

# かび毒・自然毒等専門調査会

## 第26回会合議事録

1. 日時 平成25年8月2日（金） 14：00～16：46
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) オクラトキシンA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)  
芳澤座長、大島専門委員、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、宮崎専門委員、矢部専門委員、  
山浦専門委員、山崎専門委員、山田専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
熊谷委員長、三森委員、山添委員
  - (事務局)  
本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、松尾課長補佐、  
岩橋係長、小山技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 オクラトキシンAの評価書項目（毒性部分の案）
  - 資料2 オクラトキシンAの評価書（2. 毒性～4. 諸外国における評価部分の案）
  - 資料3 オクラトキシンAの発がん性について
  - 資料4 オクラトキシンAの主な毒性試験における最小毒性量等の比較
  - 資料5 NTP試験結果を用いたBMD法による解析
  - 資料6 オクラトキシンAの食品健康影響評価の考え方（案）
  - 資料7 オクラトキシンAの評価書（5. 日本における暴露状況部分の案）
  - 資料8 オクラトキシンAの暴露状況の知見の整理表
  - 資料9 国内汚染実態調査結果データ（オクラトキシンAの暴露状況）
  - 参考資料1 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）

## 参考資料 2 オクラトキシシンAの評価書骨子（全体案）

### 6. 議事内容

○芳澤座長 定刻になりましたので、ただ今より第 26 回かび毒・自然毒等専門調査会を開催します。

本日は 13 名の専門委員が御出席です。また、食品安全委員会から 3 名の委員に御出席いただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第をご覧ください。

では、議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○松尾課長補佐 それでは、資料の確認をいたします前に、事務局の人事異動に係る御報告がございます。

昨日 8 月 1 日付で前田評価調整官が上席評価調整官となりましたので、御報告いたします。

○前田上席評価調整官 引き続きよろしく申し上げます。

○松尾課長補佐 それでは、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに、資料 1 といたしまして、オクラトキシシン A の評価書項目（毒性部分の案）。資料 2 といたしまして、オクラトキシシン A の評価書（2. 毒性～4. 諸外国における評価部分の案）。資料 3 といたしまして、オクラトキシシン A の発がん性について。資料 4、オクラトキシシン A の主な毒性試験における最小毒性量等の比較。資料 5、NTP 試験結果を用いた BMD 法による解析。資料 6、オクラトキシシン A の食品健康影響評価の考え方（案）。資料 7、オクラトキシシン A の評価書（5. 日本における暴露状況部分の案）。資料 8、オクラトキシシン A の暴露状況の知見の整理表。資料 9、国内汚染実態調査結果データ（オクラトキシシン A の暴露状況）。参考資料 1、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き（清涼飲料水を対象）。参考資料 2、オクラトキシシン A の評価書骨子（全体案）を御用意させていただいております。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。

なお、今回の評価に関する文献につきましては、お席の後ろの机の上に 2 人に 1 セット以上という形で置かせていただいておりますので、適宜御利用いただければと思います。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にありますものにつきましては、著作権の関係と、大部になりますことから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合は、この会議終了後に事務局までお申し出ください。

以上です。

○芳澤座長 それでは、次に事務局から平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定の「食

品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、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。

○松尾課長補佐 それでは、本日の議事に関す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御報告いたします。

本日の議事につきまして、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になる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○芳澤座長 御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。

どうもありがとうございました。

それでは、議事次第に従いまして議事を進めさせていただきます。

議事の(1)は、オクラトキシシンAの食品健康影響評価についてであります。

まず前回の調査会のおさらいをしたいと思いますけれども、前回の調査会では、能美専門参考人、それから梅村専門参考人にお越しいただきまして、オクラトキシシンAの毒性部分、特に遺伝毒性、発がん性について審議を行いました。

本日配付しております資料のうちの参考資料1の最後のページのフローチャートをご覧いただきたいと思います。これに基づいて評価の方向性について審議した結果、オクラトキシシンAの評価の手法については、「ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き(清涼飲料水を対象)」を参考に、いわゆる非発がん物質としての評価といわゆる発がん物質としての評価をそれぞれ実施することとされ、一つの方向性が定まったわけです。ただし、いわゆる発がん物質としての評価をどのように考えるか、特に遺伝毒性の関係についてどう考えるかについては、ヒトにおける知見等も踏まえながら、引き続き次回、すなわち本日の専門調査会において審議することとしたところでございます。

評価書案については、主に(3)の慢性毒性・発がん性、(5)の遺伝毒性、(7)の腫瘍形成メカニズムについて御審議いただいた結果、特に(7)の腫瘍形成メカニズムについては、審議内容を踏まえてこの部分の項目を整理し、次回の専門調査会までに評価書を修正することとなりました。

以上が前回の専門調査会のおさらいということになります。

そこで、本日の審議は、以下に述べますような4つのパートから成るかと思えます。本日はまず、前回の審議結果を踏まえまして修正した評価書の「2. 実験動物等における毒性」部分を資料2として準備しておりますので、最初に事務局からその主な修正点について説明した上で審議を行いたいと思います。次に2番目でありますが、資料2の「3. ヒトにおける知見」及び「4. 諸外国における評価」について、これは「2. 実験動物等における毒性」の後に記載しておりますけれども、この部分について事務局が評価書案のたたき台を用意しておりますので、その内容について事務局から説明した上で審議を行いたいと思います。その後に、3番目でありますが、以上の「動物実験等における毒性」か

ら「諸外国における評価」までの知見あるいは審議を踏まえながら、食品健康影響評価の方向性について審議を行いたいと思います。この部分が今日のかなり重要な部分になります。この方向性がまとまりましたら、最後に、4 番目でありますが、「5. 日本における暴露状況」の評価書案について、事務局から説明を行い、時間が許す限り審議を行いたいと考えておりますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。一応、予定時間は 5 時までとしておりますので、よろしく御協力いただきたく思ひます。

それでは、まず「2. 実験動物等における毒性」の部分について、事務局から前回からの修正内容について説明していただきたく思ひます。

○松尾課長補佐 それでは説明させていただきます。まず、資料 1 を御用意ください。こちらのほうには、オクラトキシン A の評価書の毒性部分の項目の案を載せております。

お手数ですが、まず最初に裏面をどうぞご覧ください。前回の調査会におきましてお示ししたものでありますが、このとき御説明させていただいたのが、(3) につきましては、各試験項目ごとに区分するというところで、あと、こちらのほうに腎毒性のメカニズムを持ってきてはどうかということ、また、(7) の腫瘍形成の機序におきまして、ここに挙げます 4 項目で整理してはどうかということになりました。

表に戻っていただきたいのですが、(3) の①マウスから③ブタに関する知見については、御指摘のように、①から⑫まで各試験項目ごとに整理させていただきました。こちらのほうでちょっと検討させていただきましたが、腎毒性のメカニズムにつきましては、がんの発生と大きく関係しているものが多くございましたので、これについても(7) でまとめさせていただきたいと考えております。また、前回の調査会でも、細胞有糸分裂阻害については、別項目を立てて記載すべきということがございましたので、以上を合わせますと項目数も多くなりますので、再度整理させていただいております。(7) 腫瘍形成の機序として、①OTA の腎毒性とトランスポーター、②OTA の発がん性メカニズムとして、a. 遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムと、b. 非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムに分けて、a では、(a) OTA の代謝活性化と DNA 付加体の形成と、(b) OTA の *in vivo* 変異原性について分けて記載したいと考えております。b につきましては、酸化ストレス、細胞有糸分裂阻害等、それ以外のものという形で分けさせていただいております。

この考え方に基づいて資料 2 を整理させていただいております。項目をかなり整理させていただいたので、文言とか主語・述語の関係を整理させていただいておりますので、そういったものについてもアンダーラインを引かせていただいておりますが、大きな変更箇所としましては、12 ページをご覧ください。⑥のブタの知見になりますけれども、これについては JECFA、EFSA 等々でも採用されている知見でございまして、このアンダーラインの部分は、これまで書かずに整理させていただいたのですが、この辺については詳細を記載すべきだと考えておりますので、詳細な部分を追加させていただいております。

17 ページをご覧ください。④の 13 週間発がん試験から⑥の 15 か月間発がん試験につ

いてアンダーラインを引かせていただいております。この部分については、米国国家毒性プログラム（NTP）試験について④から⑦まで整理したものでしたが、一つずつの項目を別途整理させていただき、こちらの記載を少し変えておりますので、アンダーラインを引かせていただいております。

次に 22 ページをご覧ください。こちらのほうで、ちょっと戻りまして、21 ページのところまでで JECFA における試験結果として、JECFA が BMD 法の算定をしているのですけれども、当かび毒・自然毒専門委員会におきまして BMD 法を用いました毒性試験結果を検討させていただいておりますので、それについて記載しております。これについては、また後ほど資料 5 という形で取りまとめておりますので、そちらでも説明させていただきます。

43 ページをご覧ください。（7）以下は、かなり大幅に整理させていただいた関係で、アンダーラインをずっと引かせていただいているのですが、内容的には大きな変更はございませんが、まず 47 ページの上のほう、2 行目からなのですけれども、こちらの当初の記載としては「TLC 上で C-C8-dG-OTA と同じ位置」という形で記載がございましたが、確認いたしましたら、正確には同じ位置ではなくて、そのあたりの位置ということですので、正確な記載として「TLC 上で C-C8-dG-OTA に相当する位置に DNA 付加体と考えられるスポットが認められた」という記載に変えさせていただいております。

48 ページをご覧ください。ここの（b）でございしますが、ここから 49 ページの 17 行目まで、前回も調査会に来ていただきました梅村先生の 3 つの知見を一括して取りまとめさせていただいております。

ただ、53 ページをご覧ください。こちらの 16 行目から、梅村先生の知見におきまして、酸化ストレスは関与していないとの報告がございましたので、こちらについては酸化ストレスの項目のほうで整理させていただいております。

57 ページをご覧ください。この 23 行目からのアンダーラインの部分については、別途記載はあったのですけれども、場所を移動させておりますので、その関係で記載も変えさせていただいております。

あと、毒性試験のまとめでございすけれども、本毒性試験のまとめにつきましては、健康影響評価全体にかかわる部分でございすので、本日の審議を踏まえて記載させていただきたいと思っておりますので、ここは空欄とさせていただきます。

2. 実験動物等における毒性については以上でございます。

○芳澤座長 ただ今、毒性部分についての説明をいただきましたけれども、評価書案について御質問や御意見を伺っていきたく思います。実験動物等における毒性につきましては、（7）腫瘍形成の機序等以外の各毒性実験等については、各専門委員の皆さんに御意見をいただくようお願いしていたところでありすけれども、特段大きな意見はなかったわけでありすので、同意が得られたものではないかと思っておりますけれども、改めて何か御意見がありましたら、（7）より前の部分について御意見をいただきたいと思います。

いかがでしょうか。

(特に意見なし)

それでは、(7) 腫瘍形成の機序等について、審議を集中したいと思います。前回の調査会において、まとめ方について御同意いただいて、それに沿ってまとめてみたわけですが、この案を見ていただいて、何か御意見をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

この部分は、遺伝毒性と非遺伝毒性に書き分けをしていること、それから梅村先生たちの御研究の内容を取りまとめて書いております。それから、前回御意見がありました有糸分裂阻害などについても項目を立てて書いております。特に毒性にかかわるような部分でありますので、専門の先生方からの御意見をいただければと思います。

どうぞ、お願ひします。

○山崎専門委員 この a と b とまとめられて、次に評価にいくと思うのですが、a としては、遺伝毒性の疑いがあります。b としては TDI が求められますという流れになっていると思うのです。それはいいまとめ方をされていると思うのですが、それで付加体のところをここに入れられたのですけれども、その付加体の記載に対しては、前半では付加体を作る可能性がある、次は 47 ページで、「一方」ということで、作らないときもあるということ、そういうまとめられ方をされているので、いいのかと思いましたが、1 点コメントがあります。酸化ストレスのところ、53 ページになりますと、この上のほうにパラグラフが幾つかありますけれども、ここは酸化ストレスは関係ないのではないかということ、その上段に「一方」などという言葉の一つ入れたらまたわかるのではないかと。酸化ストレスがないという報告もあるという趣旨をそこに入れたら、まとまりがよくなるのではないかと感じました。

○芳澤座長 評価書の脈絡からいえば、そういう導入部分を入れるようにちょっと改善したいと思います。ありがとうございました。

前回の調査会で御提案というか御意見をいただいた渋谷先生から何かコメントをいただければありがたいと思います。

○渋谷専門委員 山崎先生と一緒に意見でありまして、まとめ方としては、非常にすっきりしてきているかと思っております。

○芳澤座長 ほかはいかがでしょうか。どうぞ。

○川原専門委員 1 点、細かいことですが、47 ページの 19 行目からのパラグラフで、高速液体クロマトグラフィーで、これは「HPLC」の間違いだと思うのですが、あと「LC-MS/MS」というのが出てきていますけれども、それ以前に「HPLC」とか「LC-MS/MS」という言葉が出てきておりますので、ここは省略した形でそのままよろしいかと思ひます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

文言の整理については、細かく見るとほかにも幾つか出てくると思ひますが、最

終的な段階に至るまでにその辺は全体を整備というか、精査して整理したいと思っております。

ほかはいかがでしょうか。どうぞ。

○大島専門委員 前回のときに DNA アダクトを強く推しているグループの比較的新しい報告についてのコメントをしたのですが、再度よく読み直してみますと、*in vivo* のサンプルについての LS-MS/MS の確認までは至っていませんので、これはまだ結論が出ていないですから、この表現で構わないかと思えます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

ほかはございませんでしょうか。

この腫瘍形成の機序等につきましては、これまで JECFA とか EFSA で評価に使っていた知見を踏まえつつ、ごく最近の情報、研究成果なども踏まえて、それらが反映できるような形で項目の整理をし、それから今後の評価の方向性を定める上ではこういうまとめ方が妥当ではないかということでもまとめ上げたわけで、ただ今いろいろ御意見をいただいて、大体これでいいのではないかという御意見かと思えます。

それでは、ここまでのところはこれで一応合意を得たものとして、次に進みたいと思えます。ありがとうございます。

それでは次に、3. ヒトにおける知見と、4. 諸外国における評価についてに移りたいと思えます。事務局から説明をお願いします。

○松尾課長補佐 それでは、説明させていただきます。3. ヒトにおける知見でございますけれども、大きく①から③までに、血中における OTA 濃度、60 ページからの尿中の OTA 濃度、61 ページからの母乳中の OTA 濃度といったものがヒトにおいては調査されております。血中につきましては、59 ページの下の表 13 に取りまとめておりますけれども、全体を見まして、スペインの 0.15~5.71 ng/ml といった数値を上限に、トルコにおける 0.028~1.496 ng/ml という数字が出ておりますし、61 ページの尿中におけるオクラトキシン A 濃度については、ハンガリーの 0.006 ng/ml という数値からドイツの 2.03 ng/ml と、母乳については、62 ページの表 15 にまとめておりますように、イタリアにおける 0.0011 ng/ml からドイツにおける 0.1 ng/ml といった数値、こういったある程度ばらつきのある数値が出ております。この中で日本における数値といたしましては、59 ページの表 13 の一番上に書かせていただいておりますが、平均血中濃度として 0.068 ng/ml、濃度範囲として 0.004~0.28 ng/ml という形で、諸国に比べて血中濃度についてはかなり低くなっております。しかしながら、尿中・母乳中のデータについては見当たりませんでしたので、こちらに書かせていただいております。

また、62 ページの 23 行目から、OTA 暴露のバイオマーカーについての考察がございましたので、それについて記載させていただいております。尿中の 62-マイクログロブリンレベルが OTA 濃度と相関があるのではないかという知見でございます。ただ、63 ページの 5 行目でございますように、乳児血清中のオクラトキシン A 濃度については有意な

相関は認められなかったという知見もございました。

8 行目から⑤で OTA の暴露量の推定を書かせていただいております。欧州における食品中の OTA の汚染濃度状況を調べまして、主な感染源と考えられております穀類製品については、54.5%にオクラトキシン A が検出されております。

17 行目から各食物類ごとの寄与度を書いておりますけれども、穀物類が 44%、ワインが 10%、コーヒーが 9%、ビールが 7%、ココアが 5%で、畜産物については少なくともほとんどは 3%を超えない値と考えられております。

64 ページをお開きください。7 行目から、JECFA におきましても、2007 年におきましてオクラトキシン A の汚染レベルを推定しております。大多数の穀物におきましても 5 µg/kg 以下という調査結果が得られております。

この 11 行目から下、食品類ごとの区分を中心とした検討がなされておりますけれども、食品摂取とオクラトキシン A の濃度の間に有意な相関はこれまで見られておりません。

64 ページの 36 行目から、(2) 疫学研究について書かせていただいております。

すみませんが、65 ページの 34 行目、後ろのほうから「ユーゴスラビアにおける」というところから「発症することが示されている」というところと、66 ページの下のほう、32 行目から「また、ユーゴスラビアにおける」、これは全く同じ記載でございまして、この記載につきましては、バルカン風土病がどういった状況にあるかということを示した記載でございまして、①、65 ページのほうの記載だけを残して、66 ページの 32 行目からは削除させていただきたいと思っております。失礼いたしました。

こちらの疫学研究におきましては、バルカン腎症でこれまでオクラトキシン A との関連が疑われてきておりましたが、最近では環境的因子として、穀物を汚染する発がん物質であるアリストロキアに含まれますアリストロキア酸の摂取とか、余り質のよくない石炭に含まれる炭化水素類等、もしくはウイルス感染等が最近では疑われてきているということがございます。

①におきましてはバルカン風土病腎炎の病態について書かせていただいておりますが、セルビアとか、28 行目から、クロアチア等で知られていたバルカン風土病におきまして、腎炎等の発生が知られていたことを記載をさせていただいております。

66 ページの②から、バルカン風土病腎炎とオクラトキシン A の関連を書かせていただいております。これらバルカン風土病の発生地域とオクラトキシン A の比較的高濃度の地域が地理的に重なっているということが知られてきておりました。これにつきましては、ブルガリアにおきましても同様にバルカン風土病腎炎が発生しておきまして、そこについても発生地域が重なっていたということがございます。また、37 行目から、アフリカ北部、チュニジアにおける知見においても同様な事例が見られております。

しかしながら、67 ページの 7 行目にありますように、バルカン風土病地域と同じ範囲のオクラトキシン A の血中濃度が高い地域におきましても、バルカン風土病腎症がない国々がございます。

また、15 行目からでございますけれども、オクラトキシン A が関与するこういった発がんにつきましても、げっ歯類におきましては発がん部位が腎髄質外帯であるのに対しまして、ヒトにおきましては腎盂及び尿道という形になっておりまして、発生部位が違ってまいります。

21 行目から、オクラトキシン A 以外のバルカン風土病腎炎の病因について書かせていただいております。ここにおきまして、アリストロキア酸腎炎とバルカン風土病腎炎が非常に病理的に似ているということもありまして、調査した結果、バルカン地方の小麦畑に生育しておりますアリストロキア種植物の種子の混入が疑われることとなりました。それで調査した結果、29 行目にありますように、アリストラクタム-DNA 付加体が、バルカン風土病腎炎の患者の腎髄質及び尿路上皮がんを検出されております。

そのほか、35 行目から、質の悪い石炭における多環芳香族炭化水素、芳香族アミンといったものの関与が示唆されております。

68 ページ目の上のほうには、そのほか微量元素についても検討されましたが、これについては有意な影響がないという報告がございました。

5 行目から、(3) ヒトにおける知見のまとめを記載しております。2001 年の JECFA におきましては、0.1~40 ng/mL でございましたが、その後、欧州を含めまして 9 カ国ほどが調査されておりまして、その結果 0.15~1.14 ng/mL と、比較的減少している傾向にあるかということが示されております。ただ、げっ歯類におきましては、オクラトキシン A の腎毒性・腎臓発がんの原因を示す科学的証拠は確認されておりますけれども、ヒトの腎障害あるいは腎臓がんへのオクラトキシン A の影響は、利用できる疫学的証拠からは不明であったとされております。

17 行目から、諸外国における評価を 3 つほど書かせていただいております。こちらにつきましましては、毒性の評価でも書かせていただいているのですけれども、(1) といたしまして JECFA のモノグラフでございます。1991 年に評価したときには、ブタにおける 90 日間の混餌投与試験を利用しまして、LOAEL 0.008 mg/kg 体重/日で、これをもとに不確実係数を 500 といたしまして、PTWI を計測し、112 ng/kg 体重/週という結果が得られております。

2001 年にも再評価しております。このときも定量的な方法を用いて評価しておりますけれども、これまでの 112 ng/kg 体重/日よりも摂取量も低いことから、PTWI の変更は必要ないとされております。

69 ページの 1 行目ですけれども、さらに 2007 年におきましても再評価をしております。このとき、遺伝毒性についても検討されておりますが、DNA 付加体によって直接的に遺伝毒性が発現するとの証拠は確認できなかったとされております。ただ、このときに参考までにベンチマークドーズ法に基づいた BMDL<sub>10</sub> の算定もなされておりますが、腎毒性を指標とする LOAEL 8 µg/kg 体重/日よりも低い値とならなかったといった記載がされております。

(2) におきましては、IARC のモノグラフでございます。IARC では、1993 年に OTA の発がん性について評価をしております。マウスにおいて肝細胞がん、マウスとラットにおいて腎細胞腺腫及び腎細胞がんの頻度が上がると記載しておりますけれども、ヒトにおきましては、バルカン腎症についても検討した結果、利用できる適当なデータがなかったとして、グループ 2B (ヒトに対し発がん性の疑いがあるもの) と評価されております。

(3) におきましては、欧州食品科学専門委員会の意見書を記載しております。EFSA は、2006 年に評価を行っております。2006 年の評価におきまして、バルカン腎症における発がん性は示唆されているものの、これの疫学データは不完全としております。その結果、ヒトに対する発がん物質であるとする評価はなかったとしております。ただし、全ての動物種において腎毒性の確認をしております。また、OTA の毒性については、細胞の酸化的損傷が関与している可能性を考慮して、閾値に基づく手法を用いたオクラトキシン A のリスク評価をできるものとして実施しております。先ほどの LOAEL 8 µg/kg 体重/日を用いて、不確実係数を 450 といたしまして、TWI 120 ng/kg 体重/週を選定しております。これにつきまして、欧州における週間暴露量 15~60 µg/kg と比較しているところでございます。

3.ヒトにおける知見と 4.諸外国における評価につきましては以上でございます。

○芳澤座長 それでは、ただ今の御説明を踏まえまして、評価書案について御質問、御意見等を伺っていきたく思います。どうぞ。

○渋谷専門委員 67 ページの 15 行目からですが、「OTA が関与すると考えられる発がん性について、げっ歯類とヒトでは以下のように発生部位及び標的細胞に違いもみられる」と書いてあるのですが、これはヒトではわからないのですよね。これはバルカン腎症での発生部位かと。

○松尾課長補佐 すみません、そうです。正確な記載に変えさせていただきます。

○芳澤座長 では、ここの部分は修文するということと、この情報の出典というか文献はどれになりますか。これもはっきりしたほうがいいと思います。

○松尾課長補佐 正確に記載させていただきます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

ここの部分については、各国における暴露量の取りまとめ方について、こういう形でよいかどうかということ、それから疫学研究において、これまでバルカン腎症に関与するのではないかということが言われてきたのですけれども、これも確たる根拠はない。むしろ、特にアリストロキア酸との関係が明らかになっている点をここに記載しておりますけれども、この点についての御意見等もいただければと思います。どうぞ。

○川原専門委員 同じく 67 ページの 21 行目からの記載のところ、**「Aristolochia 種植物の慢性中毒によりおこる」**という記載がございますけれども、アリストロキア酸自身は **Aristolochia** 属植物に全般的に含まれているものですので、ここの記載は

「Aristolochia 種」ではなく、「種」と書いてしまいますと 1 種だけになってしまいますので、この 24 行目、25 行目にございますけれども、ここは「Aristolochia 属植物」に修正したほうがいいのかと思います。それから、このアリストロキアのつづりが、真ん中の「ro」がたしか「lo」のはずですので、確認をお願いいたします。

○芳澤座長 ありがとうございます。

どうぞ、お願いします。

○山崎専門委員 細かいことですが、64 ページの「バルカン風土病腎炎」というのか、「腎症」というのか。この括弧を見ますと、「Nephropathy」と書いてあるので、「腎症」かと思うのですが、どちらなのかと思って調べたのですが、よくわからなかったということです。

○芳澤座長 この辺はどうですか。どうぞ。

○前田上席評価調整官 「Nephritis」だったら「腎炎」だけでも、「Nephropathy」だから「腎症」ではないかということですよ。

○山崎専門委員 この括弧があったら、そうなるのかと思ったのですが。

○前田上席評価調整官 わかりました。ありがとうございます。

○矢部専門委員 同じところ、67 ページの 21 行目のところですが、オクラトキシシン A 以外の危害要因も関わっている可能性がある、ということをもとめていると思いますので、この項目名を「バルカン風土病腎炎とその他の危害要因」とするなど、②と並行するような項目名にしたほうが良いように思います。御検討いただければと思います。

○芳澤座長 確かに、「その他の知見」となると、非常にぼやっとしてしまう感じがします。ここはより明確なタイトルで表現すると、今の御提案も踏まえて検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

68 ページに (3) ヒトにおける知見のまとめをしておりますけれども、これも御確認いただいて、もし御意見があれば、出していただきたいと思います。

特に御意見はございませんでしょうか。

現時点では特にないようですので、ここの部分についてはおおむね御了解いただいたということで、次に進みたいと思います。次のところが最も重要な部分になりますので、次に進みたいと思います。

これまでの審議を踏まえまして、オクラトキシシン A の評価の方向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。

○松尾課長補佐 それでは、資料 3~6 と机上配布資料を利用して説明させていただきたいと思います。

まず資料 3 でございます。資料 3 につきましては、オクラトキシシン A の発がん性について知見を取りまとめました。

まず、実験動物慢性試験データにおきまして、マウス、ラット、ブタを用いた実験を⑫

まで挙げさせていただいておりますけれども、マウスとラットにおきましては、腎細胞がんと肝細胞がんといったがん変異が見られております。ブタにおきましては、腫瘍は認められておりませんが、尿細管における間質の線維化等が見られております。

次に遺伝毒性データにつきましては、突然変異試験におきまして、Ames 試験で陰性、*in vivo* の突然変異試験で陰性という形になっております。ただ、染色体異常試験では陽性及び陰性、ほとんど陽性でございますが、一部陰性の結果が得られておまして、小核試験においても陽性の結果が得られております。DNA の損傷及び修復につきましては、不定期での DNA の合成とか一本鎖の切断、コメットアッセイの陽性結果とか、Spi アッセイ陽性といった欠失変異を示唆する結果が見られております。

これをもとに作用機序の仮説がいろいろ立てられております。これまで EFSA 等が採用しております、左に書いております酸化ストレスとか、下に書いております遺伝子発現、細胞シグナル伝達系変化、アポトーシス増加等について機序が疑われてきておりましたし、右側にありますように、直接的な証拠はないものの、DNA アダクトとか代謝物の関与についての機序、また、最近の知見として前調査会に来ていただいた梅村先生の知見において、DNA の損傷として、Spi アッセイの陽性結果が得られております。ただし、*gpt* アッセイについては陰性という結果が得られております。

資料 4 におきましては、オクラトキシン A の各毒性における最小毒性量を比較しております。このうち、一番上に書いておりますラット 15 日間亜急性毒性試験につきましては、0.000005 mg/kg 体重/日と非常に低い値になっております。ただ、この試験につきましては、一般的な試験系でないということと、この 1 本の報告しかないということから、今回の評価の中には取り入れておりません。

一般毒性から神経毒性の中で一番低いものは、何度か御紹介させていただいているブタにおける 90 日間の亜急性毒性でございますが、LOAEL が 0.008 mg/kg 体重/日という結果が得られておまして、EFSA、JECFA 等もこれをもとに算定しております。

また、慢性毒性・発がん性につきましては、一番下におけるラット 2 年間慢性毒性試験の結果が一番低い値になります。これにつきましては、LOAEL が 0.05 mg/kg 体重/日、NOAEL が 0.015 mg/kg 体重/日という値が得られておまして、JECFA もこれを参考には算定しておりますが、これをもとに、先ほど御紹介しました当調査会としての解析を資料 5 で行っております。この結果、試験結果の 3 行目に「BMDL」とありますが、これは正確には「BMDL<sub>10</sub>」でして、16.1 µg/kg 体重/日という結果が得られております。

これをもとに、資料 6 でオクラトキシン A の食品健康影響評価の考え方の案を提示させていただいております。左のほうには今まで説明させていただいた評価の基になるものを記載させていただいておりますけれども、その結果、右に書いております大きく 3 つほど算定の根拠となるものがあると考えております。

非発がん物質といたしましては、ブタの 0.008 mg/kg 体重/日というものが最低の値になるかと思っております。また、発がん物質につきましては、先ほどの NTP 試験の

NOAEL の結果を用いまして、0.021mg/kg 体重、ただ、これは 1 週間に 5 日ですので、それを換算しまして、0.015 mg/kg 体重という数字が出てまいります。あとは、数理モデルを用いた発がんリスクの推定という方法が考えられます。

あけていただきまして、先ほど毒性のところでも説明させていただいたのですが、これの知見をまとめております。一番上のものとしましては、非発がん毒性としての考え方として、実験動物においては影響が認められておりますけれども、ヒトへの影響に関する利用できる疫学データはない。要は、バルカン腎症については、最近ではほかの原因も強く示唆されているので、根拠となるデータはないと考えております。

2 つ目の「・」で、発がん性については、腎臓腫瘍の発生増加がラット、マウスにおいて認められておりますが、ヒトでの発がんに関するデータはないことから、IARC では 2B に分類されております。

3 つ目の「・」で、遺伝毒性については、Ames 試験ではおおむね陰性、*in vivo* 突然変異試験では陰性、染色体異常試験ではほとんど陽性と報告されております。

最後の 4 つ目の「・」でございますが、OTA が DNA と直接反応することを示唆する報告はありますが、直接的な証拠は確認できていないという段階だと考えております。

めくっていただきまして、以上をもとに、OTA の評価の方向性としては、大きく 2 つあるのではないかと提案させていただいております。

①といたしまして、まずオクラトキシン A が DNA と直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であり、明確な根拠がないとして、これをもって閾値は設定できるものと考えて、TDI/TWI を設定する。ただ、この場合に、発がん性に関する NOAEL 及び BMDL<sub>10</sub> を用いて行う、もしくはどちらか一方を用いて行うという考え方でございます。

もう一つが、OTA が DNA と直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であることから、両方を算出し、同等に扱うという考え方でございます。現時点では遺伝毒性の関与は否定できないとして、両方を並列に述べる考え方でございます。これについては、非遺伝毒性については①と同じ考えですけれども、遺伝毒性とみなした場合として、閾値を設定することができないとして、数理モデルによる発がんリスクを推定することとなると考えております。

これに基づきまして、机上配布資料で数値を当てはめております。非発がん物質といたしましては、一般毒性における結果をもとに TDI/TWI を算出することになりますので、ブタの 8 µg/kg 体重/日を想定しますと、不確実係数が 300 もしくは 500 という考え方で数字が変わってまいります。TDI が 26 ng/kg 体重/日もしくは 16 ng/kg 体重/日となります。

次に発がん物質についてですけれども、同様に NOAEL もしくは BMDL<sub>10</sub> を用いて不確実係数を計上し、TDI/TWI を算出するというやり方と、もう一つが、数理モデルによる発がんリスクを推定して、BMDL<sub>10</sub> を出発点といたしまして直線外挿するというやり方で、さらに発がんユニットリスクを考慮するということになるかと考えております。

なお、JECFA についての考え方は、資料 6 のその後の「OTA の国際的な評価状況（概要）」に記載させていただいております。JECFA におきましては、0.008 mg/kg 体重/日の LOAEL から、不確実係数を 500 として計算しております。また、EFSA につきましては、同じく 0.008 mg/kg 体重/日を使って、不確実係数を 450 として計算しております。JECFA につきましては、BMDL<sub>10</sub> の計測もしておりますけれども、先ほども説明しましたように、あくまで参考値として算出しているところでございます。

その後の「各国際機関の評価書における考え方」については、先ほど説明したものを取りまとめて記載しておりますので、参考に御審議いただければと思っております。

以上でございます。

○芳澤座長 ただ今、幾つかの資料について駆け足で説明いただいたわけですが、ただ今の御説明を踏まえまして審議を行いたいと思っております。

前回の調査会において、これは繰り返しになるのですが、OTA の評価については、いわゆる非発がん物質としての評価と、いわゆる発がん物質としての評価の両方を行うこととされましたけれども、この発がん物質としての評価の詳細については、今日の調査会において継続審議ということになったわけでありまして。

発がん物質としての評価を考えるに当たっては、遺伝毒性の解釈が論点になるわけでありまして、まずはこの遺伝毒性の解釈について御審議いただくことが重要ではないかと思っております。その後、この評価を行う際に利用する数値についても検討が必要になるかと思っております。

そこで、遺伝毒性の解釈についてであります。資料 6、参考資料 1、それから机上配布資料に基づいて今説明いただいたわけでありまして、OTA の発がん性について遺伝毒性の関与をどのように解釈するか、これがかなりキーになります。DNA と直接反応する遺伝毒性の関与はあるか、あるいはないか、こういうことは何をもって判断したらいいのか。これは DNA 付加体の形成の有無というのが一つになるかと思っております。

まずこれをもとに、次に DNA と直接反応する遺伝毒性がない、または明確な根拠がない場合においては、閾値があるとみなすのか、あるいは DNA と直接反応する遺伝毒性があるとして、また遺伝毒性の関与は不確実であるけれども、閾値がないとみなすのか、こういう解釈が分かれてまいります。閾値があるとみなした場合には①の考え方です。閾値がないとみなした場合には②ということになります。それぞれ①、②については、資料に書いてあるようなことになるかと思っております。それで、①については、JECFA が評価したものよりも少し踏み込んだ解釈になるかと思っております。それから②の解釈をとった場合には、JECFA よりもかなり踏み込んだ解釈になるかと思っております。

どの点からでも結構ですので、御意見あるいは御質問をお願いしたいと思います。少し時間をとって審議を深めたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。

○山田専門委員 遺伝毒性のところについてコメントさせていただきます。

資料 3 の真ん中のところにまとめていただいておりますように、評価書のほうは非常に

記述が長いものですから、ページをいっぱいめくらなければいけないので、こちらで説明させていただきますと、ここに書いてあるとおりののですが、突然変異が起きているかどうかということを調べている試験はほぼ陰性、Ames 試験でも出ていませんし、トランスジェニックマウスラットを用いた *in vivo* の遺伝子突然変異を見る試験でも、具体的には *gpt delta* を使った *gpt* アッセイのほうでは陰性ということで、突然変異の頻度は上がっていないという結果になっています。ただ、*in vitro* でも *in vivo* でも、小核試験、染色体異常試験では陽性になっているという結果が複数出ております。

DNA 損傷を見た試験でも、幾つかのエンドポイントでどれも陽性になっていまして、一番ポイントになるのは、トランスジェニックラットを用いた梅村先生たちの結果なのですが、*Spi* アッセイという欠失変異を検出するアッセイ方法ですと、同じように処理した同一のトランスジェニックラットからとってきた臓器について調べたものでも、こちらは陽性という結果になっております。これも遺伝毒性のデータではあるのですが、これが JECFA で評価したとき以降に出てきた新しい知見ですので、JECFA の評価の際には使われていないデータということになります。

ただ、この *Spi* アッセイについては、頻度がコントロールに比べて上がったというだけで、メカニズムについては、どういうメカニズムでそういう欠失変異が起きているのかとか、どういう欠失変異なのかというところはまだ調べている段階で、結果として出ておりませんので、そこが一つ少し弱いといえますか、これを取り上げて遺伝毒性があると結論づけてしまうにはデータとして物足りないかと私は考えております。このトランスジェニックラット、*gpt delta* を使った研究結果というのは幾つもあるのですけれども、この *Spi* アッセイだけが陽性で、*gpt* アッセイで陰性という例が余り多くないものですから、そういう意味でも、もう少しメカニズムのところ、なぜそういう結果が出るのかというところは重要なのではないかと考えております。ですから、結論としましては、発がん性に結びつく遺伝毒性があると結論づけるには少し弱い、もちろん、ないとは言い切れないのですけれども、そういうちょうど真ん中というか、ボーダーというか、今あるデータではそのようにどちらかを判断することはできないと考えます。

以上です。

○芳澤座長 ありがとうございます。

今の御意見も踏まえて御意見をいただければ。お願いします。

○三森委員 山田先生にお伺いしますが、結局染色体異常は陽性結果が出ていますが、DNA 反応性のある Ames 試験は陰性ということからいくと、*mutagen* ではないけれども、*clastogen* であるということと言えますか。

○山田専門委員 そうですね。そのようには言えるとは思いますが。

○三森委員 それで問題なのは、*gpt delta* ラットを使った *Spi* アッセイでは欠失変異が陽性だと。これは染色体異常とは言えないのですか。

○山田専門委員 大きさによると思うのです。一応検出できる大きさの幅としては、1 ベ

ースというのもあるのですけれども、最大 10 キロベースまでなのです。あと、ちょっと細かい話になりますけれども、ターゲットの遺伝子は複数入っておりますので、実際はフージの大きさを超えて検出している可能性もあります。それはもう可能性だけで、調べられないのですけれども、だから、非常に大きなものと、もちろん染色体異常を見ているようなものにはなるのですが、実際に起こっている欠失の大きさによっては、その染色体異常とは別の欠失ということになると思いますので、いずれにしましても、その頻度が上がっているというだけでは、現段階では具体的なことはわからないと思います。

○三森委員 この前、梅村先生がここで説明してくださったときには、結局、Spi アッセイが陽性になった欠失変異のメカニズムがわからないということと、そして欠失変異を起こしたから腎臓がんはどうつながっていくのかについてのパスウエーもわからないということでした。つまり、そのところが非常に不明なままであるということです。もしこの欠失変異も染色体異常の一つだといった形になった場合は、結局 mutagen ではないけれども、clastogen だということになりますね。

○山田専門委員 そうなると思います。

○三森委員 そうすると、閾値がある評価ができるという形になりますか。

○山田専門委員 そうではないかと考えます。

○三森委員 そこがわからないので、現時点では遺伝毒性の可能性は否定できないというところに落ちつくということでしょうか。

○山田専門委員 そのように考えております。

○芳澤座長 ありがとうございます。

それに関連して御意見をいただきたいと思います。渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 私も山田委員の意見と同じ意見ですが、結局、OTA による付加体形成の証拠というのは確実に捉えられていないのです。ということで、発がん性に対する遺伝毒性、DNA に対する直接的な作用というのは証明できていないのではないかと私は思います。

○芳澤座長 ほかはいかがでしょうか。お願いします。

○山添委員 DNA のアダクトに関しては、疑問を皆さんも持っていらっしゃって、提示されているのだと思います。僕も昔、ベンジジンとかいろいろなものの DNA アダクトをやっていましたが、P<sub>32</sub> のラベルで当初は出てきて、後で本当に DNA のバインディングが共有結合しているというのは、ほとんどアダクトとしてとれているのです。とれていないものを挙げるというのはほとんど難しい状況であって、現在までのところでポストラベルでしかスポットが出ないというものは、実際には共有結合のアダクトとしてはほとんどないか、あったとしても非常にレイバイル（不安定）なところで、パーシステントと言われる発がんに寄与するアダクトの部分にはならないのだろうと思います。ボブ・トレスキーという、僕もよく知っている男も、かなり精度よくアッセイしていますけれども、見つからなかったと書いているので、彼の信頼性から見ると、僕は個人的には、アダクト

としてはあったとしても非常にレイバイルなものしかないのではないかという印象を持っています。

○芳澤座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。小西先生、どうぞ。

○小西専門委員 遺伝毒性に関しましては、専門家の先生に御判断いただければと思うのですが、梅村先生のご研究で、今回の試験で非常に新しかったことは、限局的に Spi の変異が認められたということです。今までは、ジーンを腎臓全体から採取してアダクトをとったり、それから変異を見たりということをしてきたところを、ある部分のジーンだけに注目してやったということが、非常に梅村先生の仕事として私は新しいところではないかと思っております。この手法を用いてポストラベルはどなたもまだしていないわけですから、何とも判断のしようがないのですけれども、希望的にも、遺伝毒性というものを余り否定してしまうのも、せっかく見つけた新しい可能性をある程度勘案してもよろしいのではないかと、文章の中で入れていただければよろしいかと思ったりもします。

○芳澤座長 どうぞお願いします。

○山添委員 梅村先生のお仕事の今回のところには、アウターメデュラのところに非常に局在したものをとってきて、アダクトをとられているのだらうと思うのです。実際そのところは、梅村先生にももうお話ししているのですけれども、実は CYP の 4A が局所的に非常に高い濃度で発現している部位で、結局アラキドン酸が代謝して EET のような血圧をコントロールする物質を出してつくっているところなのです。オクラトキシンがそのところで競合、結合する、反応すると、ちょうどそのところで腎血流のところのコントロール、血管の収縮にかかわってきて、それで壊死を起こすという可能性もある。実際マウスなどでは、Androgen-dependent なので、雄が非常に高いということはよく知られていますし、血圧も変化するというのもうたくさんエビデンスがあります。ですから、結局一つのメカニズムではなくて、細胞の血圧からも来るし、いろいろなプレッシャーといろいろなものが重なり合って、最終的に細胞そのものの損傷から欠失に至るような経路も十分考えられるのです。それはまだ今スペキュレーションですから、まだわかっていないということもあるのですけれども、今申し上げたようなメカニズムのほうが、これまでのエビデンスからいうと、非常にもっともらしいとは思っているのですけれども。

○芳澤座長 今御審議いただいていることとも関連して、御意見をいただければと思いますが、どうぞ。

○山田専門委員 今、山添先生が言われていた、腎臓でのアラキドン酸が関与しているということについては、資料 2 の 30 ページに Ames 試験をまとめた表の途中のところに記載があります。30 ページの一番上のところ、ここは前回ちょっと修正したほうがいいのではないかと熊谷先生に言われたところで、修正はされていないのですけれども、このマウス、ここにだけプラスがあります。この右側というのは代謝活性化があるところの結果なのですが、この表のプラスになっているのは、真ん中にいろいろな条件が書かれている

中、マウスの腎臓 S9 とアラキドン酸と NADP を使ったときだけプラスになっているのです。ここにある条件全部でプラスになっているわけではなくて、その条件のときだけプラスになっています。だから、アラキドン酸で腎臓でという条件が加わると、Ames 試験でも陽性になっているという結果がありますので、今言われたこととちゃんとつじつまが合う結果というのが Ames 試験でも出ています。

○芳澤座長 ここは、前回御発言いただいた熊谷先生、何か特に御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

○熊谷委員長 これについては意見はありません。

○芳澤座長 どうぞ、お願いします。

○山添委員 ここから先はちょっとスペキュレーションなので、余り今まで言わなかったのですが、実は CYP の 4A の基質特異性について予想する方法がそろそろでき上がっていて、それに当てはめてみますと、オクラトキシンがはまるのです。活性部位もどこかというのは大体それで図から出てくるのです、実を言うと。それで、多分今までとは違って、メチル基のところ酸化されて、アルコールになっていくだろう、アルデヒドに最終的になるだろうというスペキュレーションがありまして、それをもとに、おかしいぞとつないでいくと、さっき言ったように、腎臓と、それから **Androgen-dependent** の CYP の 4A のレギュレーションとかというのが全て重なってくるので、どうも今までの方法では合っていないのではないかと。ただ、証拠が、実際に誰もやっていないので、実は梅村先生やってみてとお願いしているのですが、まだその結果は当然先になるのだろうと思っています。

○芳澤座長 かなり踏み込んだというか、スペキュレーションも含めて、御意見というか、情報をいただいたわけですが、いずれにしても、オクラトキシンの発がんメカニズムについては、従来の知見を超えたようないろいろな情報が今後出る可能性があることは事実のような感じがします。そういう意味では、小西先生からも御発言がありましたが、一つの余地は残しながら、現時点で得られる情報についてリスク評価をすることになるかと思えます。

それで、現在事務局から方向性の考え方として①、②という 2 つの提案があったわけですが、もしこれ以外の方向性がありましたら御発言いただきたいのですけれども、一応こちらとしては、この①か②かということになります。山田先生あるいは渋谷先生等の御発言としましても、②というよりはむしろ①の方向に方向づけたほうがいいのではないかと受けとめられるのですが、この辺について、今までの御審議というか御意見も踏まえつつ御意見をいただきたいと思えます。どうぞ。

○山田専門委員 今座長が言われましたように、私は、①、②ということでしたら、まだちょっと②をとるほどの根拠はないのではないかと考えますので、①を進めるのがいいのではないかと考えます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

○渋谷専門委員 私も同様の意見でございます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

山崎先生、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 今後の流れなのですけれども、①というのは、TDI ができます、それに併用して遺伝毒性の関与の表現も取り入れますということなのではないでしょうか。ちょっと整理するとどうなのかと思ったのですが。

○芳澤座長 これはちょっと事務局から説明をいただけますか、もう一度。

○松尾課長補佐 ①の考え方といたしましては、まず閾値がとれる。要は、遺伝毒性については明確な根拠がないということで、閾値がとれるといたしますので、この評価書においては、閾値がとれない考え方、遺伝毒性ありとする考え方による算出は行わないということになります。ただ、今、小西先生からも言われたように、そういった今後の知見を十分踏まえることが必要である等々の話は、当然記載することは可能かと考えております。

○山崎専門委員 ということは、JECFA がやっていますね。そういう流れにいくということになるのでしょうか。

○松尾課長補佐 JECFA におきましては、①の特に BMDL<sub>10</sub> については、算出しただけで、評価の中に反映していないという形になっていますので、それよりは少し踏み込んだ書き方になるかと考えております。

○芳澤座長 JECFA の BMDL<sub>10</sub> の記載のページをちょっと皆さんに見ていただいて、その記載の具体的な内容の意味するところをちょっと補足説明いただければと思います。

○前田上席評価調整官 資料 2 の先ほど松尾補佐が説明しました「諸外国における評価」の 68 ページのところになります。68 ページの「4. 諸外国における評価」の JECFA モノグラフというところがございまして、そして 1991 年の評価、2001 年の評価、そして 2007 年の評価というところがございまして、一番新しい 2007 年の評価が 69 ページの再評価ということで記載がございまして、この 2 行目からです。「OTA の DNA への作用については、OTA 又は OTA の代謝物が直接 DNA に共有結合し、DNA 付加体によって直接的に遺伝毒性が発現するとの証拠は確認できなかったことにより、これまで設定されている PTWI の 100 ng/kg 体重/週を変更する科学的証拠はないとされた」ということと、あと先ほどの BMDL<sub>10</sub> の件でございまして、7 行目、「JECFA では、NTP のラット OTA 発がん性試験データを用いてベンチマークドーズ法により、定量的な評価を実施した。求められた BMDL<sub>10</sub> 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒性を指標とした LOAEL 8 µg/kg 体重/日と比較し、PTWI 設定のために参照する POD (point of departure) として低い値とならなかった。」ということでした。

こちらの Point of departure につきましては、もう少し前のほうでございまして、21 ページでございまして。ここはラットの 2 年間発がん試験の解釈の記載の中で取り上げてございまして、21 ページの 17 行目で、「PTWI 設定のために参照する出発点 (Point of departure: POD) として、BMDL<sub>10</sub> 値は、現行の根拠となっているブタにおける腎臓毒

性を指標とした LOAEL 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と比較し、低い値とはならなかった」ということで、その下に数字が少し出てございますが、モデルが何種類かございますが、BMDL<sub>10</sub>が 18、21、15 という数字が出てございまして、その次のページもございまして、一番低い値でも 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日だということございまして、このブタの所見による LOAEL 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日よりも高かったということございまして。

本日机上配布させていただいている資料の算定につきましては、それよりももう少し細かいことを記載してございますが、JECFA におきましては、非発がん物質としての影響の LOAEL の 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と、あとは発がん性に関する動物実験のラットの 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の比較まででとどまっているということで、ブタのほうが低かったということから、TDI まで算定したということございまして。

以上でございます。

○芳澤座長 これはいかがでしょうか。ついでに、資料 2 の 22 ページのベンチマークドーズの計算で、新しいバージョンを用いて算出した本調査会のところも、ちょっと繰り返しになるかもしれませんが、説明をお願いしたいと思います。

○前田上席評価調整官 わかりました。こちらにおきましては、専門委員の広瀬先生にお願いして算定していただいたものでございます。

7 行目でございますが、NTP のラットへの 2 年間投与試験は週 5 日投与ということでございます。そして、その用量から 5/7 倍した投与量補正を行ったということございまして、具体的には資料 5 でございます。実際のラットの試験におきましては、0、21、70、210  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重という 4 ドーズで行ったものでございますが、週 5 日間の投与補正いたしますと、0、15、50、150  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重という投与群となります。そちらを用いて計算されたということございまして、こちらにおいては、雄、雌ともに 50 の値から発がん率が上がっているということで、NOAEL としては 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、LOAEL としては 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日というところを数字として使いまして、そしてその下に 2 つの曲線がございまして、LogProbit の Non Restriction と Restriction それぞれのモデルにおいて線を引っ張ったというものでございます。

それ以外にも、資料 2 の 22 ページの表 10 におきましては、Gamma モデルとか、Logistic モデルとか、LogLogistic モデル、それから Multistage モデル、Probit モデル、Weibull モデル、Quantal-linear モデルなども使って算定してございますが、赤池情報係数すなわち、AIC が一番少ないものということと、その線の形とデータがフィットしているところをもとに、この LogProbit モデルの 2 つが許容できるということで、それぞれ restricted が一番右の BMDL<sub>10</sub> で 18.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日、そして Not restricted モデルが BMDL<sub>10</sub> で 16.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日という数字が導き出されたということございまして。そして、それが BMDL<sub>10</sub> で、BMD のほうでいきますと、22 ページの 13 行目にございまして、23.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日というのが Restriction モデルで出されているところでございます。

先ほどの JECFA の数字でいきますと、 $BMDL_{10}$  が  $15\sim 25 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日に相当するのが表 10 でいきますと  $16\sim 18 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日というのが、今回の新たな BMD のソフトウェアのバージョン 2.3.1 を用いた算定結果ということでございます。

以上でございます。

○芳澤座長 今の説明でおわかりになりましたでしょうか。

○山崎専門委員 よろしいですか。まずは閾値があるということで、閾値を計算していく。そのついでとってはおかしいですけれども、今まではベンチマークドーズあるいはこの机上配布資料に書いてあります OTA にかかわる各試験結果を入れていくという解釈でよろしいのですか。

○前田上席評価調整官 確かにこの机上配布資料でもその 2 種類の記載がございまして、発がん物質としての評価における NOAEL としては、週 5 日間投与と考えますと、 $15 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日。 $BMDL_{10}$  で先ほど 16 と 18 がございましたが、これは仮に閾値がないとしたときのベンチマークのデータということでございますが、 $16 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日が低いほうということでございまして、その両方の考え方をとったものでございます。先ほど御議論いただきました①の考え方を今後とるにしましても、この NOAEL を使うのか、それとも  $BMDL_{10}$  を用いて算定するのか、そちらについてももう少し御議論いただければ光栄かと思えます。閾値の関係とも関連してくるところでございます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○熊谷委員長 参考になるかどうかわかりませんが、もう一歩先にいく前に、この発がんリスクレベルというのが机上配布資料にあります。

○芳澤座長 最後のほうですね。下のほうに。

○熊谷委員長 これで、例えば一番下のほうに、発がんリスクレベル  $10^{-5}$  に相当する摂取量で  $1.6 \text{ ng}/\text{kg}/\text{日}$  という数値が 1 つあるわけです。これはネズミの実験から推定した数値です。それで、前の報告書にも繰り返し恐らく使ったと思うのですが、アフラトキシン  $B_1$  の、これはもう随分古い話になりますけれども、恐らく人の疫学調査のデータがメインになってつくった、JECFA で採用して、私らもその報告書の中で使わせてもらった数値というのが、 $1 \text{ ng}/\text{kg}/\text{日}$  の  $B_1$  を摂取した場合に、10 万人に 0.01 人、1 年に肝臓がんが発生するという推定なのです。1 年に発生するリスクですので、10 万人に 0.01 人ですので、 $10^{-7}$  です。ここの発がんリスクレベルというのは一生と理解しているのですが、それでいいですね。そうしますと、100 年生きたとして、一生に換算すると  $10^{-5}$  ぐらいになるのだと思うのですが、そうすると似たり寄ったりの値になるのです。ここの  $1.6 \text{ ng}/\text{kg}$  体重/日、 $10^{-5}$  に相当する摂取量が、若干オクラトキシンのほうが高いレベルになりますけれども、なかなかそれは、今までの理解からすると、この数値をヒトに当てはめるとするのはちょっと難しいのではないかと。どっちが正しいか、本当のところはわかりませんが、 $B_1$  の推定のほうが、もしかすると古いデータを使っていますし、ただヒ

トのデータに重きを置いているという利点はあるのですけれども、もし B<sub>1</sub> の今使っている推定をベースに考えると、やや発がん性が強過ぎるように計算されているのではないだろうかと思われます。それがここの評価にどの程度役に立つかわかりませんが、一応参考でちょっとお話ししました。

○芳澤座長 ありがとうございます。特にアフラトキシンについては、ヒトにおける疫学的なデータもある上での評価であり、これと比較しても、もしオクラトキシンの発がんのリスクレベルを考えておくと、数字の上ではそういうことになるということですね。ありがとうございます。

数理モデルを用いて、それを活用することはするにしても、それを発がんリスクに結びつけるということについては、今、熊谷委員長からもありましたように、いろいろ問題もあるということ。それから、今日の審議、前回からも含めてですが、一番肝心の腫瘍発生のメカニズムのところはまだ決定的なデータがないというか、そういう方向づけすらもなかなか難しい。ただし否定もできないという段階ですので、そういう状況の中でそういう方向性を選択することについてはかなり無理がある。それから、国際的な委員会等でもそこまで踏み込んでいないということもありますので、もしそういうことも含めて本調査会が考えるとすんならば、妥当な考え方をかなり明確化して出さなければ、そういう方向性はなかなかとりにくいということになるかと思います。

どうぞ。

○山崎専門委員 直接関係ないのですけれども、BMDL<sub>10</sub> が出ていますので、ヨーロッパのヒトの摂取量がわかっていますので、Margin of Exposure (MOE) をちょっと計算したら、1 万はいかないのです。かなり、だからそこをどうするのかとっていたのですけれども、コメントです。

○三森委員 MOE で計算されて、幾つぐらいになりましたか。1 万を切ったとおっしゃいましたけれども。

○山崎専門委員 3,000 とかです。そこらあたりだったです。それはまた日本のエクスポージャーを考えなくてはいけませんので、単純にこの 16 を、ヨーロッパでは 2~3、高いもので 6~8 としていますので、それを割ればいいわけですから、かなり厳しい値という言い方はおかしいですけれども。

○三森委員 今回、暴露データがありますね。それとの計算をちゃんとしてみないとわからないと思うのですけれども。

○山崎専門委員 もう 1 点は、僕は思ったのですけれども、例えばブタの一般毒、非発がんとした場合に 26 ng/kg 体重/日、16 ng/kg 体重/日という数字がありますが、UF を 300 ですか、500 ですかわかりませんが、500 でした場合 16 と。これに対してどのくらいの摂取量かという、そんなに幅がないのではないかという感じはしたのです。だから、評価はかなり難しい。値は低いですと言ったらそれでいいのですが、exposure で 100 いくのかといたら、100 はいかないということを感じました。コメントです。

○三森委員 すみません、山崎先生。先生としては、遺伝毒性が不明確なところがあって、可能性は否定できないという、そのところをお考えになっていらっしゃるということですね。

○山崎専門委員 それはそうです。

○三森委員 ですから、先ほど山田先生がおっしゃったような形で、ダイレクトに DNA の反応性のところを障害しているわけではないということは明確なので、閾値はとれるということで、評価の方向性の①というところで山田先生は提案されたと思うのですが、先生としては、そのところは、遺伝毒性の関与は可能性として否定できないということだから、むしろ②として考えていくべきだと私には聞こえるのですが。

○山崎専門委員 ①でもいいのですけれども、プラスということで、遺伝毒性は完全に否定できないわけだから、ある程度は記載すべきではないかと。

○三森委員 そのところの文章がこの評価書にはないのです。本来であれば、57 ページの 34 行目に「毒性試験のまとめ」というところがありますが、このところにその辺の結論を書いていかないと、理解するのが難しいのかもしれないです。mutagen と clastogen というところで、まず clastogen であったとしても閾値があるからということで、あとは mutagen だということに関しては、直接的な証拠が現時点ではない。gpt delta の Spi アッセイで陽性だけれども、そのメカニズムがわからないということで、明確な根拠がないと理解されて山田先生はおっしゃっていると思うのです。そのところでも納得がいかないということでしょうか。

○山崎専門委員 ①でもいいのですけれども、結果のこのあたり、机上配布資料の OTA にかかわる各試験の結果の下のほうはなくていいのかという疑問はあるのです。閾値があるのを書くのはいいのですけれども、そのないとした場合に、例えばこのぐらいの TDI になるのではないかという、そのあたりは少し書いておいたほうがいいのかと思うのですけれども、どうでしょうかということですね。

○芳澤座長 山崎先生の今の最後のほうの御発言では、具体的には、ラットにおける BMDL<sub>10</sub> の計算から導かれた TDI が必要ではないかということ。

○山崎専門委員 そうですね。そのぐらいの記載は書いたほうがいいのではないかと。

○芳澤座長 むしろ、その次の発がんリスクユニットというのは、もう必要ない。

○山崎専門委員 ユニットになったら、かなり厳しい話になってしまいますから。

○芳澤座長 ①の考え方は、一応それを参考資料程度、重みづけは同等というよりはむしろ参考資料程度に扱うような形にしたかどうかというのが①の考え方ですね。

それで、いわゆる毒性試験のまとめの部分がない状態で議論しているところではやや軸が明確に見えてこないというところがあるのですが、今日の審議を深めた上で一応まとめを次回までにして、最終的にそれを踏まえて、再確認のような形になるかと思うのですけれども、そういう手順で一応考えてはいるのですけれども。

それからもう一つ、私のほうからこれは山添先生にちょっとお聞きしたいのです。梅村

先生の発がん標的部位における *in vivo* での遺伝子変異というか、そういう事実さらに踏み込むとすれば、今後一つは、その部位におけるオクラトキシン A の動態、代謝活性化の可能性はどうか。それから、あとは今日御議論をいろいろいただいています、遺伝子とどのように分子レベルで作用しているか。その両面のアプローチが今後必要になるのではないかと。そういう余地はあるのだけれども、もしそういう知見が今後得られるとすれば、一つの流れ、別な流れが見えてくるのではないかと考えていますが、その点について、先生のお考えはいかがでしょう。

○山添委員 まだわからないことがまず大前提としてかなり残っているということは、確かだと思います。それで、米国のトキシコロジーサイエンスに最近出てきた論文のデータでも、先ほど申し上げた CYP の 4A12 が持続的にオクラトキシンの投与期間中上がっているデータがあって、それを梅村先生もご覧になって、「ああ、本当だ」と思って真剣に考えてくれるようになったのです。そういうことがあって、ひょっとすると、先ほど申し上げたように、一つは代謝的な活性化で、オクラトキシンそのものがどこかで代謝活性化をして、非常にレイバイル（不安定）なアダクトをつくる可能性は否定はできないというのも、一つ可能性は残っています。

それとともに、CYP 4A の機能を障害するということが、アラキドン酸代謝系のカスケードをとめてしまうことで血管収縮をすることによって組織障害を起こすということもあって、恐らくその両方が絡んでいて、結局ブタの場合は毒性が出ているわけです、同じようなところに。一方で同じような場所に遺伝毒性と疑われるものが出ている。だから、そのものが何らかの未知の要因の組み合わせで重なって、恐らくその部位特異的に特に出てきていると考えるのが、これまでの状況証拠の中では可能性が最も高いのだらうと思いますし、今後そういうところがキャラクタライズされるのだらうと思います。最初にアダクトがあったがために、研究者がみんなそれにかかなり振り回されて、証拠が出なかったのが現状ではないかと。

○芳澤座長 ありがとうございます。

そうすると、先ほどから先生にはずっと御意見をいただいているのですけれども、アラキドン酸が関与するという部分の可能性については、この評価書の中で余り取り上げていませんが、どこかでちょっと記述する必要があるのでしょうか。

○山添委員 ただ、血圧にかかわっているいろいろなところで腎臓にとって重要だといったエビデンスはもうはっきりしているのですけれども、アラキドン酸と直接結びつける証拠がないのです、今のところ。きょう、山田さんがさっき教えてくれて、腎臓の S9 を使うとミューテーションが出ているというのを僕も知らなくて、そうなのだと思って、僕も見ようと思いますが、それぐらいで、それも確実にアラキドン酸とがどういう形になっているかという証拠はないのです。だから、逆に言うと、結論を今の段階でこうだと言ってしまうにはまだ証拠がないのだと、まだ潰さなければいけない要因が結構残っているというところではないかと思うのですけれども。

○芳澤座長 どうぞ。

○松尾課長補佐 今いろいろいただきました御意見を踏まえて、毒性の試験取りまとめを書かせていただきたいと思うのですが、まずは①を軸に書かせていただいて、その中で、山添先生からもいただきましたし、こういった部分についてはこれが必要だということ、もしくは今後検討が必要だということに記載したようなものをちょっと取りまとめさせていただきたいと思っておりますけれども、一応そういう方向でよろしいでしょうか、たたき台としてです。

○芳澤座長 どうぞ。

○三森委員 特に問題になっているのは、*gpt delta* ラットの欠失変異のところはどう関与するかということ当専門調査会としてはどう考えるのか。そここのところの根拠を明確にして書いておく必要があると思います。そこが不確かな状態になると、何を持ってこういう結論になったのかということになり得ます。確かに Ames 試験が陰性なので、*mutagen* ではないということとは言えると思うのですが、*gpt delta* ラットのデータの評価がどうなるかということ、作成していただいた資料の *gpt delta* メカニズム試験、48 ページから 49 ページにかけてにはそれが書いてありませんので、当専門調査会としてはどう評価したのかということ、明確にしておいたほうがよいのではないかと思います。

○芳澤座長 今の御発言のその点についての明確化については、また毒性の専門委員の先生方にもぜひお知恵をいただいてまとめるような形、それからそれらを毒性のまとめのほうに反映する方向で、次回までに検討しておきたいと思えます。

評価の方向性については、一応①の考え方で今後進めるということですが、事務局として、それを行う際に幾つか数値の取り扱いの問題があるのだけれども、それは一応この場で意見をいただいたほうがよろしいということですね。

○松尾課長補佐 できればお願いします。

○芳澤座長 評価を行う際に利用する数値の問題ですが、資料の中にもございますけれども、TDI という数字、1 日当たりの値とか、それから JECFA などでは TWI で 1 週間単位の数値を出してきたりしているわけですが、その辺、例えば TDI にまとめていて何か支障があるのかどうか。それから、事務局の説明がありましたけれども、LOAEL のほうで非常に低い数字の論文がありましたが、それは採用しないと、内容的に見てやや問題があるということで入れておりません。これは 2007 年の発表の論文なのですけれども、恐らく JECFA 等での評価の中ではまだこの論文は出ていなかったのではないかと思います。そういう取り扱いについて御意見をいただきたい。

それから、不確実係数についてですが、いろいろな数字がこれまで国際機関あるいは EFSA など使われておりますけれども、例えば 500 とするのか、300 とするのか、その際に種差、個体差をそれぞれ 10 として、追加の係数を 5 あるいは 3 とするのかどうかといった点。その辺も含めて、御意見をいただきたいと思えます。発がん影響については、

この資料では 1,000 という値を使っておりますが、その点についても御意見をいただければと思います。

幾つかありますけれども、どこからでも構いませんので。どうぞ。

○小西専門委員 今回の幾つかの案件に関しまして、不確実係数について教えていただきたいと思うのですが、今度我が国がオクラトキシンの TDI を決めるときに、発がん物質をも毒性として判断しようという方向になると考えますと、そういう方向性というのは、今まで JECFA、EFSA など、ほかの物質、かび毒以外の物質であるものなのか、それからその場合の不確定係数はどのぐらいでされているのかを教えてくださいたいと思うのですが。

○前田上席評価調整官 基本的には、不確実係数は種差 10、個体差 10 の 100 をとられることが多いのですが、毒性の強さとか、あと投与期間が短いもの、慢性毒性試験がないとか、そういう場合に追加の係数をとって、それでも大体 10 ぐらいまでとるということが多いですし、あとはデータギャップと投与期間と重篤性、そういったもので追加の度合いを決めていくというものが多ございます。食品安全委員会でも、過去最高では、不確実係数は 3,000 というものがございますが、それぞれ各専門調査会で御議論いただいてまとめていただいております。

○芳澤座長 よろしいでしょうか。

○小西専門委員 発がん性、これは非遺伝毒性の発がん性という意味合いで、BMDL<sub>10</sub> の値を TDI に用いたほかの物質の例はございますか。

○前田上席評価調整官 ほかの物質で BMDL<sub>10</sub> を使ったものというのは、データとしては少ないですが、例えば汚染物質の清涼飲料水で何度か使ったことはあるものがございませぬ。汚染物質の清涼飲料水のジクロロ酢酸で使ったことがあります。

○小西専門委員 そのときは 1,000 ですか。

○前田上席評価調整官 はい。これは、マウスの慢性毒性試験で BMDL<sub>10</sub> を使って、種差 10、個体差 10、発がん性で追加の 10 で、不確実係数を 1,000 と適用してございます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

それ以外にももしさらに何か情報があるようでしたら、また紹介をお願いしたいと思いますけれども。

○山本評価第二課長 補足ですが、先ほどの紹介事例は、参考資料 1 の手引きの 2 ページ目に、「2. 「発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」と判断される場合の評価 (II)」の (1) に「TDI の算出について」となっておりまして、疫学研究または実験動物から発がん性に関する NOAEL を得ることができる場合、不確実係数が先ほどの説明のように 10、10 で、さらに発がん性として 10 をとって 1,000 にしたと、こういうものに基づいていますので、清涼飲料水以外にまた事例がありましたら、御参考に紹介させていただきたいと思っております。

○芳澤座長 どうぞ。

○山崎専門委員 これを読んだのですけれども、「発がん性に対して 1-10」となっていますね。1 は何なのかと疑問に思ったのですけれども、今回は腎臓ですので、10 かと、それなら 1,000 で妥当なのかと感じました。

○芳澤座長 ありがとうございます。

そのほか、ございますでしょうか。どうぞ。

○前田上席評価調整官 もう 1 点、非発がん物質としての評価がございしますが、机上配布資料の上のほうの段でございしますが、こちらで JECFA と同様の不確実係数 500 を使うケースと、あと EFSA でしたら 450 を使っているケースがございしますが、そちらの非発がんのほうも御議論いただければと思います。

○芳澤座長 特に EFSA では 450 というのがどこかの資料にありましたけれども。

○前田上席評価調整官 資料 6 の 4 枚目の「OTA の国際的な評価状況（概要）」、これは横表になっていますが、その中段の少し下のところでございますが、ここに EFSA の評価がございしますが、LOAEL は先ほどのブタの所見でございますが、種差が 2.5、動態の差で半減期によるもので 6、個体差が 10、そして NOAEL のかわりに LOAEL 使用ということで 3、これを全て掛けまして、450 という不確実係数を使っているというものがございします。

JECFA のほうは、その一番上でございしますが、LOAEL としては同じ数字でございますが、NOAEL のかわりに LOAEL を使ったということで、追加の 5 を掛けまして、不確実係数を 500 としているものでございまして、PTWI が算定されてございます。

○芳澤座長 EFSA の場合は、動態半減期の種差を考慮に入れたりして、やや込み入った UF の出し方をしている部分もあるのですけれども、この辺も踏まえた上で、本調査会としてどのような考え方をしていっていいかといった御意見をいただければありがたいと思うのですが。こういう数値を選択する根拠というのをどこまで厳密に議論できるかということについては、ちょっとはっきり言えない部分もあるのですけれども、その点も含めて少し御意見をいただければと思います。宮崎委員、どうぞ。

○宮崎専門委員 すみません、ちょっと教えてほしいのですが、要するに EFSA のほうの種差は 2.5 としたのは、げっ歯類とヒトだったら種差は 10 にするが、ブタとヒトは 2.5 にするということなのですか。

○前田上席評価調整官 資料 2 の 70 ページの上から 2 行目のところでございます。こちらは、前のページから EFSA の評価の記載がございしますが、LOAEL の 8 µg/kg 体重/日及び不確実係数 450 ですが、トキシコダイナミクスで種と種の間動態の違いということで種差が 2.5 で、半減期に基づく薬物動態種差がございします。種内差 10 というのは個体差と同じでございますので、ブタとヒトとの種差といいますと、そのダイナミクスと動態を掛けた、2.5 掛ける 6 の 15 ということかともとれるのですが、山添先生、それよろしいですか。

○山添委員 多分、トキシコダイナミクスと言っていますので、どちらかという薬理作

用ということ、受容体の感受性とか、そういうものを含んだファクターをそちら側でとって、あとキネティックスの側を6ととっているのだと思います。

○宮崎専門委員 ということは、単純に、げっ歯類だから10ということではなくて、むしろ、オクラトキシンにスペシフィックな薬物動態を根拠にしているということでは、より正確なことということになりますね。

○芳澤座長 どうぞ、渋谷先生。

○渋谷専門委員 ちょっと補足です。ヒトの種差のほうですけれども、たしかヒトのデータは1人のデータなのですよね。複数の人からとったデータではなくて、たしか1人だったような気がします。

○芳澤座長 先生がおっしゃるのは、EFSAがこの数値を選ぶ根拠になったデータですか。

○前田上席評価調整官 1人のデータということです。詳細は、これは毒性のたたき台でございますけれども、体内動態のたたき台のところにその根拠については記載がございますが、本日の資料にはないということでございますけれども、1人のデータからのものということでございます。

○芳澤座長 渋谷先生がおっしゃるのは、それは余り根拠にならないのではないかという意味ですか。

○渋谷専門委員 そう言っているわけではないのですけれども、余り強く推すのはどうかという気がします。

○芳澤座長 ありがとうございます。

そうすると、EFSAの考え方を参考程度に一応把握した上で、全体の数値の選び方について、さらに御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。先ほども申し上げましたが、これは余りどちらをとるかという論拠はなかなか難しいところはあるのですけれども、多分JECFAくらいの数値で考えるのが一つの考え方かと思っておりますけれども、そういう方向性について、何かほかに御意見があれば出していただければと思います。どうぞ。

○山崎専門委員 座長がおっしゃるように、僕は500でいいかと思ったのですけれども、追加というのは、LOAELからNOAELに持っていくときにどういう病変があったかということで、それをどう見るかで3か5になると思うのです。この場合に、そのもとになったブタのデータというのは1970年代と80年代の2本だと思っておりますけれども、最初のほうに病理学的所見がありまして、それなら5でもいいのではないかと私は考えました。だから、500でいいのではないかと。

○芳澤座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。どうぞ。

○三森委員 追加の不確実係数の根拠というのは非常に不確かなものでありまして、形態的な変化で器質障害が起こるような変化に関しては上がっていくと理解したらよいと思います。3か5かといった場合、この腎臓障害は、近位尿細管上皮が崩壊します。その後に

修復性の変化で線維化が起こってきているのです。線維化が起こるということは、その尿細管上皮は再生してきませんので、器質障害があるとみなしたから、500をとっているのではないかと思います。

○芳澤座長 御専門の立場からそのような御意見で、ありがとうございました。

では、一応それらを踏まえると、500の妥当性ということですか。

ほかに、TDIなのかTWIなのかということなのですが、これは食品安全委員会としては何かお考えがあればいただきたいのですけれども、どうでしょうか。

○山本評価第二課長 計算すればどちらも出るわけですが、従来TDIで計算させていただいているので、特段の理由がなければ、TDIでやらせていただいたほうが。

○芳澤座長 JECFAがTWIをこの間使ってきた根拠というのは何だったのですか。動物実験のデータは、1日当たりのデータがあるのに、1週間単位で出しているというのがよくわからないところがあるのですけれども、この辺は、小西先生、何か情報はありますか。

○小西専門委員 私も不思議な評価の仕方だと思ってはいたのですけれども、動物実験のときに1週間単位で飲ませていて、その内5日間しか飲ませていない。だから、そういうことを考えてなのかとも思ったりしたのですけれども、根拠はないです。カナダではちゃんと/dayで出しています、TDIは。

○山崎専門委員 もう1点、僕が疑問に思って、教えてほしいのですけれども、16とした場合112が出て、それを100にまとめているのです。丸めるのは、何で丸めたのかという、そこがもしありましたら、教えてください。

○芳澤座長 どうぞ。

○前田上席評価調整官 よくJECFAの評価ですと、有効数字1けたの場合が多いので、それでではないかと推測いたします。

○芳澤座長 それでは、1日当たりということで、合意が得られているのではないかと思います。

そのほか、事務局のほうから、もし何か詰めるべきところあるいは御意見をいただく部分がありましたら、お願いします。

○前田上席評価調整官 今までの御議論を確認させていただきますが、非発がん影響につきましては、ブタのLOAELの所見を使って、不確実係数を500ということと、あと発がん性につきましては、BMDL<sub>10</sub>を使った前例も清涼飲料水であるという議論もございましたので、BMDL<sub>10</sub>のデータを使った16と18、2つの数字がございましたが、その低いほうですと16でございまして、それに対して不確実係数の1,000を使うという方向で大体まとまったかと思いましたが、それでよろしいかどうかということでございます。

○芳澤座長 今まとめていただいたのですけれども、その点について、もし御異論とか御意見がありましたら、お願いします。

特にありませんので、そういうまとめにして、ここの部分は閉めたいと思います。

なお、毒性部分については、今日の御議論を踏まえ、まとめの原案をつくりたいと思います。それからあと、本文中に梅村先生の研究成果等を踏まえて何が言えるのかもちょっと補足するような形でまとめていきたいと思います。どうもありがとうございました。

あと時間が 40 分ほどございますので、本日予定しております次の 5、暴露状況について、審議をお願いしたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○松尾課長補佐 それでは、説明します。資料 7～9 と、あと机上配布資料で小西先生の論文の #719 と #700 の 2 本、これに基づいて説明をさせていただきます。

まず資料 7 をご覧ください。これにつきましては、5.日本における暴露状況ということで、(1) で日本における汚染の実態を説明しております。資料 8 はその根拠資料一覧で、さらにそのデータを取りまとめたものが資料 9 となっております。

資料 9 を見ていただきますと、国産の穀類におきましては、まず農水省のデータでは小麦で確認されております。

あけていただきまして、厚労省で平成 16 年から 21 年まで調査をしておりますけれども、このデータにおきましてはコーヒーとかワイン、ビール等々で出ております。ただし、焼酎、泡盛等に関しては出ていないというデータが出ております。穀類におきましては、小麦、そば粉等々で出ておりますが、下のほう、米については検出されていないというデータが出ております。

これに基づきまして暴露量の推定をしておりますけれども、資料 9 の 3 ページ目でございます。これは小西先生にやっていただいたもので、後ほどまた机上配布資料も参照していただければと思いますけれども、オクラトキシン A の汚染実態の比較として、こういった穀類、ビール、ワイン、グレープジュース、ココア、コーヒー等で確認をされております。

資料 7 に戻っていただきまして、これに基づいて、3 ページの (2) 暴露量の推定を記載させていただいております。

4 ページ目ですけれども、この結果が表 16 で、モンテカルロ・シミュレーション法に基づいて暴露量を推定していただいておりますけれども、50 パーセントイルで 0.8～0.14 ng/kg 体重/日、90 パーセントイルで 0.78～1.37 ng/kg 体重/日、95 パーセントイルで 1.20～2.21 ng/kg 体重/日となっております。これに基づいて、ここで基準値とされているのは 5 µg/kg ですけれども、これはコーデックス委員会に基づいて EU でも採用されている基準と同等で、推計がされております。

(3) で、OTA の加工による減衰について知見がありましたので、整理させていただいております。ワインにつきましては、醸造等でオクラトキシン A の相当量が減少されることが確認されておりますし、コーヒーにおきましては、調製、焙煎、選別等におきましてオクラトキシン A 濃度の削減が確認されております。

6 ページにおきまして、カカオにつきましても、焙煎、脱穀、破碎、圧搾、添加物の添

加といった加工において OTA の減少率が確認されております。

また、穀類につきましては、洗浄、すり落とし、フスマの除去といったことで減少が確認されているところでございます。

暴露状況については以上でございます。

○芳澤座長 それでは、ただ今の御説明を踏まえまして、評価書案について御質問、御意見等を伺っていきたくと思います。

いかがでしょうか。御質問等がありましたら、どうぞ。ここの具体的なデータについては小西先生の研究班で行われたものが主でありますので、小西先生にいろいろとお考えをいただけるのではないかと思いますので、いかがでしょうか。暴露量の推定も重要な部分になるわけですが、その点も含めて、全体を通じて、小西先生から何か御発言をいただくとありがたいのですが、いかがでしょうか。

○小西専門委員 我が国ではまだオクラトキシン A につきましては基準値がないということで、非常に多くの食品類から検出されております。それは、今お配りいただいた資料 9 の 2 ページ目を見ていただきますと、非常に多くの食品群から検出されていることがおわかりになると思いますが、こういう状況で、我が国でもし基準値を作るとすると、どういふ食品を対象にしたらいいかということがまず問題になるかと思っております。

現在、JECFA で評価されて、コーデックス委員会で基準値が決められているものに関しましては、麦類にとどまっております、嗜好品などには基準は示されておりません。ただし、ほかの諸外国では、ココアとかコーヒーに基準値を設けている国もございまして、それは我が国の消費量にも関連してくる問題かと思っておりますので、もし基準値をつくる とすると、何を対象にしたらいいかということも問題になるかと思っております。

それで、暴露量に関しては、資料 7 の 4 ページの表 16 にまとめさせていただいている のですけれども、これは、モンテカルロシミュレーションをいたしまして、それぞれの年 齢層において、それぞれ食品群の主要 15 品目ですね。こちらのこれは #719 でしたか、 それとあと #700 に書いてありますように、先ほどお示しいたしました暴露評価から幾つ かの基準をつくりまして、15 品目の寄与率が高いものを選んでまいりまして、それに対 しましてモンテカルロシミュレーションをした結果でございます。一応は、この結果は我 が国の国民の摂取量を代表しているものだと考えております。

この表 16 には、50 パーセントイル、90 パーセントイル、95 パーセントイルの 3 つを 凝縮して載せてございます。計算的には、50、60、70、80、90、95、99、99.9 パーセン タイルまでやっておりますが、皆様御存じのように、モンテカルロシミュレーションの場 合は、対数の正規分布をとっておりますので、裾野にいけばいくほど不確実な数値が出て きます。そのため、99 パーセントイルとか 99.9 パーセントイルというのは余り信頼性が ないのではないかと思いますので、95 パーセントイルを高リスク摂取者の代表として、こ こに載せていただいたわけでございます。

今のところ、一番高い摂取量で 2.21 ng/kg 体重/日ということですので、先ほど御議論

いただきました TDI の 16  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に比べますと非常に低いレベルであるということは一目瞭然だと思えますが、我が国の暴露状態というのは、そんなに、今すぐ健康障害が起こるという状態ではないということと言えます。

以上です。

○芳澤座長 ありがとうございます。

小西委員から今御説明いただいたのですが、それも含めて、何か御質問等がございましたらお願いしたいと思います。どうぞ。

○熊谷委員長 本文の 3 ページの 2 段落目と資料 9 の最後の表を照らし合わせると、料理用ハーブ類の 110  $\text{ng}/\text{g}$  というのは、この本文のほうに恐らく出ていないので、びっくりするような数値でもないと思いますので、本文中にも書いてもいいのではないかと思います。

○芳澤座長 ありがとうございます。

非常に多くの食品から検出されているのを全体として見ると、暴露量そのものはそんなに大きいものではないということです。これは、オクラトキシンの産生菌の立場から、何か菌学の方から発言をいただきたいと思います。どうぞ。

○高鳥専門委員 今、熊谷委員長も話をしましたように、資料 9 を見て、一体どんな食品にオクラトキシンの検出されるかというのを見ていたのですけれども、その 2 ページ目に、これはかなり広範な食品で検討されているのが出ております。これを大ざっぱに見ていくと、一つは輸入品のコーヒー、穀類、豆、こういうものが出てくる。それから、国産であろうと国外であろうと、麦系です。それともう一つ、変わっているのは、果物に出てきている。こういうものが出てきているわけです。そうすると、オクラトキシン A ということでもちろん議論していくわけですが、それを産生している菌では一体そこで何が共通しているかというのは、多分これは、この今の暴露ということと、それから疫学というところで非常に大事になってくる問題だろうと思います。

そうすると、資料 7 を見ていきまして、例えば 4 ページ、5 ページのところでは一体何がという話が出てきていて、そこにワイン、コーヒー、カカオ、穀類というのが出てきます。多分この中と、それから果実というもの等を見ていけば、共通するのは、この文書にありますように、アスペルギルスとかびと、それからペニシリウムとかびがどうも関係していくということで、この辺の産生菌の分布というのか、オクラトキシン A を産生する菌種というのは今どうなっているか、これを今後まとめていかなければいけないだろう。恐らくされているのですけれども、多くは、コーヒーというところの最初に書いてありますが、*A. ochraceus* と *A. carbonarius* というのがありますが、非常に代表的なアスペルギルスの仲間になると思いますが、これが出てくる。それとは別に先ほど、ちょっとここにはありませんけれども、果実のペニシリウムというのは、多分そこにかかわりがあるし、それから *Aspergillus niger* という黒くなっていくかびなのですが、そのようなかびがあるので、そういうことを考えていくと、オクラセウスは何でも一応試験をすれば出

てくるというのではなくて、ある特定のものになるということはある程度押さえて、そういうところに基準というのでしょうか、それを持っていくようなやり方をしていくべきではないかと思っております。

○芳澤座長 久米田委員さん、何かありましたら、補足をお願いしたいと思います。

○久米田専門委員 すみません、全然違うことを言ってもよろしいでしょうか。

○芳澤座長 はい、どうぞ。

○久米田専門委員 ちょっとだけ教えていただきたいのですが、3 ページにヒトの血清中にオクラトキシン A が検出されるという記述があります。ほかの諸外国からも検出されているという記述があるのですが、ヒトの 68 pg/mL という暴露量は予想される摂取量と相関があるのですか。それとも、この値というのは恒常的に暴露されていますということの証明になるだけなのですか。ヒトの血清中のオクラトキシン A の濃度に関する質問です。

○芳澤座長 これについて、いかがでしょうか。資料 7 の 3 ページの 28 行目からのところですね。

○久米田専門委員 はい、そうです。

○芳澤座長 我が国における、ちょっと古いデータですが、この論文にはたしか、発表者たちは何か特定の嗜好品由来ではないかということコメントしているようには思いましたが、これはその辺を確認して、書けるものなら書いてもいいと思うのですが、今、久米田委員さんから御質問がありました、最近の汚染実態等を踏まえてどうなのかということなのですが、この辺は、小西先生、もし何かありましたらいただきたいのですが。

○小西専門委員 この 3 ページに書いてある血清中のオクラトキシン陽性率というのは、ちょっとデータが古過ぎるような気がしないでもないのです。今、食品の嗜好も変わってきましたし、それから当然、汚染率も変動していますので、ここに余りとらわれないほうがいいのではないかとはいえます。

○芳澤座長 それから高鳥委員さんからありました汚染実態と産生菌の部分については、産生菌については、評価書の前半部分がありますので、そこはかなり詳細に産生菌の問題については書かれておりますが、それとここの実体とは、少し照らし合わせながら、もし追記する部分があったら、少し検討するようにしていったらいかがかと思えます。

○宮崎専門委員 もう一度、実は資料 9 の 3 ページ目に「オクラトキシン A の汚染実態の比較」というのがありまして、先ほどちょっと私が言ったことの追加のようになるのですが、どういう食品にオクラトキシンが出てきたかというので、例えば JECFA と SCOOP で出されているのと、それから日本ではやられていない中で、実は豚肉というのが出てきています。そうすると、これはどうも豚肉そのものにオクラトキシンがいたというのではなくて、恐らくそれは飼料か何かから生体内に入ってきたという意味で、これはかび自体が影響しているわけではない。ほかのものは、むしろ逆に言うと、かびから影響

しているとも言えるので、食品種というものをある程度限定されるのだったら、そこにフォーカスを当てながらまとめていくほうがいいかと思います。

○芳澤座長 それでは、暴露量の推定と、主要な汚染源と思われる主要な食品 15 品目をベースにしてモンテカルロシミュレーションをしたのが資料 7 の 4 ページにありますけれども、50 パーセンタイル、90 パーセンタイル、95 パーセンタイルという数字がありますが、これの推定にどれをとるかということですか。その辺について何か御意見があればいただきたいと思います。どうぞ、お願いします。

○小西専門委員 私は、この推定に関しましては、50 パーセンタイルをもとに平均的な汚染推定をして、ハイリスクの方々というのは、90 パーセンタイル以上を指すか、95 パーセンタイル以上を指すか、どちらかかと考えております。

○芳澤座長 少し踏み込んで恐縮なのですが、ハイリスクは、どちらがよろしいでしょうか。

○小西専門委員 文明国としては 95 パーセンタイルのほうがいいかと思ったりもしますが、EFSA で 95 パーセンタイルがハイリスクになっていたのも、それでちょっと参考にしてみました。

○芳澤座長 平均的な数値は 50 パーセンタイル、それからハイリスクを 95 という御見解がありましたけれども、そのほかについていかがでしょうか。

事務局として、この点について何か、この場でもう少し議論していただきたいようなことがありましたら、ちょっと発言をお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○松尾課長補佐 本日いただいたものを踏まえて整理し直したいと思っておりますので、特段これ以上附言することはありません。

○芳澤座長 では、日本における暴露状況、汚染実態、暴露量の推定等について御審議いただきましたけれども、この評価書案についてはおおむね同意いただいたということ、それから、暴露量の推定については、今、小西委員から提案されたような方向でまとめるということにしたいと思います。

そういうことで、ここの部分も閉めたいと思います。どうもありがとうございました。

以上で今日予定していた審議は終了したわけですが、全体を通じまして、もし何か特に御意見がありましたら、御発言いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、事務局では評価書案の修正並びに作成を引き続きお願いしたいと思います。

なお、評価書案の毒性部分の(8)毒性試験のまとめの部分につきましては、毒性の専門の委員の先生方の御協力をお願いしたいと考えておりますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

それから、各専門委員の先生方におかれましては、評価書案の中でいろいろ改善等が必要な部分がありましたら、全体をもう一度目を通していただきまして、修正の必要な箇所

等については、事務局のほうに御意見をお願いしたいと思います。また、今後の議論に役立つようなデータ、情報等がありましたら、またお寄せいただきたいと思いますので、よろしくお願いしたいと思います。

事務局のほうでほかに何かありましたら、お願いします。

○松尾課長補佐 特にございませぬ。

○芳澤座長 それでは、今日の審議を終了いたしたいと思います。

長時間にわたりまして、どうもありがとうございました。

○松尾課長補佐 次回は 9 月 5 日を予定しておりまして、また連絡させていただきたいと思いますので、よろしくお願ひいたします。

○芳澤座長 本日はどうもありがとうございました。