

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第 15 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 22 年 2 月 5 日（金） 10:00～12:08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

熊谷座長、荒川専門委員、大島専門委員、合田専門委員、小西専門委員、
渋谷専門委員、高鳥専門委員、伏谷専門委員、矢部専門委員、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、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 デオキシニバレノール及びニバレノールに関する評価書（案）たたき台

資料 2 DON の各種毒性試験における無毒性量等の比較

資料 3 NIV の各種毒性試験における無毒性量等の比較

参考資料 1 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 2 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

○熊谷座長 おはようございます。定刻になりましたので、第15回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催します。

今日は13名の専門委員が御出席です。お一人遅れてまいります。今日のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第を御覧ください。

それでは、議事に入ります前に、事務局から資料の確認をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、お手元に配付してあります議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきます。本日の配付資料は議事次第、座席表、専門委員名簿のほか5点ございます。

資料1が、評価書（案）のたたき台でございます。

資料2が「DONの各種毒性試験における無毒性量等の比較」。

資料3が「NIVの各種毒性試験における無毒性量等の比較」。

参考資料1といたしまして「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2といたしまして「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の考え方（案）」でございます。

卓上の方には参考文献等をファイルで置いておりますので、適宜御参照いただければと思います。

配付資料の方は以上でございます。特に不足等はございませんでしょうか。

○熊谷座長 資料についてはよろしいでしょうか。

それでは、議事次第に従いまして、議事を進行させていただきます。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ます。

資料1の1ページの目次を御覧ください。前回までに「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」「2. 実験動物等における毒性」「3. ヒトにおける知見」「4. 諸外国における評価」まで審議を行いました。

今回はこれに加えて、「5. 暴露状況」を加えています。また、これまでの論点等を整理して、食品健康影響評価についてもたたき台の案としてまとめられるところまではまとめて、1冊の評価書（案）たたき台としております。

前回の審議では、毒性部分について全般的に審議を行って、問題点の洗い出しを行いま

した。今回はその審議結果を踏まえて、資料を修正しておりますので、この修正点を中心に項目ごとに事務局からまず説明を行ってもらい、その後、御意見をいただくということで審議を進めたいと思います。

次に暴露状況につきまして、新しく加わっておりますので審議を行い、最後に食品健康影響評価のとりまとめ方について検討をお願いしたいと思います。

今日の審議では事前に資料をお送りしていただきましたので、大体的内容については御確認いただいていると思っております。また、事前に事務局からお伝えしておりますとおり、今日は毒性の論点メモの部分で、中でも特に IgA の部分を中心に議論を行いたいと思います。効率的に審議について、御協力をお願いします。

それでは、代謝等の部分までの修正点と、毒性に関する知見で急性・亜急性毒性の特に嘔吐の部分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、資料の方を御説明させていただきます。お手元の資料1の評価書（案）のたたき台を御用意いただければと思います。

先ほど熊谷座長の方から御説明があったとおり、今まで項目ごとに資料を分けていたのを今回合体して評価書という形で一とおり整理をさせていただいております。

まず前半の修正点について御説明いたします。

6 ページ目からが「Ⅰ．背景」となっており、細かい文言を若干直しているところはございますが、大きな修正は特にございません。

新しく追加したところといたしましては、11 ページ目の「4．発見の経緯」でございます。前回までで安全性に係る知見の部分を整理した際に、特に日本人の研究グループのデータをかなり多く引用しているということもありまして、14 行目からのところと 24 行目からのところですが、DON とか NIV の毒性に関する研究を我が国の研究者が中心になって進められてきたというような部分の内容を追記させていただいております。

12 ページからが「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」でございます。

最初に「(1) 吸収、分布、代謝、排泄」でございます。前回の調査会で単語の修正等、細かいところがございますが、意見をいただいておりますので、そういった部分を中心に細かいところを幾つか修正をしておりますが、内容的に大きな変更はございませんで、新しく追加したところといたしましては、17 ページの 37 行目から 18 ページの 1 行目まででございます。脱エポキシ化体で代謝されることによって細胞毒性は少し減少したということで、代謝によって多少解毒化に進んでいるということを示唆する知見を 1 つだけ追加したところがございます。

代謝のところは以上でございまして、その次に毒性のところでは 21 ページ目からでございます。

最初にデオキシニバレノールの急性毒性ということで、21～22 ページにまとめております。

23 ページの表 4 でございます。こちらが「デオキシニバレノール (DON) を投与した実験動物における嘔吐のまとめ」ということで、前は強制経口のデータしかまとめておりませんでした。24 ページに混餌のデータ等も併せて同一の表で整理したということで、この表は大分修正の方をさせていただいております。

実際のデータを見ますと、23～24 ページのブタの強制経口の方ですと、嘔吐が認められた最小投与量が 0.05～0.1 くらいと比較的低い用量で認められている。一方、24 ページの真ん中辺から、ブタの混餌の方のデータですと、もう少し上の用量まで嘔吐が認められていないということでございます。

25 ページの論点メモのところ、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すが、26 ページのアンダーラインを引いているところですが、食品健康影響評価の方向性 (案) ということで記載しております。

嘔吐に関してはブタの単回経口投与において、かなり低い用量 0.05～0.1 mg/kg 体重で認められた。ただし、これは溶媒として水または生理食塩水を用いた強制経口投与の結果であるということで、混餌投与だともう少し高い用量で嘔吐は認められていないというデータがあるということで、実際にこのブタの強制経口投与で認められた嘔吐は急速摂取の影響と考えられ、実際にヒトが食品から暴露する際には、混餌の方の結果を考慮すべきではないかということでまとめております。

その用量の比較が表だけだとなかなかわかりづらいかと思ひまして、資料 2 の方で図の形で示しておりますが、上の 3 つが嘔吐の部分の試験でございます。資料 2 で最初のブタの催吐試験が精製 DON の強制経口投与を水とか生理食塩水でやったときということです。

参考となる NOAEL としては JECFA あるいはヨーロッパの SCF で TDI の設定根拠としている 2 年間の慢性毒性試験の NOAEL が 0.1 ということで、この数字が 1 つの目安になるのだろうということで、これよりも若干低い用量で出ているということでございますが、先ほどから御説明しておりますとおり、混餌投与ですともう少し上の用量まで嘔吐が出ていないというような状況で、このような結果が異なる知見に対する解釈に関しては、先ほど資料 1 の 26 ページ目で御説明したようなまとめ方でまとめてはどうかということで、案とい

う形で示しているところがございます。嘔吐のところは以上でございます。

資料1の27ページ目からが亜急性毒性試験の方でございます。こちらは前回お示ししましたものと若干細かい文言修正の方はしておりますが、特段内容的に大きく変わっているところはありません。27～28ページが表形式でまとめておりまして、30ページから文章で書いております。32ページまで動物種ごとにまとめているところがございます。デオキシニバレノールは以上でございます。

53ページからがニバレノールの方の急性毒性、亜急性毒性でございます。こちらの変更点といたしまして、まず53ページの真ん中15～20行目の段落でございますが、デオキシニバレノールのところで嘔吐が問題になったということで、ニバレノールのデータについて精査をしましたら、ニバレノールの嘔吐に関するデータはあまり数がなかったということですが、アヒルで投与経路は皮下投与ということではございますけれども、嘔吐が認められたというデータがあります。

ニバレノールではなくて、4-アセチル化ニバレノールということではございますけれども、その皮下投与でも同じく嘔吐が認められたというデータを一部追記したということでございます。

その下の亜急性毒性の部分に関しては、表形式で前回からまとめておりますが、54ページの上から4つ目、参考文献番号が185番、#237番のラットのデータが前回抜けておりましたが、新しく追加したということで、後ろの文章の方ですと56ページの15～19行目の段落でございますが、F344ラットを用いた試験では、特段影響は認められなかったという部分を追加しております。

56ページの15行目「1群雌雄核12匹」の「核」が間違っておりますので、「各」に修正していただければと思います。

そのほかに動物種ごとにまとめるということで、順番を入れ替えたりはしておりますが、内容的に大きく変わっているところはありませんで、57ページの真ん中辺りのニワトリの部分までで亜急性については記載を整理しているということでございます。

デオキシニバレノールとニバレノールの急性毒性、亜急性の説明は以上でございます。先ほど御説明した嘔吐の部分を中心に御審議をお願いできればと思います。

説明の方は以上でございます。

○熊谷座長 ありがとうございます。それでは、今の御説明で御質問がありましたら、お願いします。

56ページの中ごろですけれども、今、御説明いただいた「有意差はなかった」ですけれ

ども、これは対照群と比べてということになりますか。

○横田課長補佐　そういうことでございます。

○熊谷座長　これは対照群は溶媒のみ投与と考えていいのですか。

○横田課長補佐　原著の方を確認しまして、わかりましたら、後でまた御説明したいと思います。

○熊谷座長　それでは、御質問がないようでしたら、特に嘔吐の部分につきまして、事務局でお示しいただきました嘔吐の26ページの食品健康影響評価の方向性ということですが、これにつきまして御意見はありますでしょうか。どうぞ。

○伏谷専門委員　この嘔吐試験ですが、キャリアに水あるいは生理食塩水を用いたから、混餌投与よりも高く出ているのだろうと。これは溶解度はどうなのでしょう。一般的に餌などと一緒にした方がより吸収は高いように思うのですが、水溶液あるいは生理食塩水に溶かした方が高く出るとするのは奇異に感じるのです。

○熊谷座長　これは水に溶ける濃度と理解しております。水のようなもので強制経口投与すると、御自身でバリウムを飲むのをおやりになったと思いますけれども、そうすると速やかに腸の方に移行してしまいます。これは濃度をはかった実験があるかどうかわかりませんが、ただだと吸収されるのではなくて、割と早い速度で吸収されるのだろうと。直接の証拠は今ここにはありませんけれども、そういうふうと考えられるのではないかと考えております。

これにつきまして、どなたか御意見はございますか。

○伏谷専門委員　この溶解性を見ますと、水によく溶けると書いてありますけれども、どの程度溶けるのか。クロロホルムに溶けるし水にも溶けるとするのは、なかなか面白い性質だと思って拝見していました。

○熊谷座長　これは実際には、濃度的にはどのくらいまで溶けるか御存じですか。

○芳澤専門委員　今回、評価対象物質になっているDONについてもNIVについても、そういった基本的なデータがしっかりしたのが実はないです。非常に定性的で、溶媒に溶ける、水に溶けるとするのは、どのくらい溶けるかというデータは実はないです。私は研究してきて、そういうことがあまり明確にしないままやっていたという面もあるのですけれども、そういう状況です。

今、御指摘の紛らわしい文章表現ですけれども、26ページの囲った中のアンダーラインのあるところで、2行目に「ただし、これは溶媒として水又は生理食塩水を用いた」云々という、これを付けているためにやや誤解して、むしろ強制的に投与したと。一気に胃と

かそういうところに強制的に投与した結果、低用量でも嘔吐反応が一気に吸収されて出たということですね。仮にどういう溶媒とか何かに溶かしたにしても、そういうことが原因ではないかと思えます。

これは例えば水に溶かして、飲み水として自由に摂取させた場合にどういうふうな反応が出るとか、そういうことと比較すればよくわかるのではないかと思えますけれども、そういうデータは特にないのではないのでしょうか。

○熊谷座長 ほかによろしいですか。どうぞ。

○小西専門委員 今のお話の追加で、水に溶かして自由に飲ませた場合は飲まなくなりません。ですから、強制的に飲ませないと、この用量は体内に入っていないということだと思います。

○熊谷座長 どうぞ。

○山崎専門委員 急性の#128でかなり低い用量で出ます。この文献を読みますとカニューレで直接入れていますので、胃の中に入ったのではないかということが考えられますので、かなり濃度が高くなったのではないかと考えております。

○熊谷座長 基本的にはよろしいのでしょうか。つまり混餌投与と混餌投与による結果を実際にヒトが食品から暴露する場合には、混餌投与による結果をどちらかと言えば考慮すべきだという趣旨です。それはもし御異議がなければ、こうしたいと思えます。

先ほどの言葉ですけれども、強制経口投与の場合でも、例えば個体に吸着させて、無理やり入れてしまうということもないわけではなくて、その場合はおそらく水よりも吸収は悪いかもしれないとは思っています。これは直接的な証拠がないので、よくわからないですけれども。

ですので、ここはこの組み合わせの結果が正直なところなのかなど。多少誤解を生むかもしれないかもしれませんが、ただ、もうちょっといい表現があれば、その方がいいかなと思います。今、びしっとこの表現が決まれば、お示しいただければと思います。

ないようでしたら、語句の細かいところは修正がいつでもできますので、最後にも勿論修正できますので、今は基本的に実際にヒトが食品から暴露する場合に、混餌投与による結果を考慮すべきであるということで、確定したいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、先に進みます。先にこの考え方についてお諮りしたのですけれども、表のとりまとめ方、先ほど修正点を御説明いただいたわけですが、これにつきましても、もし御意見があればお伺いしたいと思いますので、よろしく願います。

それでは、この表につきましても、もし何か過不足がありましたら、後ほど御指摘いた

できればと思います。先に進みます。

次に、慢性毒性、発がん性毒性、遺伝毒性について審議を行いたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、説明させていただきますが、その前に先ほど熊谷座長から御質問がありました、ニバレノールの亜急性で追加したところ、56ページの15行目からのF344ラットの部分でございますが、有意差がなかったというのは対照群と比べてということで、原著を確認した結果、対照群はコントロールで蒸留水投与した群ということございましたので、御報告させていただきます。

次の慢性毒性・発がん性の資料を説明させていただきます。資料1の32ページをお開きいただければと思います。

最初にデオキシニバレノールの方の「(3)慢性毒性・発がん性」でございます。こちらの方は前回、発がん性で病理をしっかり見ているのかという御意見がございまして、32ページの一番下から33ページにかけてでございますが、探索している臓器の名称を個別に列挙させていただいております。

33ページの12行目に表6という形で、慢性毒性は1つだけですけれども、一応表形式で整理をさせていただいております。

16行目以下が「(4)生殖発生毒性」でございます。こちらは特段大きな変更点はございません。

36ページの11行目からが「(5)遺伝毒性試験」でございます。こちらにも大きな変更点はございません。

37ページが表8で遺伝毒性試験の結果をまとめておりますが、前回IARCのモノグラフ等で抜けているものがあれば、追加した方が良くはないかという御意見がありました。事務局で表を確認しましたところ、特段抜けている試験はなかったということでございます。

37ページの8行目から論点メモで、この遺伝毒性試験で一部陽性が出ているけれども、この部分についてはどのように判断するかということで書いております。

38ページの8行目から食品健康影響評価の方向性(案)ということで、この部分を前回の御意見等も踏まえて、案を書いております。遺伝毒性試験で染色体異常試験等の一部で陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、またマウスの2年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったということ踏まえますと、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられたということでございます。

IARCの方でもグループ3という評価がなされているということで、以上から、デオキシニバレノールについては、現時点のデータからは遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDIを設定するという方向で考えていってはどうかということでまとめの案を記載しております。デオキシニバレノールについては以上でございます。

続いて、57ページからがニバレノールの方でございます。57ページの26行目からがニバレノールの「(3)慢性毒性・発がん性」でございます。最初に慢性毒性試験ということで、1年間と2年間のマウスの混餌投与試験を書いておりますが、先ほどのデオキシニバレノールと同様に病理を確認している臓器名等を追記したことと、58ページに表形式でも整理して、新しく表13として追加したということでございます。

58ページの「②その他」ということで、前回まではまとめて書いてしまっておりましたが、アフラトキシンとの併用したデータは参考ということで、後ろの方にその他と段落を分けて整理したということでございます。慢性毒性・発がん性は以上でございます。

59ページの23行目「(4)生殖発生毒性」でございます。29～33行目を見え消しで消しておりますが、こちらのデータは腹腔内投与のデータだったということで、今回は一応混餌を中心に整理をするということにしておりますので、この部分は腹腔内ということで削除をしたということでございます。

60ページの表14という形で、生殖発生毒性試験の数は少ないのですけれども、一応表形式でも整理したということでございます。

60ページの17行目「(5)遺伝毒性」でございます。24～26行目に染色体異常試験を1つ新しく追記をしたということでございますが、結果としては今までのデータと大体似たような形で、若干染色体異常の誘発が認められているというようなデータでございます。

61ページの表15ということで、ニバレノールの方はあまり数が多くはありませんが、遺伝毒性試験の結果も一覧表形式で整理をしたということでございます。

ニバレノールのまとめを論点メモという形で61ページの13行目から記載しております。先ほどと同じように遺伝毒性試験の結果、若干陽性の結果も出ているが、どのように判断するかということでございまして、19行目から食品健康影響評価の方向性(案)ということで書いておりますが、こちらの方は遺伝毒性試験では染色体異常試験の一部で陽性が得られているが、既存のデータがかなり限られていることもございまして、現時点では遺伝毒性について評価をすることは困難と考えられたという形でまとめております。

一方、マウスの2年間慢性毒性試験で発がん性は認められていないということ。IARCではグループ3と評価されているということとをトータルで判断しますと、ニバレノールにつ

いては現段階においては遺伝毒性であるとか、発がん性があるという明確なデータがないということで、とりあえず TDI を設定するという方向で考えていってはどうかということで、まとめの方を記載しております。

慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性の部分は、以上でございます。

○熊谷座長 ありがとうございます。ただいまの説明に対しまして、質問あるいは御意見がありましたら、お願いします。

○伏谷専門委員 発がん性、遺伝毒性はタンパク質合成の阻害が作用機序ということでしょうか。

○熊谷座長 発がん物質の作用機序はいろいろありますが、この場合は発がん性がないです。

○伏谷専門委員 遺伝毒性は。

○熊谷座長 遺伝毒性につきまして、その機序ということですが、このことについて、どなたか御意見をいただけますか。

○山田専門委員 遺伝毒性に関しましては、データが少ないので判断しにくいです。、染色体異常だけが陽性になる場合が時々ありまして、これは培養細胞で見ているのですが、基が日本語のサマリーだけなので、詳しい条件がわからないのですが、通常こういうようなデータが出ているときは、濃度を上げて致死感受性が高くなってきたところ、つまり、死ぬ間際に最後の一番高いドーズでだけ染色体異常が出るような形のデータが非常に多くて、そういうのはあまり重要視しないことにしています。

せっかく試験を実施した意味がないように思えますが、特にほかに例えば Ames 試験が陰性であるなど、ほかの試験では陽性ではなく、染色体異常試験だけ、一番高いドーズでだけちょっと上がっているというような、それも非常に高いというよりはコントロールに比べて 2～3 倍というデータが出ることが多い。この物質に関しては、慢性毒性試験が行われていますので、それが出ていない場合は、染色体異常試験で見られた反応はあまり生理学的に意味があるようなものではないのではないかと解釈するのが通説です。

○伏谷専門委員 これだけいろいろな試験が行われていて、このトリコテセン関係の毒の作用機序はほとんどわかっていないような感じを受けるのですけれども、何が問題なのか。

○熊谷座長 バイオケミカルな変化について、どなたか御説明をいただければと思います。少なくともタンパク合成はかなり昔からわかっています、それが非常にセンシティブな反応であると。

○伏谷専門委員 タンパク合成阻害が実際にどの毒性に結び付いているか。

○熊谷座長 タンパク合成の結果、何が起こるかということですね。そのところは、一時にいろいろな現象が起こるので、私自身がやろうとしても結構難しいなという印象を持っていますが、その辺りはいかがですか。

○矢部専門委員 関係する内容は17ページに記載されていると思うのですが、私もこのところは大変興味深くて、検討しているのですが、ここから行くとタンパク合成のところがターゲットなのかなという印象ですが、それ以上について情報をお持ちの方がいらっしゃれば。

○熊谷座長 それについては、まだ研究の余地があり余るほどあるということになります。

それでは、先ほどの食品健康影響評価の方向性につきまして、御意見をいただければと思います。まずデオキシニバレノールにつきましては38ページ、ニバレノールにつきましては61ページです。これについて、御意見をいただければと思います。

○伏谷専門委員 両方に言えることなのですが、意味のわからないところがあります。ヒトに対する発がん性について分類できないというのは、どういう意味でしょうか。

○熊谷座長 これはIARCがいろいろな化学物質の発がん性を評価するときに、私の表現はあまり正確ではないのですが、これは大部分は疫学になりますが、ヒトに対して明確な発がん性を示す証拠があるかどうかというような視点で判断しています。

勿論、実験動物においても、その発がん性を示す十分な証拠があるやなしやという判断をしています。それでグループ分けしているのですが、これは分類できないというのは、この表現だったかどうかは忘れてしまいました。

○伏谷専門委員 日本語がこれだとわからないです。

○熊谷座長 グループ3だと、要するにその証拠がないというような表現かもしれないと、実は今お聞きして思っているのですが、英文のものがあると思いますので、その点は後で事務局の方で確認をしてください。

○横田課長補佐 ほかの汚染物質などの調査会で今まで使っている表現との並びとかもありますので、日本語が直訳的でわかりづらいところもあるかもしれませんが、同じ用語を使っている場合は、そういう形で御了解いただければと思いますが、いずれにしても確認してみます。

○渋谷専門委員 日本語でもグループ3は、分類できないという表現をされています。

○伏谷専門委員 どういう意味ですか。

○渋谷専門委員 判断に足る資料がないということです。

○熊谷座長 ほかによろしいでしょうか。要するに遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できないということと、したがって、TDIを設定することが可能であると。ここの論点はそこに集約できると思うのですが、この点につきまして、もし何か御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

慢性毒性試験で組織を見ていますので、それで確認できていないということが非常に重要な根拠となっております。デオキシニバレノールについては、この方向性でよろしいでしょうか。それでは、そういうことにさせていただきます。

次は 61 ページのニバレノールの方向性ですが、これにつきましてはいかがでしょうか。これにつきましても遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、TDIを設定することが可能と判断されたということになります。もし御異議がなければ、こういう方向性で行きたいと思います。それでは、この方向性でまとめるということをお願いします。

次に免疫毒性、特に血中 IgA への影響につきまして、審議を行いたいと思います。まず事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、資料の説明させていただきます。デオキシニバレノールについては資料 1 の 38 ページからが免疫毒性になります。

「①免疫毒性」について「a. 免疫応答及び感染抵抗性への影響」ということでまとめておきまして、この部分は前回と大きな変更はございません。前回、できたら表形式で見やすくまとめられないかという御意見がございまして、41 ページの表 9 でございますが「デオキシニバレノール (DON) の免疫応答及び感染抵抗性に対する影響」ということで整理をしております。

表を見ていただきますと、41 ページの下から 2 番目はマウスの飲水投与でございますけれども、サルモネラ・エンテリティディス感染症の抵抗性のところが 0.12 という用量で少し影響が出ているということで、比較的低いデータになっているのかということと、その次の 42 ページの下から 2 つ目のブタの混餌のものでございますが、こちらは破傷風毒素に対する二次抗体応答が減少傾向ということで、直接その破傷風感染という話ではないのですが、抗体応答が 0.072 と比較的低い用量で影響が出ているというところがございます。

42 ページの 4 行目からが血中の IgA レベルの変化のところがございます。43～44 ページと動物種ごとに順番等は入れ替えの方を行っておりますが、基本的に内容的には前回お示したものと大きな変更はございませんで、こちらの方も表形式で実際にどのくらいの用量で影響が出たか見やすくまとめられないかという意見がございましたので、45 ページの表 10 でございますが、IgA 産生への影響ということで、各試験ごとに影響が認められた量、

認められなかった量等を整理しております。

この表を見ますと、45～46 ページの上 2 つくらいまでマウスのデータを見ますと、大体 IgA 産生への影響が認められた量は 0.4～2 mg/kg 体重で、認められなかった量が 0.1～0.7mg/kg 体重の用量でございます。

46 ページの上から 3～5 番の試験はかなり高用量でございますが、真ん中のところのマウスの試験で 1 つ、0.03 ということで比較的低い用量で影響が出たということもございません。ただし、この試験は左側の投与方法を見ていただきますと、混餌ではなくて強制経口投与ということで、投与の回数も週 3 日で 4 週間ということでございますして、用量等も週 3 回投与を 1 週間 1 日辺りという形で換算した数字ということではございます。

そのほか、46 ページの下の方はもう少し高い用量ということでございますして、資料 2 の方で実際にこの用量を図でわかりやすく示したものがございますが、そこで資料 2 の一番下の 2 つが免疫系への影響ということでまとめておりますが、今、表で御説明したとおり、マウスを用いた試験で混餌の方ですと 0.1～0.7 くらいまで IgA の変化なし。IgA が増加しているのが 0.4～2 くらいということでございますが、今、御説明したとおり 1 つだけ 0.03 という用量で少し上昇し始めているというデータもございます。IgA のところは以上でございます。

資料 1 に戻っていただきまして、47 ページ目からがサイトカイン発現。48 ページ目がリンパ系組織におけるアポトーシス。49 ページ目の血液毒性ということですが、ここは特に大きな変更はございません。

49 ページ目は最後「③その他」でございますが、ここも似たような試験をわかりやすくするため順番は入れ替えておりますが、基本的に内容自身は前回お示したものと変わっておりません。

51 ページの 18～21 行目、マウスマクロファージ由来の細胞株を用いた LPS 刺激の試験を 1 つだけ追加をしておりますして、この結果は NO の産生が少し低下したという知見があるということでございます。

52 ページの四角の囲みで論点メモという形でまとめております。今、御説明したとおり、特に IgA の関係のところをどのように判断するかという形で、前回も実際のデータをよく精査して判断していく必要があるという御意見だったと思っておりますけれども、一番下の食品健康影響評価の方向性（案）は、結論めいたものはまだ書いていない状況ではございますけれども、今、御説明したようなところの検討が少し必要ということで、最初の○ですけれども、感染抵抗性は先ほど御説明したとおり、一部の試験で若干低めの用量で影響が出

ているということですが、これはどのように判断をするかということ、感染抵抗性なので普通の毒性試験とは違う特殊な試験なのかなというところもございますが、これは最終的にTDIとかを考える際には、どのように取扱うかということが1点目。

2番目の○のIgA産生の方でございますけれども、先ほど御説明したとおり、1つだけですけれども、低い用量で出ているような試験もあります、実際にIgAの上昇だけでなく、もうちょっと用量が上がってくると実際に腎臓の糸球体へのIgAの沈着でありますとか、腎症みたいな症状が出てくるということで、その辺りの関係でありますとか、種差についてマウスではかなり出ていますけれども、ほかの動物だとあまり出てこないということで、そういった部分も踏まえて、どのように判断していくかということが論点になるのかなと考えております。

ニバレノールの方の免疫毒性は62ページ目からでございます。大体同じような形で、まず最初に免疫応答への影響という形でまとめております。この部分も若干順番を入れ替わたりしておりますが、内容的には前回と変わってはおりません。

62ページの一番下、34行目からがIgAの項目でございます、63ページの一番上、1～4行目のデータは前回記載がなかったということで追加したところでございます。こちらはC54B16マウスで、そこに記載されている用量を週3回4週間経口投与したところ、IgGは少し増加しましたが、IgAの方は変化がなかったというデータを追加しております。

同じく63ページの30行目からで、今度はブタの方のデータでございます。そこに記載されているような用量で混餌投与したところ、こちらの方もIgAに変化はなかったというデータを追記しております。

64ページ目はさっきのDONと同じような形で、表16という形で実際に用量を整理しております。実際の数字を見ていきますと、64ページの一番上のマウスのデータですと3.8 mg/kg体重で特段IgAの影響はなしというデータがございます。

上から2番目は、先ほどのデオキシニバレノールと同じ文献でございますけれども、0.03と比較的低い用量で少し増加が見られた。

上から3つ目はもう少し高い用量0.9でIgAの増加であるとか、腎臓の病理についても少し影響が認められたというデータでございます。

一方、下から2つ目ですけれども、ラットのデータでございますが、6.9とかなり高い用量でも影響は出ていないというようなデータでございます、こちらの方も数字だけだと理解しにくいところもございまして、1枚紙の資料3で、図でどれくらいの用量かをわかりやすく示しております。

真ん中の縦の点線がヨーロッパのSCFでTDIの設定根拠にしているLOAEL0.7というところがございませけれども、それと比べると、マウスの1試験だけ0.03と低い用量でIgAの変動が出ているということでございますが、その他の試験はそれよりももう少し高用量でないとIgAの方は影響が出ていないというようなデータでございます。ニバレノールのIgAは以上でございます。

65ページからがニバレノールのその他ということで、サイトカイン発現、リンパ系組織におけるアポトーシス、66ページで血液毒性、その他ということでまとめております。こちら順番を入れ替えたりはしておりますが、特段内容的には大きな変更はございませんで、1つだけ追加した試験は67ページの5～9行目、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、NO産生への影響ということのデータを1つ追加しております。

最後にまとめて論点メモが68ページの四角囲みでございます。こちらはやはり先程のデオキシニバレノールと同様、IgAの影響について、どのように判断するかということで、食品健康影響評価の方向性は先ほどのデオキシニバレノールと大体同じようなところが論点になるのではないかとという形で記載をしているところでございます。

資料の説明は以上でございます。

○熊谷座長 ありがとうございます。それでは、まずデオキシニバレノールの方から御意見をいただければと思います。52ページの論点メモの部分について、特に御意見をいただければと思っております。

表9で行きますと、先ほどの説明の中にありましたように、非常に低レベルで免疫毒性が認められている論文が2つあります。そのほかを見ますと、それぞれの報告によって値が結構違っているということがありまして、IgA産生につきましても同じようなことが言えます。

特に比較的低用量で影響が認められている部分をどういうふうに解釈していくか。IgAだけのパラメータをどの程度重要視するかということです。その辺りについて御意見をいただければと思います。

○山崎専門委員 これは文献を読んで思ったのですけれども、1つは#49番と#30番と#8番。これは腎臓のメサンギウムにIgAが沈着して、臨床症状も伴っている。いわゆる血尿とタンパク尿。これは明らかに影響だと思えます。それが血液にIgAが上がっただけで、それを取るのかどうかが問題なのかなと考えております。

もう一つは、2年間の慢性毒性試験がありますけれども、あれは雌の最高用量だけでIgAが上がって、病理も臨床症状も何も伴っていないということで、その辺りが矛盾する

など。用量もそんなに変わらないのですけれども。

○熊谷座長 今おっしゃった3つの論文は表の中ですと、どの表になりますか。

○山崎専門委員 これは同じグループがしたわけですけれども、表の10番の一番上、トップの#49、下から3番目の#30、#9です。46ページの一番上です。#49と#30、#9です。これを見ますと、先ほど言いましたように臨床症状を伴っている、メサングウムも沈着している。

○熊谷座長 これは一番下で行きますと、0.75でその影響が出ているということになりますか。一番上だと2で影響が出ていると。

○山崎専門委員 3.75ですね。

○横田課長補佐 最初に山崎先生は#8とおっしゃられたので、多分#8の間違いではないかと思えます。#9はマウスの系統が特殊な系統なので、#8だと思えます。

○山崎専門委員 済みません。#8です。

○熊谷座長 #8の方は3で影響が見られている。#36は0.4ですので、それらについては明らかに毒性が出ていると考えていいだろうということですね。

○山崎専門委員 はい。もう一つは、ここの表と文章の中に慢毒の結果を入れた方がいいかなという気がします。慢性毒性でもIgAが動いているわけだから、それで後は腎臓にも血液にも変化が何もない。それはここに入れた方がいいのかなという気がしました。

○熊谷座長 表10の中に2年間の慢毒を入れるということですね。

○横田課長補佐 今、表10の中で2年間の慢毒も46ページの上から2番目、#71が2年間の慢毒の結果ですので、既に入っています。所見で雌の最高用量10 ppmでIgAが上がっているということは書いております。

○熊谷座長 ただいまの御意見は要するに腎臓の部分の所見が入って、報告というのは重く見るべきだというふうに考えていいですね。ほかに御意見はありますか。

○小西専門委員 意見というか、教えていただきたいのですけれども、46ページの表の上から6番目の#482の論文ですが、ここで投与量とIgA産生が認められた最小投与量の数字がどういう関係にあるのか。どういう計算で0.03になっているのかを教えてくださいませんか。

○横田課長補佐 こちらはその用量が0.071 mg/kg体重を週3回投与ということで、これを1週間毎日に換算するというので、7分の3を掛け算したということで、0.071掛ける7分の3で0.03という数字で記載をしております。

○熊谷座長 ですので、これは実際に投与したのは、1回当たり0.071 mg/kg体重ですね。

○小西専門委員 普通はこういう計算をして、1日の摂取量を求めるのが JECFA のやり方と考えるとよろしいでしょうか。

○横田課長補佐 そもそも投与方法が混餌と強制経口で違うところがありますが、一応1日当たりに直して比較するためには、本当にこれで科学的にいいのかという話はあるかもしれませんが、こういうやり方で比較するというのは、一般的にはやられているかと思えます。

ただ、この#482でございますが、卓上のピンクのファイルの中で482番ということで文献を準備させていただいておりますが、実際の上昇を見ますと、#482のFig1が何ページかめくっていただくとあるかと思えます。上昇がコントロールが大体300くらいのに比べて、左から2番目がDONで、左から4番目がニバレノールですけれども、350くらいとか、それほど極端に上がっているわけでもないのかなと。検定では有意差は付いてはおりますが、上昇の幅としては軽微な方なのかなと。ほかの試験はもっと10倍とか20倍近く極端に上がっているものは物すごく上がっているというデータもございます。そういったところも含めての判断になるのかなとは考えております。

○小西専門委員 今の論文のアブストラクトにも書いてあるのですが、筆者らはニバレノール 0.355 mg/kg 体重の単独投与から変化したという書き方をしていますので、0.071よりも0.355の方を有意差ありと認識していると思えます。グラフの方の有意差を重んじた方がよろしいのでしょうか。

○熊谷座長 IgAとしてまとめるとデータに忠実な記載がこの表の中にあるけれども、その他のパラメータの変化を見ますと、ほとんど低い方の用量では変化をしていなかったと思えます。そういう理解になるのではないかと考えています。表をつくると、こう記すことになるということかもしれません。答えになっているかどうかわかりませんが。

この論文では肝臓のチトクローム P450 の活性とか、グルタチオントランスフェラーゼの活性を見ているけれども、それも変化しているのですが、その変化が果たして毒性と置き換えられるかということ、そうとも言えないのではないかとということもあります。

サイトカインについてはエフェクトが見られないということですので、要するにプラズマのIgAレベルのみが有意に増加している。ただ、このレベルはIgA腎症などに見られるレベルよりはるかに小さいのではなかろうかと私は思っています。

ですので、結論的に言うと、ほかのデータも合わせると、このレベルはかなり軽く見ていいのではないかと考えられますけれども、その辺りはいかがでしょうか。

IgAについてはそのパブリケーションだけなのですが、免疫応答の表9の方は、

自分もこの仕事に関わっているのと言いにくいのですが、41 ページの下から 2 行目のものと、42 ページの下から 2 行目が比較的低いドーズになっております。これをどういうふうにか考えるかということです。

先ほどの資料 2 にまとめていただきました図で行きますと、無毒性量 0.1 を 1 つの目安としますと、資料 2 の一番下のマウス 4 週間は 41 ページの下から 2 行目という理解でいいですか。

○横田課長補佐 済みません。資料 2 の一番下は先ほど議論になった IgA が低かった試験でございまして、免疫応答の方の 2 つは資料 2 には入れておりません。

○熊谷座長 というわけですけれども、要するに 0.1 を 1 つの目安とすると、41 ページの下から 2 行目の免疫毒性が認められた最小投与量は 0.12 になっております。ですので、もし無毒性量を 0.1 とした場合に、どの程度の差を考慮すべきかということになるのですが、その実験で免疫毒性が認められなかった最大投与量が 0.024 ですので、0.1 よりは結構低い 5 分の 1 弱になっております。

これについて、小西専門委員は何か御意見はございますか。

○小西専門委員 座長がおっしゃることと同じです。

○熊谷座長 実はもう一度この論文自体を見てみたのですが、動物の匹数がこの論文の中にたしか書いていないです。生存率をコントロールと比較した数値は、パラメータとして数値レベルを使っているのです。どの程度のエフェクトがあったかというのは、なかなか判断しがたいというところが実はあるのではないかと考えております。

ただ、免疫毒性を招来して、その結果として感染症にかかりやすくなるということを示したデータとしては非常に有効でありますので、その点は考慮に入れる必要はあるのだろうと。ただ、量的なものになりますと、そういう意味で少し弱いかなどと考えております。

もう一つは、42 ページの下から 2 行目のブタの方です。これは先ほどの JECFA で設定した無毒性量よりも低いレベルで免疫毒性が認められたとしております。ただ、この場合のエンドポイントは二次抗体応答が減少傾向ということですが、この減少傾向は統計的に、例えば有意差を持ってとかいうことになっておるのでしょうか。その点を私は確認していませんでした。この論文自体は手元にありますか。

○横田課長補佐 要約だけは分厚い方の文献和訳という中の #113 を見ていただければありまして、その抄録の要約のところでは、用量依存性の有意な破傷風毒素に対する二次抗体応答が減少が観察されたということで、記載の方はあります。

○熊谷座長 この論文では抗原として HSA とか SRBC、MPT、PT、それに加えて TT を使って

いますので、5種類のアンチゲンで調べているのですね。そのうち TT のみ中間の用量で 1.8 mg/kg が一応有意差があるとしています。ほかのアンチゲンにつきましては、HSA がやはり 1.8 で有意差があるとしております。

○横田課長補佐 JECFA の方でこの文献の解釈はどうなっているかを今、確認しましたところ、原著を見ればわかるのですけれども、この試験は毒素無投与対照群がないという限界があるということで、これから LOAEL なり NOEL を設定するのは難しいのではないかと判断したというような記載もございまして、JECFA はそういう理由で最終的に参考にはしてありますが、TDI の設定の根拠にはしていないということでございます。

○熊谷座長 今、言いました有意差は、この投与群同士を比べた有意差になっています。ですから、0.6 と 1.8 を比べると破傷風毒素に対する二次抗体応答が有意に P0.05 で減少傾向があるということです。

○芳澤専門委員 ここで使っているのは自然汚染のものですね。これは参考にはなるだろうけれども、その点は今回の評価の中では大きなポイントではないでしょうか。

○熊谷座長 非常に重要なポイントですね。どうもありがとうございます。ほかに御意見はありますか。

○小西専門委員 先ほどの話に戻ってよろしいですか。サルモネラ・エンテリティディスの感染抵抗性の件ですけれども、座長からコントロールのところのはっきりしないというお話でしたが、これは死亡だけを見ているのではなくて、脾臓中の細胞数も菌数も見ておりました、コントロールと比べておりますので、その点では死亡だけで判断しているのではなく、体内での菌数を見て、有意な差があるというふうに判断をしておりました。

○熊谷座長 それは用量が同じですか。

○小西専門委員 0.12 のときです。それを付け加えさせていただければと思います。

○熊谷座長 そうすると、これをどういうふうに扱うかについて御意見をいただければと思います。感染実験と組み合わせた投与実験ということになるのですけれども、この取扱いがどういうふうになっているかは私も知らないのですが、そこの辺りも御意見があれば、お伺いしたいと思います。化学物質ですと複合毒性とすぐに考えますけれども、化学物質でない生命体と化学物質の組み合わせをどういうふうに考えるかは、結構難しそうな問題だと思います。

特段御意見がなければ、下から 2 行目は死ぬ生きるのみではなくて、サルモネラの菌数はどのくらい違うのですか。

○小西専門委員 コントロールは当然ないです。これはレビュー的に書いている論文です

ので正確な数字は書いていませんが、10の3乗くらいあったところが、DONを加えると10の7乗の菌が脾臓中にあったように記憶しています。○熊谷座長 その論文が原著ではないのですか。

○小西専門委員 これは引用されているもので、原著は別にあります。

○熊谷座長 それをもう一度見ていただいて、ただ、JECFAの設定した0.1と比較してみますと、それほど大きい差はない。この0.12と0.024の間はどうなっているかは全くわかりませんが、それほど大きな差はないということは言えるのではないかと思います。ほかの免疫毒性が認められた最小投与量は、それよりも大きいものが幾つかあるということになります。

比較的低用量で影響は認められているが、この結果をどのように解釈するかということですが、IgAにつきましては先ほど来ありましたように、これらについては軽く見てという表現はおかしいですが、それほど重要視する必要はないだろうと。サルモネラの感染性については、1つは感染実験と組み合わせた場合の評価をどうするかということが今後の問題であると考えられると思います。

もう一点は、0.1という仮にそのレベルを規準に考えると、それほど異なるレベルではないと考えられると思いますが、実際に文章にするとどういう表現になるかは、まだ検討の余地があると思いますが、デオキシニバレノールにつきましては、そういう解釈でよろしいでしょうか。特段御異議がありませんでしたら、そういう方向性で行きたいと思いません。

次はニバレノールの方です。これにつきましては、64ページのIgA、表としてはそれだけです。それから、資料3の免疫系への影響という図を見ていただければと思います。

これにつきましても0.03 mg/kgでIgAが上昇しているというデータがあります。先ほど山崎専門委員から御指摘がありましたように、これもデオキシニバレノールの非常に低いデータと同じパブリケーションにまとめられているデータです。ですから、手法としては同じで、アラビアゴムを使ったものです。

これも腎臓、エンドポイントが血症IgAということがありますので、先ほどのデオキシニバレノールと同じようなことが言えるという理解でよろしいでしょうか。

○小西専門委員 この論文に関しましては、上の段の#634と同じグループがやっております、投与の仕方も同じです。マウスの種類だけが違って、後は同じ実験をやっております、上の#634に関してはIgAの産生が認められなかったです。表を見ますと、#634の論文もちゃんと肝の薬物代謝酵素をはかっていまして、その変化は下の段の#482の

論文と同じような結果が出ているのですが、イムノグロブリン産生だけが違っているというところで、有意差の取り方とかばらつきとか、そういうところで下の段の論文のところはきれいに値がそろってしまったのではないかとは思っております。

○熊谷座長 C57 ブラックを使っているのは、少なくともここにあるのは、このグループだけです。もしこのマウスが IgA については非常にセンシティブであるというような知見があれば、それも参考にできるかなと思っておりますが、その辺りについてはわからないですね。

論点メモのところでは C57 ブラックでは 0.03 mg/kg 体重/日とかなり低い用量で影響が認められているが上昇は軽微であり、一方、C54B16 ではそれよりもはるかに高いドーズでも IgA の増加は認められていない。そのほかのラットでもかなり高いドーズで認められていないという記載があります。これに加えて、エンドポイントが血症 IgA、毒性を表すパラメータとすれば、そのみであるということです。

そういう考え方で、この低毒性につきましても比較的重要視しなくていいのではないかなと思うわけですが、それでよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

それでは、時間も迫ってきますので、とりあえず、そういう方向性で進めたいと思います。

免疫毒性が一応終わりました、次はまた事務局の方から御説明をいただくことになっているかと思っております。

○横田課長補佐 資料 1 の 68 ページからになります、複合毒性でございます。こちらの方は前回かなりいろいろなデータを書いていたのですが、整理が悪くて、T-2 とか HT-2 とかアセチル DON との併用した試験も書いていたのですが、今回は DON と NIV の評価ということで、DON と NIV を同時に暴露したデータのみを残して、ほかのデータは削除という形で整理をしております。

そうしますと、まず 68 ページの最初は *in vivo* のデータです。20 行目からですが先ほど出てきました、かなり低用量で出ていたというデータが DON と NIV の同時投与も行っております。データはこの 1 つだけということでございます。

69 ページの 13 行目から、今度は *in vitro* でございます。こちらの方は 4 つだけございまして、新しく 70 ページの表 17 という形で整理をしております。いろいろな試験系でやられておりますが、結果を見ますと相加的な結果が得られているものもあつたり、特段併用作用はなかったというものもあつたり、相乗的に増殖抑制があつたりとかまちまちなデータなのかなというところでございます。

70 ページの一番下の論点メモで、こういった知見を踏まえてどう考えるかということですが、71 ページで食品健康影響評価の方向性（案）と記載しております。整理した結果、DON と NIV の複合作用については、試験は限られており、結果がまちまちで錯綜しているということ。毒性の作用メカニズムもまだ明確にはなっていないところもあるということ、現時点ではグループ TDI の設定は難しいのかなという形でまとめております。

ただし、DON と NIV は化学構造が非常に類似しているということもありますので、毒性作用も同様な作用を有する可能性が高いと推察されるということ、今後関連する知見が集積されれば、グループ TDI の設定の必要性についても当然検討することが必要ではないかということでもまとめております。

72 ページ「3. ヒトにおける知見」、73～74 ページ「4. 諸外国における評価」は精査しまして、若干修正しているところはありますが、大きな修正はございません。

毒性の残りの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。まず最初に DON と NIV のグループ TDI 設定は、現段階では根拠が不十分でできないだろうという方向です。これにつきまして、御異議がありましたらお願いします。あるいは御意見でも結構です。

これは先ほどのお話にもありましたように、作用機序はタンパク合成があるのですけれども、DON と NIV が全く同じなのかどうなのかがよくわからないということもありまして、そういうことを考え合わせると今の段階では根拠が弱いのではないかと考えられるのではないかと考えております。これについて、何か御異議はありますか。今後検討する必要はあると思いますけれども。

○小西専門委員 今回はデータが少なくということ結論としてよろしいかと思っておりますけれども、今後検討してくださるときに、是非その同じトリコテセンという形でグループという考え方ではなくて、構造的にタイプ A、タイプ B という毒性も違いますし、そのタイプ別にグループをつくって検討していただければ幸いです、いかがでしょうか。

○熊谷座長 という御提案です。今後これを検討する段階になりましたら、それも視野に入れるということで、記録に残していただければと思います。ほかにもしありましたら。

○伏谷専門委員 今の御意見に関連して、構造活性相関がもう少ししっかりと出てくると更にいろいろなことがわかるのではないかと思います。エポキサイドとダブルボンドということだけは寂しいものですから、もう少ししっかりとしたデータが欲しいと思います。

○熊谷座長 どうぞ。

○矢部専門委員 こちらの複合毒性ということで、in vivo と in vitro に分けてということですが、これまでの話から行くと、毒性はやはり生体に対する毒性ということで in vivo を対象にしていると思いますので、in vitro の部分はここに入れる必要はなくて、in vitro の部分は先ほどの 17 ページの「(2) 酵素および他の生化学パラメータへの影響」に是非加えていただいで、もう少し基盤となるような知見を 17 ページのところ膨らませていただけないかなと思います。

例えば酵母を使っているとか、ラット脾臓細胞のタンパク合成に対して影響を見るところはここの部分ではなくて、17 ページのところでもとめるべきことではないかと思えます。御検討をお願いしたいと思います。

○熊谷座長 ありがとうございます。報告書のまとめ方ですね。それでは、最終的な報告書をつくる時に、今の御意見を取り入れていただければと思います。

ほかにありますか。もしなければ、複合毒性の取扱いは以上のような形にさせていただきます。

それでは、次に暴露状況の部分について、事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 資料 1 の 78 ページからが「5. 暴露状況」になります。こちらの方はとりあえず今、手持ちのデータをまとめたということで、最終的な数字は当然 TDI がある程度見えてきた段階で議論をするということではございますが、とりあえず今あるデータをまずは評価書の形式で整理したという位置づけで御理解いただければと思います。

内容でございますが、78 ページの 10 行目から、DON とか NIV は小麦、大麦、トウモロコシなどの穀類を汚染するというので、穀類といいますと日本の場合は米が主食であり摂取量が多いということだけれども、汚染の程度は非常に低いことが明らかになっているということございまして、実際にいろいろ汚染実態とか暴露評価に関する研究は小麦を中心に行われているという現状でございます。

以下、78 ページの「(1) 汚染実態」でございますが、農林水産省でありますとか厚生労働省の方で実態調査が行われています。

結果が 79 ページからでございます。まず農林水産省の調査結果でございます。「a. DON」でございますけれども、表 20 と 21 が国産麦類、輸入小麦の検査結果ということでございまして、結果を見ると年度によって結構ばらつきがあるということではございますが、2002 年度の国産の方で 2.1 というのを除きますと、暫定基準値は今 1.1 が厚生労働省の通知で出されておりますが、それを超えるようなものは見つかっていないという状況でございます。

80 ページの 20 行目「b. NIV」でございます。こちらの結果が 81 ページの表 22 でまとめております。デオキシニバレノールと同様に年度によって結構ばらつきがあるという状況でございます。

81 ページの 15 行目からが厚生労働省の調査結果でございます。表形式で 82 ページの表 23 でまとめておりますけれども、小麦は農林水産省の結果と同じように結構ばらつきが認められております。表 23 の真ん中の辺りで米のデータがありますが、小麦に比べると汚染濃度がかなり低いということでございます。

82 ページの一番下 24 行目以下「(2) 暴露量の推定」でございます。実際のデータは 83 ページでございます。9 行目「① 平均値を用いた試算」ということで、表 25 は先ほどの農林水産省によって実施された輸入及び国産小麦に関する調査結果を用いまして、平均の汚染濃度と平均の小麦摂取量を用いて計算したということで、表 25 の 1 日摂取量を見ていただきますと、全年齢で 0.13、1～6 歳で $0.29 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という推定値になっているということでございます。

表 26 は厚生労働省により実施された家庭用小麦でありますとか、乳幼児用小麦製品の汚染実態調査の結果を用いて推計した結果でございます。表 26 の真ん中の 1 日摂取量を見ていただきますと、全年齢で 0.17、1～6 歳で 0.36 という数字が得られているということでございます。

84 ページの 4 行目「② 確率論的手法を用いた試算」でございます。最初に「a. DON の暴露量推定」でございます。農林水産省の含有実態調査でありますとか、厚生労働省の実態調査の結果を用いまして、モンテカルロシミュレーションの方で 19～21 行目に書いているようなシナリオを設定して、暴露量の推計を行っております。

結果が 85 ページの表 27 でございます。数値を見ますと、右から 2 番目が 95% タイルの値でございますけれども、1～6 歳が多くなっていますが、それでも 0.8 前後、20 歳以上の成人になりますと 0.3 前後というような数字になっております。

85 ページの 5 行目からがニバレノールの暴露量の推定値でございます。こちら 85 ページの一番下のところでシナリオが①～④ということで、ニバレノールの基準値を幾つかセットしたという仮定で計算をしております。

結果を 87 ページの表 28 でまとめておりますが、真ん中辺りの 95% タイル値のところを見ていただきますと、いずれのシナリオでも 1～6 歳ですと 0.3 前後、一番下の 20 歳からの成人でございますと 0.1 前後という推定値が得られているということでございます。

87 ページの 6 行目以下「(3) 製粉及び調理過程等での減衰」ということでまとめてお

ります。表 29 が玄麦から小麦粉に製粉したときにどのくらい減るのかというデータでございます。デオキシニバレノールの方の平均減衰率は全体のところを見ていただきますと大体 73%、ニバレノールの方は 57.7%減衰が認められたということでございます。

88 ページの 8 行目から、製粉及び調理工程での DON の減衰に関するデータでございます。表 30 にまとめておりますが、製粉段階では 60%とか 50%程度の減衰。小麦粉からパン、うどん、蒸しパン等、実際に調理加工の段階でどれくらい減るかということでございますが、パンは 0.12 とあまり減らないというデータでございますけれども、うどんとか蒸しパンは 70%でありますとか 18%くらいということで減少したと。うどんに関しては DON は割と水溶性が高いということで、ゆで汁等に移行したのではないかとということで考察をされております。

89 ページは別のデータで、今度は製パン工場で実際にパンをつくったらどれくらい減るかということでございます。表 31 でございますが、製パン工場での減衰率ということであると、DON が 25%くらい、NIV の方は 34%くらい減少しているということでございます。

前のページのパンのデータはあまり減っていなかったのですけれども、こちらの方は減衰がある程度認められたということで、その理由としては、前者の方はいわゆる小型のホームベーカリーでやったデータで、表 31 の方は製パン工場で割と大規模であったということで、そもそもそういう工程が違うということ。あとはもともと原材料の小麦粉の汚染量によっても減衰率の計算が変わってくる可能性もあるのではないかとということに記載しております。

89 ページの 13 行目以下、その他ですけれども、焙煎、熱による分解ということで、ある程度は分解されるというデータがございますが、大きく減少するようなことはあまりないだろうというデータでございます。

20 行目目以下はスパゲッティのデータでございます。デュラム小麦を使ったスパゲッティの料理で大体 40%くらい減衰するというデータがございます。

25 行目以下が発酵の過程でございますが、DON が増加するという減少も一部報告があるということで、この理由に関しては 28 行目ですけれども、醸造に関する研究等で原料中に DON の前駆体でありますとか複合体というものが発酵の過程等で変換されるということも一因ではないかという報告がございます。

32 行目からがまとめの段落でございます。文献的なデータから行くと、DON は製粉過程では減衰するということですが、耐熱性があるので通常の調理工程では完全に除去はでき

ない。ただし、煮沸調理、うどんとかスパゲッティといった調理が行われる場合は、高い水溶性を持つために容易に沸騰水中に移行するというようなこととございます。

90 ページ「日本人の暴露量に関する食品健康影響評価の方向性（案）」でございます。

4 行目から、まず寄与度については詳細な分析は行われていないということですが、実際の汚染実態であるとか摂取量を踏まえると、日本人の暴露に関しては小麦を含む食品が主要の暴露源であろうということを書いております。

7 行目、汚染実態調査における平均濃度から平均値掛ける平均で暴露量推計を行った結果、全年齢平均で大体 0.13～0.17、1～6 歳で 0.36 という数字でございます。

国産小麦の方のデータを使ったモンテカルロ法による推計ですけれども、DON については 95%タイル値でいずれの年齢群においても $1 \mu\text{g}$ 以下、NIV の方は 95%タイル値で 0.4 以下であったということとございます。

ただし、その下にいろいろ書いておりますけれども、このモンテカルロの際の仮定がいろいろございまして、不確実性を含んでいるということと最後に記載しております。

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。これにつきましても 90 ページの方向性につきまして、御意見がもしありましたら、お願いします。

これは年によって変化がありますけれども、こういう場合はどの年を使うかによっても大分違ってくると思いますが、その辺りにつきまして御意見がありましたら。今お示しいただいたのは、ある年のデータに基づいているわけですね。

それでは、この方向性の案につきましては、よろしいでしょうか。デオキシニバレノールの TDI に比較して、デオキシニバレノールについてはかなり低い値となっておりますし、ニバレノールにつきましても、TDI を仮に 0.4 mg/kg 体重/日としても、それよりも全体としてはかなり下回るということです。年によって多少ばらつきがあるので、その点を考慮に入れたとしても、すぐに対策を取らねばならないということではないと考えられます。もしこの方向性で御異議がありませんでしたら、こういう方向性で行きたいと思っております。

たたき台を事務局で準備していただきました。そこの部分をお願いします。

○横田課長補佐 最後の部分です。資料 1 の 91 ページから「IV. 食品健康影響評価」でございますので、簡単に内容を説明させていただきます。先ほど来、ずっと毒性や暴露のところの方向性を議論していただきまして、それをはめ込んでいるような形でございます。

まず構成としては、最初に 91 ページの 5 行目から「1. デオキシニバレノール (DON)」に関して、代謝であるとか毒性の主なポイントをまとめておりまして、最終的に今日御議

論がありましたけれども、免疫の辺に関してもたたき台の案を次回までにお示しした上で、それらを踏まえて TDI を幾つくらいにするのが妥当だろうかということで整理をさせていただければと考えております。

91 ページの 33 行目から「2. ニバレノール (NIV)」もデオキシニバレノールと同様にまとめていくような形でイメージをしております。

92 ページの 17 行目から「3. グループ TDI の設定」。先ほど論点のところで整理していただきましたけれども、現状では直ちに設定することは難しいだろう。ただし、今後知見が集積されれば、当然検討をしていった方が望ましいということで整理をしております。

92 ページの 25 行目以下が「4. 日本人の暴露量」。今、御説明した内容を記載しているということでございます。

93 ページ「V. まとめ及び今後の課題」はまだ記載しておりませんが、最終的にデオキシニバレノールなりニバレノールの TDI を設定した後、実際の暴露量と比較して現状ほどの程度だろうかということ、先ほど熊谷座長から御発言もありましたけれども、最終的に実際の数字等を用いてまとめていく。今回の評価に当たって、今後の課題といえますか、データギャップみたいなものも含めて、少し問題になった部分を今後の課題として項立てして整理していくという形で最終的にまとめていってはどうかということで考えております。ここの部分の細かい文言は、今日の議論も踏まえまして、次回までにまとめるということでございますけれども、全体の構成なり盛り込む事項に関して御意見等がございましたら、いただければと思います。

説明は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、ただいま御説明がありましたが、まとめ方につきましてはいかがでしょうか。何か追加すべきもの等がありましたら、是非お願いしたいと思います。

○渋谷専門委員 先ほど言い忘れたのですけれども、ニバレノールの方で、ラットの肝発がん促進作用がデータとして出ておりますので、それは食品健康影響評価の方に入れておいた方がいいかと思えます。

遺伝毒性の関与についてはあまりはっきりしないということですね。ですから、そういう締めくくりになれば、非遺伝毒性発がん物質ないしは発がんプロモータの範ちゅうに入る物質だと思えます。

○熊谷座長 それはもう断定してよろしいですか。報告が幾つありましたか。

○渋谷専門委員 報告は 1 研究施設から出ています。1 つだけです。

○熊谷座長 それでは、その書きぶりは事務局で考えていただくにしても、それをこの中

に含めていただくということをお願いします。

ほかにありますか。もしなければ、時間が押していますので、TDI の設定につきまして、デオキシニバレノールについては資料 2、ニバレノールについては資料 3 です。デオキシニバレノールの方は慢性毒性試験の結果がありますので、おそらくそれに基づいて設定ということになるかと思えます。

ニバレノールにつきましては、2 年間の慢性毒性試験があります。ただ、この場合は LOAEL という形になります。90 日間亜急性毒性ですと、この場合も LOAEL になりますので、安全係数が少し高めに設定しないといけないことになるかと思えます。

この 90 日間を取るか 2 年間を取るか。いずれにしても 0.4 と 0.7 でするので、それほど大きな違いはありませんので、いずれかに基づいて設定することになるかと思えますが、この点につきまして、これがないとまずいという御意見がありましたら是非。

○小西専門委員 2 年間の慢性毒性はニバレノール純品ではなかったと記憶しています。かび米ではなかったでしょうか。

○熊谷座長 この文献は単品という保証がないですか。何かほかにも含まれていましたか。それとも調べていないということですか。

○横田課長補佐 ニバレノールの慢性毒性試験は、資料 1 の 57～58 ページの辺りにまとめています。57 ページの 31～34 行目で、試験の供したニバレノールに関しての記載がありますけれども、小西先生がおっしゃるとおり、米で培養後、粉末状にしたものだということではありますが、文献によりますと米ではニバレノール以外は産生しないということで、アセチル化ニバレノールについては分析を行ってしまして、不検出だったという記載はあるということで、EU での評価ではこれを純品相当とまで言えるかはともかく、ニバレノールとみなして評価を実施したということだと思えます。

○熊谷座長 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おりとありますけれども、アセチル化ニバレノールの不検出ということですが、この中間体はできないですか。これにつきまして、どなたか。

○芳澤専門委員 その分析をするときに、どういう物質について精査したかというのが論文にどう書かれているかによると思えます。NIV とアセチル体はないことは確かでしょうけれども、ほかのかびの代謝物、例えばトリコテセンの前駆体であるとか、あるいは関連のセスキテルペン系の代謝物とか、そういうものは当然かびの代謝物として出てきますけれども、そういうものの何らかの影響もこういう場合には考えなければいけないので、一応この論文は重要な情報ではあるけれども、今回 TDI を設定するときには、その点を踏ま

えて、90日間を選ぶかどうかということを経最終的に考えたらいかがかと思ひます。

○熊谷座長 どうもありがとうございます。ほかに御意見はありますか。この1年間も同じことですね。そうするとピュアなものでやっただのは、この90日間亜急性毒性試験ということになります。

○小西専門委員 もう一つ、もっと短いのですけれども、28日間ラットも純品のニバレノールでやっていると思ひます。川崎先生のデータです。

○熊谷座長 ほかに御意見はありますか。それでは、実際にTDIを幾つにするかは以上の御議論を踏まえて、もう一度オリジナルの文献を当たっていただき、精査した上で判断するという方向にしたいと思ひますが、よろしいですか。事務局もそれでよろしいですか。

○横田課長補佐 はい。

○熊谷座長 それでは、そうさせていただきます。

それでは、事務局の方でほかに何かありますか。

○横田課長補佐 本日の議論を踏まえまして、最後の食品健康影響評価のところを先生方と御相談させていただいて、次回までにたたき台という形で整理した上で、次回は最後のところのTDIの設定も含めて、議論の方をさせていただければと思ひますので、事前の内容の御確認等をよろしく願ひいたします。

○熊谷座長 それでは、今日の議題は以上です。長い間、どうもありがとうございました。これで終わります。