでお願いします。

ちょっと記憶が怪しいのですが、9 ページの 12 行目の「2 コンパートメントモデル」の
数字はこれでいいのでしたか。どなたでも結構ですが、もし御存じであればお願い
します。日本語の表記の仕方を私も忘れてしまったのです。

それでは、それについては後で確認してください。

○横田課長補佐 はい。

○熊谷座長 ほかにありますか。

体内動態の部分につきまして、いかがでしょうか。よろしいですか。

化学構造につきましては、いかがでしょうか。

それでは、御意見がありませんでしたら、一応今の時点で、資料 2 につきましては、先
ほど御指摘いただいた点を直していただくということで、また追加の意見等がございまし
たら、事務局の方に御連絡をいただければと思います。よろしくをお願いします。

それでは、先に進みたいと思います。

次に、毒性の部分の審議を行いたいと思います。毒性の部分につきましては、資料 3 に
なりますか。急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性、その他
の毒性としまして、免疫毒性とか血液毒性です。デオキシニバレノールとニバレノールの
複合毒性、ヒトにおける知見、諸外国における評価を大きく 4 つに分けて、それぞれ事務
局から説明をいただいた後に、それぞれについて審議を行うということにしたいと思いま

す。

この2つの毒素につきましても、比較をする必要もあることから、各パートについて一度説明を受けた上で、併せて審議を進めたいと思います。

まず、最初の急性毒性、亜急性毒性の部分について説明をお願いします。

○横田課長補佐 そうしましたら、資料の御説明をさせていただきます。お手元に資料3を御用意いただければと思います。

最初に「2. 実験動物等における毒性」に書いてございますが、前回の審議で御議論いただいたとりまとめ方針に従ってまとめておりますが、毒性データのとりまとめに当たりましては、DONやNIVをそれぞれ投与したときに特異的な毒性兆候を明らかにするために、ほかの毒素が混入している可能性のある自然汚染の飼料を投与した実験というものは、基本的には除いておりまして、精製物を投与したデータを中心にとりまとめたということでございます。

それから、今回の評価は食品中のDON及びNIVの評価ということでございますので、経口投与のデータを中心に整理をしたということでございます。

後ろの参照文献リストを御覧いただくとわかると思いますけれども、このうち本日まとめている一部の文献につきましても、専門調査会の専門委員でございます熊谷専門委員、小西専門委員、渋谷専門委員、高鳥専門委員、芳澤専門委員に加えまして、親委員会の廣瀬委員が著者になっている文献も使用していることを御報告させていただきます。

最初に、デオキシニバレノールの急性毒性から概要を御説明させていただきます。

1ページの11、12行目からでございますが、LD₅₀値は表1でまとめておりますが、マウスのデータが中心ですけれども、そこに書いてあるような数字でございます。

主な毒性兆候としては、消化管やリンパ組織の障害、嘔吐作用といったものが特徴的だということでございます。

具体的なデータは、21行目からでございます。

マウスで消化管の出血や骨髄等の壊死が認められているということでございます。

24行目の試験も大体同様でございます。

28行目以降はブタの試験でございますが、こちらも消化管等に影響が認められたということでございます。

2ページの3行目以降でございますが、これも前回の専門調査会で割と嘔吐が特徴的なので、嘔吐に関しても細かくまとめた方がよろしいのではないかという意見がございましたので、それを踏まえて整理しましたが、ブタの催吐試験の結果を表2という形で整理し

ております。

実際にデータを見ますと、経口だけではなくて、静脈内や腹腔内投与でも経口投与と同じような用量で催吐作用が見られているということで、神経系の作用がメカニズムとしては考えられるのではないかと考えてございます。

10行目以降のところ、ブタの経口投与の場合の最小嘔吐用量が0.05~0.1mg/kg体重であったということでございます。

メカニズムの方は、その下に幾つか記載しておりますが、セロトニン受容体拮抗薬の投与で、DONによるブタの嘔吐は抑制されたという報告があるということでございまして、こういったデータからも神経系を介した作用が推察されるということでございます。

この部分に関しまして、20行目以降に四角の枠囲みで「論点メモ」という形で追記をさせていただいておりますが、ブタの催吐試験で、比較的低用量で嘔吐が認められている点についてどのように解釈するかということでございまして、具体的には、最小嘔吐用量が0.05~0.1という数字でございますが、本日お配りしている参考資料3「DON及びNIVの国際的な評価状況（概要）」という横の1枚紙があるかと思っております。こちらを見ますと、DONの国際的な評価の方ですが、EUやJECFAの方は、後ほど御紹介しますが、Iversonらのデータが2年間のマウスの慢性毒性試験でございまして、この試験のNOAELの0.1mg/kg体重/日を根拠にTDIを設定しているということで、こういった数字と比べましても、ブタの催吐試験の用量が0.05~0.1mg/kg体重と、かなり低い用量で嘔吐が認められているということで、この点は今後評価をまとめていくに当たって、どのように考えるかということが、ひとつ論点としてはあるのかなということで整理をしております。

参考までに、資料3の3ページ目の一番上のところで、JECFAの評価書から、この点に関する考察の部分抜粋しました。JECFAの方では、この嘔吐に関しては、強制経口投与の方が混餌投与よりも嘔吐を引き起こす用量がかなり低い点に着目して、この差は強制経口投与に伴う急速大量摂取の影響と考えると記載しております、実際ヒトが暴露する場合は、混餌投与の方が参考になるのだろうという考察をしております。

ブタの混餌の方はどうなのかといいますと、5ページの亜急性の表で結果をまとめております。表の上から2~5番目辺りがブタのデータでございます。こちらの亜急性毒性の方で見ますと、LOAELやNOAELが幾つかありますが、もう少し高い0.24とか0.19というのがLOAELということで、もう少し高い用量にならないと影響が出てこない。しかも亜急性の方では、特に嘔吐は出ていなくて、認められる所見としては、摂餌量の減少とかという所見が出ているということでございます。

37 ページに付表 1 ということで、基本的に今回は精製品を中心にデータをまとめておりますが、参考として自然汚染とか人工汚染のトウモロコシや小麦等を使ったデータを別途整理しておりますが、こちらのデータを見ますと、デオキシニバレノール以外のかび毒も共汚染している可能性は当然考えられますが、こちらの被験物質を使った混餌投与での催吐試験の結果を見ますと、ブタなどですと、LOAEL あるいは NOAEL が 0.42~0.8 ぐらいということで、もう少し高い用量になっているということでございます。

そういった点も踏まえて、JECFA の方は、今、3 ページの参考で御説明したような判断をしているということでございます。

嘔吐のところは以上でございます。

4 ページ以降は、亜急性毒性試験でございます。

ここで一点間違いがありまして、表番号が「表 5」と書いてありますけれども、これは「表 3」の間違いで、申し訳ないですけれども、以降の表番号は 1 つずつずらしていただければと思います。ここは表の形式でデオキシニバレノールの経口または混餌投与による亜急性毒性試験の結果の一覧表という形でまとめております。

実際のデータを文書で書いてあるのが 6 ページ以降でございます。

「①マウス」の記載をしておりますが、かなりの試験が行われております。

マウスで BALB/c でございますけれども、主に認められている所見というのは、摂餌量の減少や体重減少等ということで、最初の試験ですと NOAEL が 0.67mg/kg 体重/日ということでございました。

10 行目、14 行目以下のマウスの試験も、所見としては大体同じような摂餌量減少であるとか、体重増加率の減少等が認められているということでございます。

17 行目以降の実験は、マウスの強制経口でございます。2.5 とか 7.5 の高用量ですと死亡したということでございますが、もう少し低い用量ですと、消化管系の壊死や骨髄あるいは血液学的パラメータ等に影響が出たということでございます。

26 行目以下、マウスの実験ですけれども、先ほどのマウスと同様で体重増加の減少とか増加率の減少等が認められたということでございます。

6 ページの 35 行目以降の段落は、アセチル DON ということで、DON ではなくてアセチル体の方でも摂餌量の減少等が認められたということでございます。

7 ページの 3 行目以降はラットのデータでございます。こちらの方も先ほどとのマウスと大体似たような所見ということで、摂餌量減少であるとか体重増加抑制認められたということで、LOAEL の方は雌で 0.25mg/kg 体重/日と考えられたということでございます。

16 行目以降は「③ブタ」の関係の試験でございます。

17 行目からの各試験における所見を見てみますと、やはり同様に摂餌量の減少や体重増加率の減少が認められているということでございます。

28 行目以下、31 行目以下の段落も、おおむね似たような所見だということでございます。

8 ページに行きまして、そのほかの動物でございます。

5 行目は「④シチメンチョウ」でございますが、こちらに関しては、摂餌量や体重増加率、血液パラメータ等の影響はなかったということですが、唯一認められた影響というのは、血清中のカルシウムが減少したということでございます。

11 行目からが「⑤サル」のデータでございます。こちらの方はそこに記載しているような用量の単回経口または2週間反復経口投与ということでございますが、血小板数の減少や血小板の付着能の減少、フィブリノゲン濃度減少などの血液凝固系の異常が認められたということでございます。

デオキシニバレノールは以上でございます。

ニバレノールも後ろの方で同様にまとめております。21 ページの 30 行目からがニバレノールになりますので、そちらを御覧いただければと思います。

最初に急性毒性をまとめております。

急性毒性の LD₅₀ 値は、22 ページの表でまとめております。文献数はデオキシニバレノールに比べると少ない状況ではございますが、マウスとラットでそこに記載されているような数字ということでございます。

主な所見は5行目以降でございますけれども、先ほどのデオキシニバレノールと同様に、消化管系に対して影響が出ているということでございます。

14 行目が「(2) 亜急性毒性」でございますまして、まず表形式で亜急性毒性試験の概要を整理してございまして、マウスやラット、ブタ、ニワトリ等のデータを整理しているということでございます。ただ、こちらのニバレノールは、やはりデオキシニバレノールに比べると試験数も少ないということもございまして、特に23ページのラットのデータは、LOAELの方しか求められていないような試験も多いという状況でございます。

実際の各試験の概要をまとめたのが24ページからでございます。

「①マウス」でございますが、主な所見は2行目から、C57BL/6マウスを用いた24日間の混餌投与試験では、赤血球数の減少、あるいは白血球数の減少が認められたということでございます。

7 行目以降もマウスですけれども、血液関係のパラメータで、血漿中のリンや尿素、Ig

Mの減少、アルカリフォスファターゼ、IgGの増加が認められた。

12行目以降の段落でございますが、こちらのデータによりますと、体重減少等が認められたということでございます。

同じく24ページの19行目以降は「②ラット」のデータでございます。

20行目からの段落は、2週間または4週間混餌で摂取させた結果、摂餌量の減少や臓器重量の減少等が認められたということでございます。

27行目以降の段落は、ラットの90日間混餌投与の結果ですが、IgMのわずかな増加が認められた。体重減少が認められたということでございます。

32行目以下は、同じくラットの90日間反復投与毒性試験でございますが、こちらの方は体重減少や臓器絶対重量の減少、白血球数の減少等が認められたということございまして、25ページの1、2行目ですけれども、LOAELは0.4mg/kg体重/日とされております。

25ページの4行目以降は「③ブタ」でございます。

こちらのデータでいきますと、体重や臓器重量の変化は特に認められなかったということで、ただ、病理解剖検査では、胃腸のびらんや腎症が認められたということと、IgAの産生量の時間依存的な増加も認められたということでございます。

同じく25ページの12行目からが「④ニワトリ」のデータでございます。

13行目以降のデータですと、20日間混餌で飼料を摂取させたところ、体重増加率の減少や摂餌量等の減少が認められたということでございます。

最後19行目以下の段落も大体同じような結果で、飼料摂取量の減少等が認められた。

消化管系は、砂嚢のびらんや十二指腸の内出血等が認められたということでございます。

急性毒性と亜急性毒性のデオキシニバレノールとニバレノールの概要は、以上でございます。まして、先ほど論点メモで御説明しましたけれども、嘔吐のところの解釈に関して、特に御意見をいただきたいのと、そのほかお気づきの点があれば、併せて御審議をお願いできればと思います。

説明は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、ただいま御説明いただいたことにつきまして、審議をお願いしたいと思っております。事務局の方からお示ししていただきました論点も勿論ですけれども、その他の部分につきましても、御意見がありましたらお願いしたいと思っております。

それでは、まず、嘔吐に関する解釈ということで、これは論点メモに書かれてありますように、2年間マウス慢性毒性試験でのNOAELよりも低い用量で、ブタにおいて嘔吐が単回投与で、精製した毒素で認められている。

しかし、混餌投与による亜急性毒性試験では、ブタで 0.19~0.24mg/kg という NOAEL になっているということ。それから、汚染飼料を用いた混餌投与では、もう少し高い用量でも嘔吐は認められていないということがあります。不自然な形でピュアな毒素を投与した場合には、非常に低い用量で嘔吐が起こるということですね。

1 つは、ブタとヒトとを比べてどうなのかということがあろうかと思えます。

もう一つは、今の論点メモにあるとおり、より自然に近い形の混餌飼料というものを優先して根拠にした方がいいのではないかという考え方があります。

そこらについて、毒性に詳しい先生、御意見はありますか。

山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 よろしいですか。教えてほしいのですけれども、嘔吐の発生状況は一過性だったのか、そして投与してからどのぐらいで出てきたのか。あるいはブタは餌を抜いていたのかどうかということをお願いです。

○熊谷座長 これは参照文献がありますけれども、今、すべて目を通した方がいいですかね。

○山崎専門委員 後からで結構ですけれども、急毒の場合、通常マウスやラットでしたら餌を抜きますね。だから、異常というか通常でない状態ですね。ブタも空腹のときに投与したのか。もしそうだとすると、通常の状態ではないということになると考えますけれども、どうかなと思いました。

○熊谷座長 今、おわかりになりますか。わからなければ、休み時間にでも調べてください。

私自身の印象という言い方はよくないですが、今までの実験的な観察によりますと、30分以内で起こります。しかも皮下投与で起こります。一過性です。3回ぐらい戻して、大体はそれで納まります。吐くものがなくても嘔吐という反応は起こします。

あと、もしこれに関連して、どなたか知見がありますればお願いいたします。特段ないですか。

それでは、嘔吐につきましては、その点の文献をさかのぼっていただいて、精査していただいてから、またもう一度。

小西専門委員、どうぞ。

○小西専門委員 嘔吐に関しましては、日本でも赤かび中毒というのが戦中、戦後にかけて起こっております。あ那时的状況というのは、空腹時に食べたとか、ヒトにおける症状で何かわかる手立てがあれば、ブタだけではなくて、人間にも同じような嘔吐が起こ

ることはたしかなので、参考になるのではないかなと思いました。

○熊谷座長 この古い知見は、芳澤専門委員にお聞きしたい部分があるのですけれども、いかがですか。

○芳澤専門委員 ヒトのそういう事例提出レポートみたいなものは、北海道で発生したときにありますので、それを今はちょっと思い出せませんが、私も日本語で書かれたものを英語にしまして、国際会議で発表しまして、非常に参考になるという評価を受けましたので、それは1つの参考になるかと思います。

それから、ブタの嘔吐やイヌの嘔吐について、私も30年以上前にやっていたので、詳しいデータは原本を見ればわかると思うのですが、実験系によって最初の嘔吐の時間はちょっと違うように思います。イヌなどでは、投与量にもよりますが、嘔吐がかなり長期にわたって起こっていて、動物がかなり衰弱するような状況がありましたので、その辺のことも、場合によっては表の中に整理できるような形にした方がいいかなと思います。

この表2の表し方ですが、投与経路やサンプルをどういう形で与えたかということも重要な判断材料になると思いますので、その辺も盛り込んで、今、御質問があったような点も含めて、情報を整理しておけば、評価する際に非常に参考になるのではないかと思います。

以上です。

○熊谷座長 それでは、北海道のヒトの事例の文献が入手できたら、是非入手していただいて、それも参考に加えるということをお願いしたいと思います。

○横田課長補佐 では、そうでしたら、申し訳ないですけれども、芳澤先生、もしその文献がございましたら、確認していただくと助かります。

あと、表2の方は、御指摘のとおり、投与経路と被験物質だけではなくて、溶媒や実際にどういう状態、少し絶食して投与したのかとか、そこら辺の情報も少し盛り込んだような形で修正をさせていただきたいと思います。

○熊谷座長 それから、嘔吐につきまして、ブタとヒトの感受性の差で何か情報が得ることができたら、専門委員がお持ちの情報がありましたら、これも後で事務局の方に教えていただければと思います。

それでは、この嘔吐の問題については、引き続き審議ということになります。

ほかにこれだけでなく結構ですけれども、御意見はありますか。

この亜急性毒性試験の表3に丁寧にまとめていただいたわけですが、ここで注目しなくてはいけないのは、NOAELの値が低いものですね。例えばマウスですと0.07という

のがあります。こういうものをどう考えるかとか、右側のブタのところでは、結構低い値が並んでいます。ブタの部分は、例えば5ページの2行目の0.08という数値は、次の0.24との間に結構幅があるのですね。その点があろうかと思えます。それをどう考えるか。

それから、4行目の0.048は、0.048という投与量が最高用量ですので、NOAELとしてはちょっと無理がある。次の0.04も、このドーズでしかやっていませんので、これも使えないだろうとは思っているのですが、そこを最終的にほかの毒性試験とも併せて考えるということになろうかと思えます。

ニバレノールにつきましては、もし御意見や、あるいは足りない文献などがありましたら、是非御指摘いただければと思います。

それでは、この嘔吐、急性、亜急性の部分につきましては、もしこの後でも御意見あるいは不足する部分がありましたら、事務局の方に御連絡いただければと思います。

とりあえず、ここで先に進みたいと考えますけれども、ここで10分休憩をとりたいと思っています。ですので、3時10分から引き続きお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

(休 憩)

○熊谷座長 それでは、そろそろ再開したいと思います。

続きの慢性毒性からの説明を事務局からお願いします。

○横田課長補佐 そうしましたら、引き続き、資料3に基づきまして説明させていただきます。

まず、デオキシニバレノールの慢性毒性・発がん性は、8ページの真ん中辺りからになります。

19行目に「(3)慢性毒性・発がん性」という形でまとめております。こちらで確認できた試験は、1つだけでございます。

B6C3F₁マウスを用いた2年間の混餌投与による慢性毒性試験ということで、認められた所見は25行目以下でございますけれども、摂餌量の減少や体重の減少がまず見られております。

28行目以下でございますが、血清中のIgAやIgGは増加が認められた。そのほか、臓器重量の減少等も認められたということでございます。

31行目からは発がん性に関する記載がございますが、各臓器・組織における前腫瘍性病

変及び腫瘍性病変の発生率と増加は認められなかったということでございます。逆に一部臓器では、発生率の減少等が認められたということでございますが、これに関しては、体重の減少等が認められているということで、そういったことが腫瘍発生率の減少は影響しているのではないかという考察がなされておりまして、36行目ですけれども、NOAELは0.1 mg/kg 体重/日であったということで、JECFA や EU は、この NOAEL を根拠に TDI を設定しているということでございます。

9 ページが生殖発生毒性でございまして、結果を概要の一覧表でまとめております。実際の各試験の記述は、10 ページからでございます。

10 ページの 2 行目からが「①マウス」でございます。

妊娠マウスの発生毒性試験でございまして、胎児吸収や骨格内臓異常等が低頻度で認められたということでございます。

10 行目以下もマウスの試験でございまして、こちらの生殖及び発生毒性試験は、主な所見としては 14 行目でございますが、F0 の雌雄マウスでは、摂餌量や飲水量の減少、雌では体重減少が認められた。胎児や子孫ですけれども、F1a 子孫では生存子数、生後生存数、生後体重の減少など、F1b 胎児では生存胎児数、平均胎児重量の減少等が認められたということでございます。

19 行目以下のところは、少し遺伝子を改変したマウスですけれども、対照に比べて体重が少し減少し、精巣上体の重量が有意に減少したというデータでございます。

26 行目以下は「②ラット」でございます。

27 行目からの試験は、混餌 6 週間投与後交尾させたというデータですが、胎児で腎盂や膀胱の拡張が認められたということでございます。

32 行目以下の F344 ラットでは、有意差はないのですが、妊娠終了時に母動物の体重が軽い傾向が認められたということでございますが、37 行目以下で、いずれの投与群においても骨格異常であるとか、内臓異常等の発生頻度に統計的な有意な影響は認められていないということでございます。

11 ページの 1 行目もラットのデータですが、交配前の雄と雌にそれぞれ投与した生殖発生毒性試験ですけれども、妊娠率が DON 投与群では減少したということでございます。

7 行目以下のところは、DON の水溶液を強制経口投与した結果でございますが、胎児毒性等が認められたということでございます。

12 行目以下は「③ウサギ」のデータでございます。DON を混餌投与したところ、用量が高い場合では胎児吸収率が 100% であり、もう少し低い用量ですと、胎児体重が減少した

ということですが、催奇形作用は認められなかったということですが。

21 行目から「(5) 遺伝毒性」でございます。

12 ページの上に表形式で一覧表をまとめてございますが、細菌を用いた Ames 試験の方は陰性ということで、S9±の両方とも陰性ということでございます。ただし、染色体異常試験がチャイニーズハムスターとかラット初代肝細胞を用いた試験で陽性であったということでございます。

この染色体異常試験に関しては、12 ページの 7 行目以下に「論点メモ」で書かせていただいておりますが、遺伝毒性試験で今、御説明したとおり、一部染色体異常等で陽性の結果等が出ている点に関してどのように考えるかということを書いております。

参考として、諸外国の評価書ですが、JECFA におけるこの点の記載ぶりですが、細菌を用いた試験では突然変異は誘発しなかったけれども、染色体異常が *in vivo* 及び *in vitro* で認められて、一応遺伝毒性を示すことが示唆された。ただし、*in vivo* の試験の異常型というのは、ほとんどがギャップで、この意義は不明だという記載になっております。

この *in vivo* の染色体異常試験は、こちらの方でも確認しようとしたのですが、JECFA の評価書本文での記載はあるのですが、参照文献がそのものを引っ張ると、どうも全然関係ない文献になっておりまして、原著が確認できていないということで、今のところこちらの評価書には、*in vivo* の染色体異常試験の結果は記載していないという状況でございます。JECFA の方は、最終的にはマウスの発がん性試験で発がん性は認められていた点も考慮してのことだと思っておりますが、TDI を設定できるだろうということで、TDI を先ほどの 2 年間慢性毒性試験の NOAEL を基に設定しているということでございます。

13 ページの一番上は、EU の SCF です。こちらの方の遺伝毒性に関する部分のまとめのところですが、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* の試験で染色体異常を誘発したということですが、この濃度は、タンパク質合成を阻害する高濃度といえますか、細胞毒性等が出てくるような濃度なのだろうということは留意すべきだという記載がございまして、最終的な結論の部分では、発がん性であるとか、変異原性は認められていないということで、先ほどの 2 年間の慢毒での NOAEL に基づいて TDI を設定しているという状況でございます。

デオキシニバレノールについては以上でございます。

ニバレノールの方は、25 ページからになります。

28 行目から慢性毒性・発がん性の記載でございます。

マウスの試験が 29 行目からですが、1 年間混餌投与した反復毒性試験のデータが

ございます。ただ、この試験のサンプルなのですが、精製品というわけではなくて、精米でフザリウムを培養後、粉末状にしたものだという事ですけども、著者によりますと、米ではニバレノール以外のトリコテセンを産生しないとされていて、実際アセチル化 NIV も検出されていないということが文献の方には記載されております。そういったサンプルを 1 年間混餌投与したところ、体重増加抑制とか摂餌量の減少が認められたということです。

36 行目以下ですが、白血球数の減少等も認められていて、LOAEL は 0.7mg/kg 体重/日だったということでございます。

38 行目は同じくマウスで、今度は 2 年間混餌投与試験でございます。大体 1 年間と同じような所見が出ておりますが、26 ページの 8 行目以下ですが、腫瘍の方はいずれの投与群においてもニバレノールに起因すると考えられる腫瘍誘発は認められなかったということで、LOAEL が 0.7mg/kg 体重/日であったということでございます。

その次は純粋な慢性毒性試験というわけではないのですが、11 行目以下は、ニバレノールのアフラトキシン B₁ による肝細胞がん誘発への影響をした試験ということで記載しております。17 行目のところですが、12mg/kg 飼料/日の NIV を投与した雌で、AFB₁ による肝細胞癌誘発を逆に抑制するような効果があったということでございます。

19 行目以下はラットの試験ですが、中期肝発癌試験というものが実施されたということでございまして、結果は 25 行目以下のところですけども、ニバレノール単独投与群では GST-P 陽性肝細胞巢の出現等に顕著な変化は起きていないということでございます。

以上が慢性毒性・発がん性の部分でございます。

31 行目から、生殖発生毒性でございます。

まず、マウスの試験でございますが、精子形成細胞であるとか、精細胞の壊死等が認められたということでございます。

36 行目も同じくマウスです。ただし、ニバレノールの方はデータが少なかったもので、これは投与経路が経口ではなくて、腹腔内のものも参考で記載しております。腹腔内投与でやった結果、38 行目ですけども、死産等が認められて、胚致死等の増加も認められたということですが、奇形は観察されなかったということでございます。

27 ページの 3 行目は同じくマウスの試験でございますが、こちらは混餌投与あるいは強制経口投与したデータでございます。母動物の体重増加抑制や胚毒性などが認められたということと、胎児の方でも子宮内の体重増加遅延等が認められたということでございますが、催奇形成は認められなかったということでございます。

14行目からは「(5) 遺伝毒性」でございます。

こちらの方は、やはりデオキシニバレノールに比べるとデータは少ないのですが、15行目から、チャイニーズハムスターの細胞を用いた *in vitro* の試験において代謝活性化系の存在下で染色体異常がわずかに認められたということと、姉妹染色交換の頻度もわずかに増加が認められたということでございます。これは文献に書いてあったのですが、この影響は非特異的なもので、タンパク質合成阻害に起因するものであることが示唆されたという解釈がなされております。

20行目以下、チャイニーズハムスターの細胞ですけれども、こちらの染色体異常試験でも、対照群の2～3倍の数の染色体異常を誘発したということですが、ただ出現頻度は5%以下ということで、これは陽性とまでは言えるのかどうか微妙な増加ということだと思います。

24行目以下は、チャイニーズハムスターCHO細胞、あるいはICRマウスを用いて、コメットアッセイを行ったデータがございまして、まずニバレノール存在下で培養細胞系CHO細胞でDNAを損傷したということと、*in vivo* のコメットアッセイでもニバレノール、用量は20mg/kg体重ということで、かなり高用量ですけれども、その経口投与で、一部臓器でDNA損傷が認められたということでございます。

31行目からの「論点メモ」のところですが、デオキシニバレノールと同様に遺伝毒性試験でも一部陽性の結果が出ている点についてどのように考えるかということでございます。

参考で、JECFAではニバレノールの評価を行っていないのでデータはございませんが、EUのSCFでのニバレノールの評価結果を見ますと、既存のデータからは遺伝毒性を適切に評価できないとしているということで、データセットがかなり限られていて、評価できるほど十分なデータがないという解釈だと思いますが、そういった形でEUはまとめているということでございます。

説明は以上でございます。

○熊谷座長 どうもありがとうございました。

それでは、遺伝毒性に関する解釈の論点の部分とその他の部分につきまして、御意見をいただければと思います。

まず、遺伝毒性といっても、発がん性込みでお考えいただいた方がいいのではないかと思います。山田専門委員の方で遺伝毒性のことで何か御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○山田専門委員 まず、デオキシニバレノールの方ですけれども、細菌を用いた試験では

陰性という結果で、染色体異常試験の方が陽性にはなっているのですが、実際、逆だったらあれなのですが、染色体異常試験の場合は、偽陽性が出ることも多くて、特に強いものでなければ、Ames 試験が陰性の場合というのは、あまり重要視しないという判断になることが多いです。しかも、発がん性も認められていないようですので、恐らくこの物質に関しては、ヒトに影響を及ぼすような遺伝毒性は、性質としてはそんなに高くないと考えていいのではないかと思います。

しかし、もう一つのニバレノールの方は、やはり判断するにはデータが少し足りない。まず Ames 試験がないようですので、これは事務局で調べていただいた参考文献の中に Ames 試験がない。これは SCF の方でも、既存データからは評価できないとしているというところからしても、多分実際ないということなのではないかと思うのですが、私は調べ切れていないのですけれども、もしあるようなら探していただきたいと思うのです。

ここでも染色体異常試験は弱い、あまり強くないとは書いてあるのですが、実際のドーズが 37 ng/mL というのはかなり低い濃度なので、この低い濃度であまり強い染色体異常を誘発していないといっても、これだけではもう少し高いドーズでないといふことがあるので、判断しかねるところがあります。

ですから、実際この SCF の判断のように、このままでは判断するにはデータが不足していると考えます。

以上です。

○熊谷座長 恐らく発がん性については、このニバレノールにつきまして、1年間混餌投与試験、2年間混餌投与試験が行われていて、ここには記載がありませんけれども、ちょっと記憶が怪しいのですが、たしかこの研究につきましては、発がん性は組織も全部調べているのですね。どうだったでしょうか。

○渋谷専門委員 たしか調べております。

○熊谷座長 ということは、発がん性は認められなかったと考えてよろしいわけですか。

○渋谷専門委員 マウスにおきましては、発がん性はないという記載であります。

ただ、ラットは行われていないですね。

○熊谷座長 マウス1種類だけですけれども、発がん性は認められないということです。

ですので、発がん性が認められていないとするならば、遺伝毒性について情報がこれ以上必要かどうかというところはどうでしょうか。

○山田専門委員 確かに発がん性はないようなので、例えば恐らく新しく試験をしたとしても、そんなにあっと驚くような陽性の結果が出るとは思えないのですが、立場上難しい

のですけれども、そうなるとう遺伝毒性試験をしなくていいみたいなことになってしまうので、遺伝毒性としては明確には評価できないということしか言えないと思います。勿論、恐らくそんなに強いものではないだろうという推測はできるのですが、それが評価と言えるかどうかというところですね。

○熊谷座長 渋谷専門委員、どうぞ。

○渋谷専門委員 先ほどラットでは発がん性試験がやられていないと言いましたけれども、一応肝臓に対する発がんプロモーション作用はラットではありそうだとということで、ラットでニバレノールの発がん性試験をやると、肝臓に対する腫瘍誘発効果はあるかもしれません。ただ、それが遺伝毒性が背景にあって起こるかどうかというのはわからないということであります。

○熊谷座長 そのドーズはわかるのですか。

○渋谷専門委員 調べないとわかりません。

○熊谷座長 では、是非その情報を次回までにいただければと思います。

それから、26ページの26～28行目は短期の試験ですけれども、これはあれですか。

○渋谷専門委員 これは今、申し上げた内容です。

○熊谷座長 そうですか。単独投与群で顕著な変化を引き起こさなかったとありますけれども。

○渋谷専門委員 2段階発がん性試験という試験を行っております。

○熊谷座長 アフラトキシンを投与してですね。

○渋谷専門委員 はい。

○熊谷座長 そうするとプロモーション作用が確かにあると。ということは、フモニシンと同じ扱いになるわけですね。そうするとドーズが問題になりますが、しかし、これは比較的高いドーズですね。わからないのですか。体重当たりになるとどのぐらいですかね。0.7mg/kgですかね。ということは、上の慢性毒性試験の方が優先度は高いということになりますか。いずれにしても0.7ですので、それでプロモーターですので、遺伝子に損傷を来して発がんする物質の中に、データは少ないですけれども、入らないだろうとすると、慢性毒性試験のNOAELは優先順位が高いということになるように思っているのですけれども、そこら辺の考え方も少し御意見を聞かせていただいて、先ほどのデータの部分も情報を更に、先ほどのこの文献ですね。この104と105の文献を精査していただければと思います。

それから、先ほどの慢性毒性試験につきましても、組織のところを見ていると思ってい

るのですが、これももう一度精査していただければと思いますが、いかがでしょうか。ほかに御意見はありますか。

ニバレノールにつきましては、遺伝毒性があるかどうかというところがクリアーできるかどうかというところが問題になろうかと思えます。

ただ、先ほどの短期の投与試験だと、それ単独ではどうも見られないという理解でいいのですね。

○渋谷専門委員 単純に短期にニバレノールを投与しても、発がんプロモーション作用というのは多分確認できないので、DENという発がん物質をアフラトキシンをイニシエーターとしてニバレノールを投与したときにプロモーション作用が見られたということは、発がん性の可能性が高いということです。

○熊谷座長 そうなのですが、要するにそのイニシエーションと申しますか、その部分の作用はないと考えていいわけですね。

○渋谷専門委員 それはイニシエーション期に投与してみないとわからないです。

○熊谷座長 それは短期試験ではわからないのですか。

○渋谷専門委員 わかりません。

○熊谷座長 ということは、現時点で遺伝毒性があるや、なしやというのは、非常に難しいという理解ですか。

○渋谷専門委員 この発がんプロモーション作用に対する遺伝毒性の関与というのがはっきりしないとよくわからないと思えます。情報が足りないということです。

○熊谷座長 ほかに御意見ありますか。

それでは、もしないようでしたら、次の項目に進みたいと思えますので、免疫毒性などについて、事務局の方から説明をお願いします。

○横田課長補佐 そうしましたら、次の項目の免疫毒性等に関して御説明させていただきます。

13 ページがデオキシニバレノールのその他（免疫毒性・血液毒性等）になります。

まず、7行目の（6）でございます。

最初に「①免疫毒性」ということで、9、10行目で概要をまとめておりますが、主な所見としては胸腺とか脾臓の重量減少、感染抵抗性の低下、白血球数の減少などが報告されているというところでございます。

12行目から具体的なデータがございます。

マウスのデータでございますが、かなり広範にやられております。13行目の段落でござ

いますが、マウスに5週間強制経口投与したところ、ヒツジ赤血球に対する抗体応答が抑制されて、脾臓や胸腺の重量が減少し、血清中の α -グロブリンが減少したというデータがございまして、この追試等も行われておりまして、22行目以下ですけれども、リステリア感染から死亡までの時間が用量依存的に短縮したという報告もございまして。

25行目のマウスの試験も2、3週間の混餌投与ですけれども、大体同じような形で、ヒツジ赤血球の細胞応答が弱くなったり、リステリアの感染抵抗能が減少したりしているということでございまして。

32行目以下も同じくマウスの6週間混餌投与の試験ですけれども、白血球数が用量依存的に減少したという報告もございまして。

36行目以下も同じくマウスの試験でございまして、同様にヒツジの赤血球に対する応答等に影響が認められたということでございまして。

14ページの6行目からのBALB/cマウスのデータは、*Salmonella Enteritidis*の感染に対する抵抗性の検討が行われたということでございまして、高用量の方ですと感染による死亡が認められたということでございまして。

14行目以下のマウスの試験でございまして、胸腺や脾臓の重量が減少した。

23行目以下、授乳中のマウスの試験でございまして、こちらの方は逆に乳房炎起炎菌の*Staphylococcus*や*Mycobacterium avium*感染の症状軽減が認められたという報告もございまして。

マウスは以上で、29行目からがニワトリでございまして。

こちらはデオキシニバレノールを含有する飼料を与えたところ、ニューカッスル病ワクチンに対する抗体応答は抑制されたという報告もございまして。

36行目からがブタのデータでございまして。

15ページの1行目ですけれども、破傷風毒素に対する二次抗体応答が用量依存的に減少したというデータもございまして。

4行目からですけれども、子ブタにDONを混餌投与したところ、血液学的検査や血液生化学等に変化は認められず、免疫応答の作用も特に認められなかったというデータがございまして。

15ページの13行目からは、②としてIgAの関係の報告でございまして。

14、15行目は概要をまとめた部分ですが、特にマウスですけれども、IgAに対する影響が認められている。マウスでは、腎糸球体メサンギウム細胞にIgA沈着が起こって、それに伴う腎症などの報告もあるということでございまして。

17 行目以下が個別のデータですけれども、マウスに 6 週間混餌投与した結果、0.4mg/kg 体重/日以上で血清の IgA が増加したということでございます。

22 行目、26 行目も同じような試験で、やはり血清 IgA が増加したという報告がございます。

33 行目からの B6C3F₁ マウスのデータで、先ほどの慢性毒性試験のデータと同じデータですけれども、こちらの方では雌で血清の IgA と IgG が用量依存的な増加を示したということです。

37 行目から同じくマウスのデータですけれども、16 ページの 1 行目ですが、パイエル板のリンパ球あるいは脾臓リンパ球の IgA 産生量が有意に増加したというデータがございます。

3 行目の段落も大体同様のデータです。

7 行目から、マウスにデオキシニバレノールを週 3 日間、4 週間強制経口投与した結果でございますけれども、血漿中の IgA あるいは GST の活性が増加したということございまして、こちらの用量は 14、15 行目ですが、IgA の増加が 0.071mg/kg 体重/日から有意に増加したと書いてありまして、かなり低い用量で認められたということでございます。

済みません、ここの単位は「/日」となっておりますが、たしか週 3 日で 1 回辺りの用量なので、多分 1 週間に直すと半分以下になるのかなと思います。ここは「/日」は付けない方が適切かと思っておりますので、そこを修正していただければと思います。

16 行目から、同じくマウスで、少し短いですが、8 日間連続強制経口投与をしたところ、血漿中の IgA は、高用量 7.5 では逆に減少したという報告もございます。

21 行目から、同じくマウスで 24 週間投与した結果、血清の IgA レベルが増加して、更にこれによってヒト糸球体腎炎に似た糸球体メサンギウム細胞への IgA 沈着が引き起こったという報告がございます。

26、35 行目のマウスの実験も大体同様で、腎糸球体の IgA 沈着が認められたという結果でございます。

17 ページの 4 行目は特殊なマウスで、全身性エリテマトーデスのモデルマウスということでございますが、こちらの方でも IgA 腎症が誘発されたということでございます。

10 行目の段落はブタでございますが、こちらはここに記載されているような用量で特段血清 IgA は変化していないということでございます。

14 行目以降のもう一つのブタの試験では、血清中の IgA が増加したという報告もございます。

IgA に関しては以上でございます。

17 ページの 19 行目からは「③サイトカイン発現」でございます。

こちらマウスを中心にいろいろ試験が行われておりまして、インターロイキン等の炎症や免疫性サイトカインが遺伝子とかメッセンジャーレベルで誘導されることが報告されています。

23 行目以下に具体的なデータがございます。

マウスのデータは 23、29 行目からの段落でございます。29 行目の段落のマウスのデータですと、炎症性サイトカインや T ヘルパー 1 型サイトカイン、T ヘルパー 2 型サイトカインが誘導されたということでございます。

38 行目も同じくマウスのデータでございますが、こちら幾つかのインターロイキンについて、mRNA が用量依存的に増加したというデータがございます。

18 ページの 6 行目からのマウスのデータも、同様に各種サイトカインの mRNA 発現の検討をしております、いろいろ影響が認められているということでございます。

28 行目以下は「④リンパ系組織におけるアポトーシス」ということでまとめております。

こちらは *in vitro* の実験でございますが、マウスの胸腺や脾臓、あるいはパイエル板由来の T 細胞におけるデキサメタゾン誘導性のアポトーシスをデオキシニバレノールは阻害したというデータがございます。

33 行目以下は、マウスマクロファージ由来細胞で、濃度依存的にアポトーシスを誘導したという報告もございます。

37 行目からは「⑤血液毒性」でございます。

マウスに混餌で 14 日間 DON を投与した結果、赤血球数の減少が認められたという報告がございます。

19 ページの 2 行目はラットでございますが、血漿中のハプトグロビンが有意に増加したというデータがございます。

5 行目は *in vitro* でございますが、ラットの赤血球を溶血するということも報告されています。

13 行目以下は「⑥その他」でございます。

ヒト肝芽腫細胞系のセルラインで、DON や NIV を添加した培地で培養した結果、細胞増殖が抑制されたという報告があります。

18 行目以下の実験では、初代ラット肝細胞で細胞傷害作用が用量依存的に認められたという報告もございます。

23 行目以下は、ヒトの大腸腺癌細胞系のセルラインですけれども、こちらでいろいろ形態を見ますと、異常形成等が認められたということで、29 行目のところですが、DON が腸細胞分化の構造的機能的な影響を及ぼす可能性が示唆されたということでございます。

36 行目以下は、ヒトの造血前駆細胞に DON を暴露したデータですけれども、その結果、コロニー形成能が阻害されたという報告もでございます。

20 ページの 3 行目は、ラットの骨髄細胞から分離した造血前駆細胞ですけれども、こちらにも同様にコロニー形成阻害が高用量では認められたということでございます。

その次のヒト臍帯血、ラット骨髄由来の顆粒単球前駆細胞でも大体同じような阻害が認められたということでございます。

16 行目以下でございますが、ヒトリンパ球を DON の存在下で培養したところ、細胞増殖が抑制されたというデータでございます。

23 行目、ブタの腸で DON を暴露させたところ、1 μ M では影響はなかったという報告がございます。

26 行目、ノックアウトマウスや野生型のマウスに DON を投与すると、血清中の IgA の上昇がどちらも同様に認められた。ただし、IgA の腎臓への沈着は、野生型マウスに比べて IL-6 のノックアウトマウスの方が少なかったという報告です。

30 行目以下は酵素への影響に関して、各種キナーゼに対する影響が認められているということで、こちら辺に DON が作用を及ぼしている可能性が示唆されたという報告がございます。

21 ページの 15 行目の四角に「論点メモ」がございますが、ここのその他の毒性の部分で挙げておりますのは、先ほどマウスを用いた試験で比較的低用量で IgA の増加が認められているという部分がございますが、その点についてどのように解釈するかということで、具体的には先ほど御説明した中で、16 ページの 7 行目が一番低いデータだと思うのですが、こちらでいきますと 0.071mg/kg 体重を週 3 日、4 週投与で IgA が増加したということで、この 0.071 は週 3 日なので、1 週間に直すともう少し小さい数字になると思いますが、いずれにしても 2 年間の慢性毒性試験の NOAEL0.1 よりも低い用量でも多少影響が認められているようなデータもあるということでございます。

ただし、この実験は経口投与ということで、原著を確認しますと、アラビアゴムを溶媒に使っていて、強制経口投与でやっているということで、ほかのマウスの混餌でやっているようなものは、もうちょっと高用量にならないと影響が出ない可能性もあるのかなというところだと思います。

この点に関しては、21 ページ目の論点メモに戻っていただきますと、①は 2000 年の JECFA での結果ですけれども、免疫毒性等に関しては、マウスの試験結果で、リステリアに関する宿主抵抗性の抑制に関する NOEL は 0.25、サルモネラの抑制に関する LOEL は 0.12 としております。また、抗体反応に関する NOEL は、マウスで 1 mg/kg 体重/日、自然汚染飼料を与えたブタでは 0.08 としている。

②の EU の SCF の方は、マウスの感染症に対する感染性増大の NOAEL は 0.25mg/kg 体重/日としているということでございます。

先ほど御説明したマウスの IgA が非常に低いデータというのは、割と新しい 2005 年ぐらいの文献で、JECFA や SCF の評価のときにはまだ発表になっていなかった文献ということで、そこはこの評価のときには多分加味されていないんだろーと思っておりますが、諸外国の評価の概要は以上でございます。

ニバレノールの免疫毒性は、28 ページからでございます。

1 行目から「(6) その他 (免疫毒性・血液毒性等)」ということで、DON と同じような形でまとめております。

「①免疫毒性」でございますが、マウスの 1 年間混餌で白血球減少等が認められたというデータ。

7 行目のトランスジェニックマウスでございますが、IgG や IgA の産生が有意に阻害されたというデータ。

12 行目の F344 ラットの 90 日間混餌ですけれども、こちらは IgM は若干増加したが、IgG、IgA は変化がなかったというデータがございます。

19 行目のラットのデータでございますが、細胞障害性の T 細胞が障害を受けたり、NK 細胞への細胞毒性が観察されたというデータがございます。

25 行目からは、IgA の変化の関係でございます。

ニバレノールはデオキシニバレノールと同様に、IgA に対する影響であるとか、IgA 腎症の報告があるということでございます。

29 行目からは、先ほどのデオキシニバレノールでかなり低い用量で影響が認められた試験と同じ文献でございますが、ニバレノールも同様の 0.071 という用量で IgA の上昇が認められた。

32 行目は、マウスに 4 または 8 週間混餌投与したところ、糸球体へ IgA の沈着や血清 IgA の増加が認められたということでございます。

37 行目からは「③サイトカイン発現」でございます。

トランスジェニックマウスにニバレノールを混餌投与したところ、29 ページの 2 行目でございますけれども、IL-4 産生の阻害であるとか、IL-2 産生の増加が認められたということでございます。

4 行目のマウスのデータでございますけれども、パイエル板のリンパ球で IgA 産生細胞が有意に増加していたということございまして、これらの細胞を細かく調べますと、Th2 型のサイトカインの mRNA が増加しているということで、Th2 型のリンパ球が活性化されているということが報告されています。

11 行目からが「④リンパ系組織におけるアポトーシス」でございます。

12 行目からのマウスのニバレノールを経口投与した結果ですけれども、パイエル板や胸腺でアポトーシスを誘導したという報告がございます。

23 行目からのマウスのデータでございますが、こちらではリンパ球のアポトーシスが用量依存的に胸腺、パイエル板や脾臓で増加した。

27 行目は *in vitro* のデータでございますが、マウスマクロファージ細胞にニバレノールあるいはデオキシニバレノールの存在下で培養したところ、濃度依存的にアポトーシスを誘導したという報告がございます。

36 行目からが血液毒性でございますが、こちらはマウスに 30 日間強制経口投与した結果、血液学的、あるいは生物科学的なパラメータに特に影響は認められなかったということでございます。

30 ページの 2 行目からのマウスのデータですが、24 日間混餌投与ですけれども、こちらの方では有意な赤血球の減少あるいは白血球の減少が認められたということでございます。

8 行目からのマウスのデータでございますが、こちらの方でも白血球数の減少が認められたということでございます。

最後 30 ページの 14 行目以降が「⑥その他」でございます。

15 行目からがヒト末梢血から分離したリンパ球の *in vitro* の実験でございますけれども、マイトジェン誘発性の増殖を阻害したということでございます。

18 行目以降の段落も大体同様のデータで、ヒトリンパ球の増殖がニバレノールで阻害されるというデータがございます。

24 行目以下は HeLa 細胞でございますけれども、こちらではポリリボソームの分解を引き起こした。そのほかのヒト由来細胞でも増殖阻害が認められた。

28 行目以下の段落ですが、ウサギの網状赤血球にニバレノールを作用された結果、タンパク質の合成が阻害されたということです。

32 行目は、エールリッヒ腹水腫瘍細胞で DNA 合成を阻害したということでございます。

34 行目は、マウス繊維芽由来の 3T3 細胞で細胞毒性を検討した結果、DNA 合成の IC₅₀ は NIV と DON で大体同じぐらいのレベルであったということでございます。

31 ページの 2 行目ですけれども、樹状細胞等にも影響を引き起こすということで、これが免疫毒性の原因の一因ではないかという報告もございます。

最後 11 行目から「論点メモ」のところでございますが、先ほどのデオキシニバレノールと同様でございますけれども、特にマウスで IgA の増加が比較的低用量で認められている点についてどのように考えるかということで記載をしております。

免疫毒性・血液毒性の部分は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、お示しいただきました論点の IgA の部分について御意見ありますか。非常に低い投与量で IgA が増加するという論文が幾つかありますけれども、この IgA が増加しただけでアドバースエフェクトとみなすかどうかということも、御意見をお聞きできればと思います。

確かに IgA 腎症であれば間違いなくそうだと言えるのですが、この IgA、IgM、IgG などというのは、増加した方がむしろいい場合もあるのではないかという気もするのですけれども、いかがでしょうか。

渋谷専門委員、どうぞ。

○渋谷専門委員 IgA 腎症に至る場合も結構ありますので、マウスに起きている IgA の増加というのは、多分最終的には IgA 腎症につながるのだらうと思います。

Th1 のみならず、Th2 サイトカインも誘発いたしますので、多分そういったことが IgA 産生細胞の活性化を導いて、IgA 沈着を腎糸球体に及ぼすであろうと思います。

また、ブタでも IgA が増加するという報告が DON、NIV ともにありますので、多分種を超えて同じような現象が起こっていると解釈できるのではないかと思います。

○熊谷座長 ほかに御意見ありますか。

小西専門委員、どうぞ。

○小西専門委員 私は渋谷先生と少し異なる意見を持ってしまして、IgA のレベルが上がったのは、少なくともマウスではよく見られますけれども、ラットでは見られなかった。ブタにおいても、例えば 17 ページの 10 行目のところに書いてありますが、血清 IgA の変化は見られなかったという報告もありまして、種を超えて不変的に起こるところまでは言い難いという印象を持っております。

IgA の異常亢進ですが、一般に熊谷先生がおっしゃるみたいに、体にいい IgA というの

は、ダイマーIgAとして腸管に分泌されるものでありまして、このトリコテセン系かび毒で亢進するのは、どちらかというモノマーIgAで、産生されると血液中に出てしまうタイプです。血液中のIgAが高くなるので、その処理のために腎臓に行って、そして腎臓で腎症を起こしてしまうというメカニズムが考えられていますので、もしヒトでも同様の毒性があれば、マウスの結果は毒性評価には非常に重要なポイントになるかと思いますが、なぜラットに起こらないでマウスにしか起こらないのかとか、その違いがわからないので、専門の先生に是非教えていただければと思っております。

○熊谷座長 動物種によってIgAを測定している実験データを全部表にして示していただくことが必要かなと思います。それが目的でない慢性毒性試験あるいはそれより短い試験についても、IgAを測定しているデータがある文献につきましては、それを全部並べて表にする必要があるかもしれないですね。

今、言われたラットにつきましても、その情報を事務局の方に。

○小西専門委員 ラットで増えないというのは、もう既に評価表に書いてありまして、先ほど横田さんが説明してくださったのですが、28ページの14行目に「IgGおよびIgAのレベルは変化しなかった」とございます。これが1つラットでの報告になっております。

○熊谷座長 それから、病原体と一緒に投与した文献が2つありますけれども、これをどうみなすか。特にサルモネラの文献なのですけれども、これは動物の例数が十分にあるのでしたか。

○小西専門委員 たしかこれは私たちが行なった結果だと思いますが、動物は5匹使っています。それが十分かどうかはわかりません。

○熊谷座長 そうですね。その辺りをどうするかによって、2000年のJECFAの値が変わってくるかどうかということになるかと思いますが。

ですので、今の文献をもう一度関連の専門委員に精査してもらって、改めて表を整理して、次回もう一度検討することにさせていただければと思います。

今の件について、ほかに御意見ありますか。

小西専門委員、どうぞ。

○小西専門委員 今回のサルモネラまたはリステリアの感染実験の話ですけれども、これは2000年のJECFAでもう既に討議されていると理解しておりますが、そのときのJECFAの評価というのは、どういう評価になっているかはおわかりになりますでしょうか。そうしたら、それを参考にすることができると思います。

○熊谷座長 それは記録にもしありましたら、次回お示しいただければと思います。

たしか総合的に判断して、ほかの研究がそうでない値、それより上の値が多かったので、それは外したと記憶しているのです。ただ、それがもし記録にありましたら、次回お示しいただければと思います。

ほかにございますか。

○横田課長補佐 済みません、JECFAの結果に関しては、卓上の薄い方のファイルに、JECFAのモノグラフを英語の原文と日本語訳をしたものを載せています。ページ番号が打ってなくて申し訳ないのですが、日本語訳の一番後ろから3、4枚ぐらい戻ったところで、ヒトにおける観察というものが下の方に書いてありまして、その直前に、マウスにおけるリステリアとかサルモネラの宿主抵抗性のコメントが書いてあります。そこを読みますと、マウスにおける2つの試験結果は、デオキシニバレノールが *Listeria monocytogenes* 及び *Salmonella Enteritidis* に対する宿主抵抗性を抑制し得ることを示唆しており、第1の試験ではということなので、リステリアの方に関しては、NOELは0.25、第2の試験ということで、サルモネラの方はLOELで0.12ということで、JECFAの方では判断しているということだと思います。

ただ、LOELは0.12ということで、最終的にはNOAELの0.1をとってTDIは設定したということなのかとは思いますが。

○熊谷座長 慢性試験のNOAELをとったということです。今の件についてはよろしいですか。

それでは、免疫毒性につきまして、一覧表を用意していただいて、次回確認をしたいと考えます。

それから、毒性関連の専門委員におかれましては、是非その関連文献をもう一度精査していただければと思っております。

ほかにも免疫毒性あるいは血液毒性について御意見はありますか。

それでは、時間も押していますので、次の項目について、事務局の方からまた御説明をお願いします。

○横田課長補佐 そうしましたら、最後の部分になります。DONとNIVの複合毒性以下を御説明させていただきます。

資料3の31ページの15行目「C. DONとNIVの複合毒性」を御覧いただければと思います。

16行目からが *in vivo* の試験でございます。

17行目はマウスですけれども、こちらにDONとNIVを単独または併用した試験をしてお

りまして、併用で血漿中の IgA の増加、GST 活性の上昇に相加的な影響が認められた。それから、血漿中の尿酸値の増加に相乗的な影響が認められたという報告がございます。

22 行目からの段落は、DON と NIV というよりは、DON とアセチル DON とか、ほかのかび毒との併用でございます。こちらの試験では、DON とその他トリコテセンとの間に複合作用は認められなかったという報告がございます。

28 行目以下はブタの試験でございますが、こちらでも DON と T-2 トキシンで併用試験をしたデータでございます。摂餌量減少とか体重増加抑制が認められたということでございます。

32 ページの一番上、ブロイラーの試験も DON と T-2 トキシンのデータで、7、8 行目ですが、いずれも相加性は認められなかったということでございます。

11 行目以下は「② *in vitro*」でございます。

12 行目は、Vero 細胞やラット脾臓細胞のタンパク質合成に及ぼす阻害作用ということでございますが、タンパク質合成の抑制に関して、そこに書いてあります DON とそのほかのトリコテセン、フザリウムカビ毒が同時に暴露された場合、相乗や拮抗作用は認められなかったということでございます。

19 行目以下は、ヒト末梢リンパ球の *in vitro* の試験でございますが、こちらは DON と NIV、あるいはそのほかのトリコテセンですけれども、いずれのフザリウムカビ毒も単独でリンパ球増殖を抑制したということでございますが、24 行目以下で、NIV と DON も含めたその他毒素を組み合わせた場合の阻害作用は相加的であり、相乗的でなかったという結果が得られております。

28 行目以下は、酵母を培養したシャーレでの増殖抑制を見た酵母に対する毒性の比較でございますが、こちらの結果は、DON と NIV の組合せは相乗作用を呈したということでございます。

34 行目以下は、ブタ全血細胞の Con A によるマイトジェン誘導性細胞増殖に及ぼす抑制でございますが、結果は 38 行目の最後からですけれども、DON と NIV で相乗あるいは相加効果は認められなかったということでございます。

33 ページの 2 行目から、マウスマクロファージ由来細胞株を用いた試験でございますが、こちらでも NIV と DON の同時暴露による相互作用はなかったということでございます。

9 行目から「論点メモ」で四角囲みがありますが、この複合毒性に関するこれまでの知見から、前回から議論をいただいておりますけれども、グループ TDI の設定に必要な情報が十分にあるかどうかという部分を少し御意見いただければと思いますが、参考として、ヨ

ヨーロッパ、EUのSCFでございますけれども、2002年にトリコテセン系のグループ評価を行っていますが、T-2トキシシ、HT-2トキシシ、NIV及びDONのグループ評価については、入手可能なデータが限られており、評価したすべてのトリコテセンに対するグループTDIを設定する裏付けにはならなかったということで、EUはグループTDIの設定を保留しているという状況でございます。

34ページは「3. ヒトにおける知見」でございます。

2行目「(1) 臨床的所見」ですけれども、DONに暴露されますと、30分以内に悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい、発熱といった急性作用が認められるということでございます。

9行目から「(2) 疫学研究」という形で、表形式でまとめておりますが、実は純粋な疫学というほどの細かいデータはほとんどなくて、主に中国のデータでございますが、実際の食中毒の発生事例でありますとか、食道がんのハイリスク地域とコントロール地域での汚染実態を比較したようなデータ等が幾つか書いてありまして、そういったものとの因果関係が示唆されるという報告もございますが、ほかの因子を完全に排除しているような、きちんとコホートみたいな形で精密にやられたような意味での疫学研究というものはほとんどないという状況でございます。

そういったことから、こちらのヒトのデータから直接評価を行うのは、現状ではなかなか難しい状況なのかなということでございます。

35ページの3行目からは「4. 諸外国における評価」ということでまとめております。

4行目から(1) JECFAでございますけれども、2000年にDONの評価をしておりまして、先ほど来から議論に出てきておりますが、マウスの2年間混餌投与試験で発がん性が認められていない。それから、この試験で最低用量群の平均体重は対照群より低かったけれども、生物学的にこれは重要ではないということで、NOAELを100 μ g/kg/日として、これに安全係数100をかけて、暫定の最大耐容1日摂取量を1 μ g/kg/日と設定したということでございます。

ニバレノールの方は、JECFAではこれまで評価は特に行われていないということでございます。

16行目から「(2) IARC国際がん研究機関(IARC)モノグラフ」です。

36ページに行きまして、93年とかなり古いのですが、フザリウム属に由来する毒素の発がん性について評価を行っておりまして、結果としては、ヒトのデータは証拠が不十分であるとか、データが入手できていない。実験動物の方も証拠が不十分ということで、結論

としては、発がん性について分類できないということで、IARC のグループ 3 という分類になっているということでございます。

13 行目から「(3) 欧州連合 (EU) の食品科学委員会 (SCF) 意見書」でございます。

EU の方は、99 年に DON、2000 年に NIV、2002 年にトリコテセン系のグループ評価を行っております。

まず、DON の方ですけれども、17 行目からでございますが、発がん及び変異原性が認められなかったことから、マウスの長期混餌投与試験で得られた NOAEL 0.1 に不確実係数 100 を用いて暫定 TDI を $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重と設定しているということでございます。

NIV の方は 22 行目以下でございますが、マウスの長期混餌投与試験の LOAEL $0.7\text{mg}/\text{kg}$ 体重に LOAEL を使用することと、データベースが限られているということで、不確実係数の通常 100 に追加の 10 を用いて、合計 1000 を適用して、暫定 TDI を $0.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定しているということでございます。

26 行目以下が、グループ評価でございます。こちらは先ほどの論点メモでも説明しましたが、入手可能なデータが限られているということで、グループ TDI の設定は保留という形で意見書が出されているという状況でございます。

説明は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、御意見をいただきたいと思えます。

複合毒性ということなのですが、これにつきましてはいかがですか。文献の 130 はそこにありますか。

○小西専門委員 はい。

○熊谷座長 これは「相加効果は認められなかった」と書いてあるのですけれども、その。

○小西専門委員 根拠ですか。

○熊谷座長 そうではなくて、それは認められないのですけれども、拮抗的な作用は認められていないですか。

○小西専門委員 拮抗的な作用は認められていません。DON 単独、NIV 単独、そして DON+NIV をそれぞれのドーズで振ってグラフを書いているのですけれども、一番毒性が強いのが NIV、その次に DON で、DON と同等の毒性を有しているのが DON+NIV です。一番毒性がないのが DON+NIV です。

○熊谷座長 DON+NIV のそれぞれの量はどうなっているのですか。

○小西専門委員 それぞれの量は、全部同じではないのですけれども、DON+NIV に関しては、DON 単独の量+NIV 単独の量を足したものと比較しています。それぞれ単独の量です。

だから量としては多くなっているわけです。

普通だったら、トータルで相加作用があれば、DON+NIVが複合的になって、DON単独やNIV単独よりもより毒性が強くなるはずなのです。

○熊谷座長 それはむしろ毒性が低くなっていないのですか。

○小西専門委員 毒性が低くなっています。

○熊谷座長 毒性が低くなってしまっているのではないですか。ということは、どちらかがどちらかに阻害しているのではないですか。

○小西専門委員 同じレセプターを取り合っているということですか。

○熊谷座長 あたかもそのように見えたのですがね。

○小西専門委員 そうですね。

○熊谷座長 ちょっと細かい話になるので、この文献は毒性関係の先生に精査していただきたいのです。この文献ではなくて、相互作用はなかったという文献につきまして、本当にそうかどうかということを経験のデータに戻って見ていただけますとありがたいのですが、けれどもね。

いろいろ専門委員にお願いしてしまったのですけれども、今のことも含めて、事務局の方から御連絡くださるようお願いしたいのです。お願いだらけで済みません。

それから、ほかに複合毒性について御意見ありますか。これは形がほとんど同じといってもいいぐらいで、つまり側鎖の部分がHとOHだけなのです。なので、NIVについて改めて毒性学的な研究をやりたくならないのです。もうDONでほとんどわかってしまっているんで、構造はその側鎖の部分1か所だけが違うので、要するにリポフィリシティがちょっと違うだけだろうと思ってしまうわけです。ですから、よほど強制されないと研究をしたくないということが背景にあるのです。

ですから、これからどのぐらい待てば、新たに似たような研究が出てくるかというのは、非常に私自身は疑問に思っているのです。

○小西専門委員 DONとNIVは確かにOHが1個付いているか、付いていないかの違いなのですが、吸収率から考えると、DONの方が体内への吸収率はいいですね。NIVは非常に吸収率が悪い。それを細胞にかけた場合には、やはり同じことが起こって、毒性に関与するだろうと思います。ただ、構造が似ているから同じような作用をするかと考えるのは、ちょっと早いのではないかなと思います。

○熊谷座長 ですから、作用の強弱というのはあるだろうと思うわけですね。ただ、その性質的な違いが果たしてあるかどうかについて、結構なさそうに思うわけですよ。

○小西専門委員 一般的に今までトリコテセンの毒性メカニズムはリボゾームのタンパク合成のところに作用して、阻害するという考え方が多いですね。リボゾームに結合することによって、いろいろシグナルトランスダクションが起こって、アポトーシスを起こしたり、サイトカインを出したりという流れにきているので、最初の結合するところのレセプターと一緒に取り合っているのではないかとか、そういう考え方ができると思うのですけれども、そういうふうに考えれば、もうトリコテセンは全部一緒に評価できると思います。リボトキシンというか、リボゾームに結合するというところが一番の毒性であると考えます。

○熊谷座長 御意見はわかりました。

ほかに御意見はありますか。

山崎専門委員、どうぞ。

○山崎専門委員 これを精査するときには、いわゆる2物質についてあげていくということになるのですか。文献が回ってきた場合に、それを読みますね。DONとNIVの複合作用だけをあげていくという作業になるわけですね。

○熊谷座長 そうです。つまり、これはパブリケーションされたものについて、その著者が相加作用はないと一言と済ませているけれども、よく見てみると、インヒビットしたりする作用がデータから読み取れたりする場合があります。そこを精査していただきたいと思っているわけです。

アブストラクトとか、そのパブリケーションのコンクルージョンの部分を読むと、相加作用はないとか、相乗作用はないと書いてあるけれども、データを見てみると、そうでない作用がある場合が実はあったのです。なので、そこを是非見ていただければと思います。

○山崎専門委員 わかりました。ほかの物質も使っていますけれども、それは無視していいということですか。

○熊谷座長 はい。NIVとDONだけでお願いします。

それでは、これも次回もう一度丁寧に検討して、結論を出したいと思います。

ほかに全体を通して御意見はありますか。何か不足するデータとか、もうちょっと報告書をそろえてもらいたいとか、そういうものがありましたらお願いします。

○小西専門委員 1つだけよろしいですか。

先ほどの遺伝毒性のところ、評価するのにデータが少な過ぎるという御意見だったのですが、IARCの評価が薄いファイルの方に入っていますね。この表をこちらの評価表に加えることは、可能性としてはいかがでしょうか。

○横田課長補佐 確認しますけれども、基本的に加えることは可能だとは思いますが、原著が全部こちらでそろっているかどうかをもう一回点検してみないとわかりませんが、一応原著がきちんと確認できたものを中心に今回整理しているという形になっておりますので、一部原著がない場合には、取扱いをどうするかということは、また相談させていただければと思います。

後で確認はさせていただきますけれども、恐らく大部分はもう既にカバーはされているのかなとは思いますが、もう一度念のためちゃんとチェックをした上で、抜けているものがあれば、追加を検討したいと思います。

○熊谷座長 それでは、そういう方向でよろしくをお願いします。

ほかにもしありませんでしたら、今日の続きを次回、それが終わってから、暴露状況に関する部分などの検討に進みたいと思います。

事務局の方から何かありますか。

○横田課長補佐 そうしましたら、御指摘があったところは、こちらの方でも次回までに資料等を準備させていただきたいと思いますが、先生方にも各分野について御確認とか、文献等の精査をお願いするかと思いますので、よろしくをお願いします。

○熊谷座長 それでは、今日の議題は以上です。

次回については、日程調整の上、御連絡さし上げます。よろしくをお願いします。

今日はどうも長い時間ありがとうございました。