

# かび毒・自然毒等専門調査会

## 第29回会合議事録

1. 日時 平成25年10月15日（火） 14：00～16：26
2. 場所 食品安全委員会中会議室
3. 議事
  - (1) 専門委員紹介
  - (2) 専門調査会の運営等について
  - (3) 座長の選出
  - (4) 二枚貝における下痢性貝毒の食品健康影響評価について
  - (5) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
宮崎座長、荒川専門委員、久米田専門委員、合田専門委員、渋谷専門委員、杉山専門委員、鈴木専門委員、豊福専門委員、長島専門委員、矢部専門委員、渡辺専門委員
  - (食品安全委員会委員)  
熊谷委員長、三森委員
  - (事務局)  
姫田事務局長、本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、大曾根課長補佐、大里係員、小山技術参与、水谷技術参与
5. 配布資料
  - 資料1－1 食品安全委員会専門調査会運営規程
  - 資料1－2 食品安全委員会における調査審議方法等について
  - 資料1－3 「食品安全委員会における調査審議方法について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」
  - 資料2－1 食品健康影響評価について（二枚貝中の下痢性貝毒の規格基準について）
  - 資料2－2 二枚貝の下痢性貝毒の基準値設定について【厚生労働省説明資料】
  - 資料3－1 下痢性貝毒の検査法と国内外の基準値【鈴木専門委員提供資料】
  - 資料3－2 FAO/IOC/WHO及びEFSAのリスク評価【豊福専門委員提供資料】

資料4 厚生労働省提出資料一覧

参考資料 注意喚起資料「毒キノコによる食中毒にご注意ください」

## 6. 議事内容

○前田上席評価調整官 それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 29 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 日付をもちまして、本専門調査会の専門委員の改選が行われまして、本日は改選後の最初の会合に当たりますので、まず初めに、熊谷食品安全委員会委員長より御挨拶をさせていただきます。委員長、よろしくお願いいたします。

○熊谷委員長 このたびは御多忙の折、専門委員への就任を御快諾いただきまして、ありがとうございます。食品安全委員会の委員長として御礼申し上げます。

既に内閣総理大臣から平成 25 年 10 月 1 日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いているかと思えます。専門委員の先生方がそれぞれ所属される専門調査会につきまして、委員長が指名することになっておりまして、先生方のかび毒・自然毒等専門調査会に所属する専門委員として指名いたしました。専門家としての優れた科学的知見と御見識を食品の安全性を向上させるための食品健康影響評価に生かしていただけることとなり、大変心強く思っております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

食品安全委員会は、科学的知見に基づき客観的かつ中立・公正に食品健康影響評価を実施することを目的として平成 15 年 7 月に設置されましたリスク評価機関です。原則としまして、毎週委員会会合を開催し、私を含め 7 名の委員によりさまざまな案件を審議しております。また、食品安全基本法に基づき専門事項の審議を行うため、全体の運営等について審議を行う規格等を含め 12 の専門調査会を委員会の下に設けておりまして、このかび毒・自然毒等専門調査会もその一つであります。リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づいて客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことは非常に重要なことでもあります。専門委員の皆様方におかれましては、レギュラトリーサイエンスの専門家もいらっしゃいますけれども、最新の科学的知見に基づきリスクアナリシスあるいはリスク分析の考え方を十分に御理解していただき、総合的に判断していただきたいというふうに思っております。

なお、専門調査会の審議につきましては、原則公開となっております。皆様方の検討結果をぜひ専門調査会の場で御発言いただければと存じます。それによって傍聴者の皆様方も、皆様方の科学的な議論を聞くことができますし、情報の共有にも資するものというふうに考えております。

このかび毒・自然毒等専門調査会におきましては、この 5 年間ほどは食品安全委員会

が決定しました自ら評価案件でありますデオキシニバレノール、ニバレノール、オクラトキシン A、さらには厚生労働省から諮問のあったアフラトキシンなど各種かび毒の調査審議を行ってまいりました。今回以降の専門調査会におきましては、厚生労働省から諮問のありました下痢性貝毒のリスク評価をしていただくこととなります。自然毒のリスク評価は化学物質系とは異なった難しさがありますけれども、本専門調査会は幅広い分野の先生方にお集まりいただいておりますところ、御自身の専門ではない分野でありましても、これまでの学識経験を活かしまして活発な議論を交わしていただきたいというふうを考えております。

長くなりましたけれども、食品の安全性に関するリスク評価は国の内外を問わず強い関心が寄せられております。この仕事は食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の皆様方におかれましては、国民の期待に応えるべく適切な食品健康影響評価を速やかにかつ科学的に遂行すべく御尽力いただきますよう、よろしく願い申し上げます。どうもありがとうございました。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。

次に、配付資料の確認をさせていただきます。

本日の資料でございますが、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに 9 点でございます。資料 1-1 が食品安全委員会専門調査会運営規程、資料 1-2 が食品安全委員会における調査審議方法等について、資料 1-3 が食品安全委員会における調査審議方法等についてに係る確認書について、資料 2-1 が食品健康影響評価について、資料 2-2 が二枚貝の下痢性貝毒の基準値設定について、資料 3-1 が下痢性貝毒の検査法と国内外の基準値、資料 3-2 が FAO/IOC/WHO 及び EFSA のリスク評価、資料 4 が二枚貝中の下痢性貝毒の食品健康影響評価に係る提出資料一覧、そして、参考資料「毒キノコによる食中毒にご注意ください」を用意させていただいております。配付資料の不足等はございませんでしょうか。

なお、今回の評価に係る文献につきましては、お席後ろの机上にファイルを用意しておりますので、必要に応じ適宜ご覧いただきますようお願いいたします。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にある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等から傍聴の方にはお配りしていないものがあります。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。

それでは、議事に入らせていただきます。

まず、議事 1 の専門委員紹介でございます。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から五十音順に御紹介させていただきますので、一言御挨拶をいただければと存じます。

まず最初に、荒川修専門委員でございます。

○荒川専門委員 長崎大学の荒川です。魚介毒を専門にしております。よろしく申し上げます。

- 前田上席評価調整官 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の久米田と申します。食品汚染の検査研究を行っております。よろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 合田幸広専門委員でございます。
- 合田専門委員 国立衛研の合田でございます。このかび毒・自然毒の委員会は最初から4期やらせていただきまして、1期休ませていただきまして、今回また参加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。
- 前田上席評価調整官 渋谷淳専門委員でございます。
- 渋谷専門委員 東京農工大学の渋谷でございます。専門は実験病理学でございます。どうかよろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 杉山圭一専門委員でございます。
- 杉山専門委員 国立衛研の杉山と申します。専門は遺伝毒性です。どうぞよろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 鈴木敏之専門委員でございます。
- 鈴木専門委員 独立行政法人水産総合研究センター中央水産研究所の鈴木と申します。専門は魚介毒の研究を専門にしております。よろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 続きまして、豊福肇専門委員でございます。
- 豊福専門委員 山口大学共同獣医学部の豊福と申します。私は今まで微生物・ウイルスの専門調査会を2期させていただきました。では、なぜここに座っているかという、WHOに出向した時代に、後でちょっと御説明させていただきますけれども、このマリンバイオトキシンリスク評価を仕掛けてやったというそのグループの一人だったということがありまして、この御縁で今回こちらの専門調査会にも参加させていただくことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 続きまして、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、長島でございます。専門は魚介毒です。今度3期目になります。よろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 続きまして、宮崎茂専門委員でございます。
- 宮崎専門委員 農研機構動物衛生研究所の宮崎と申します。専門は家畜の中毒ですとか、あと安全な畜産物を生産するための飼料の安全性に関する研究をやっておりました。よろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 続きまして、矢部希見子専門委員でございます。
- 矢部専門委員 農研機構食品総合研究所の矢部と申します。専門はかび毒研究で、前回に続きまして委員を務めさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。
- 前田上席評価調整官 続きまして、渡辺麻衣子専門委員でございます。
- 渡辺専門委員 国立医薬品食品衛生研究所の衛生微生物部の渡辺と申します。専門は食品を汚染するかびになります。今期初めて務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

す。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。

なお、川原信夫専門委員、小西良子専門委員、山崎寛治専門委員は本日御欠席でございます。

また、本日は出席されている食品安全委員会の委員でございますが、先ほど御挨拶をいただきました熊谷委員長でございます。そして、三森委員長代理でございます。

そして、最後に事務局の紹介をさせていただきます。

まず、姫田事務局長でございます。

○姫田事務局長 よろしくお願ひします。

○前田上席評価調整官 本郷事務局次長でございます。

○本郷事務局次長 よろしくお願ひいたします。

○前田上席評価調整官 山本評価第二課長でございます。

○山本評価第二課長 よろしくお願ひします。

○前田上席評価調整官 大曾根課長補佐でございます。

○大曾根課長補佐 よろしくお願ひいたします。

○前田上席評価調整官 大里係員でございます。

○大里係員 よろしくお願ひします。

○前田上席評価調整官 水谷技術参与でございます。

○水谷技術参与 よろしくお願ひいたします。

○前田上席評価調整官 小山技術参与でございます。

○小山技術参与 よろしくお願ひいたします。

○前田上席評価調整官 そして、私が上席評価調査官の前田でございます。よろしくお願ひいたします。

それから、本日は厚生労働省から仲川専門官が説明者として出席されております。御紹介させていただきます。

○仲川専門官 仲川です。よろしくお願ひします。

○前田上席評価調整官 それでは、続きまして、議事 2 の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 1-1、食品安全委員会専門調査会運営規程及び資料 1-2、食品安全委員会における調査審議方法等についてご覧ください。

まず、この 1-1 の運営規程でございますが、この専門調査会の設置というのが第 2 条に記載がございまして、委員会に専門調査会を置き、これらの専門調査会の所掌事務は、委員会の所掌事務のうち、それぞれ別表の右欄に掲げるとおりとすとなっております。この 3 ページの一番下の行にかび毒・自然毒等専門調査会が設置されており、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することとされております。

そして、この第 2 条でございますが、先ほども委員長の御挨拶にございましたが、そ

の属すべき専門委員は、委員長が指名するとされております。

そして、3 項目でございますが、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されております。

そして、5 項でございますが、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されております。

この規程にのっとり、後ほど座長の互選、そして座長代理の指名を行っていただく予定です。

続きまして、資料 1-2 の食品安全委員会における調査審議方法等についてで、いわゆる利益相反規定です。専門委員の先生方におかれましては、次の資料 1-3 につけてごさいます確認書を御確認いただいたところでございますが、その根拠となっておりますのがこの資料 1-2 です。

基本的な考え方でございますが、この専門調査会における審議ですが、この 5 行目でございますが、「各分野の第一線の学識経験者により行われているが、調査審議等に用いられる資料の作成に学識経験者が密接に関与している場合など中立公正な評価の確保の観点から専門調査会における調査審議に学識経験者が参加することが適当でない場合も想定される」ということで、この規定が策定されているところです。

2 番の調査審議等への参加についてということでございますが、「次の①から⑥に掲げる事項に該当するときは、その専門委員を調査審議等に参加させないものとする。ただし、その委員等の科学的知見が調査審議に不可欠であると認める場合には、その調査審議に参加させることができる」とされているところです。

その場合でございますが、調査審議の対象となる企業申請品目の申請企業やその関連企業から過去 3 年間に於いて新たに取得した金品等の企業ごとの金額、それが例えばこの別表にございますが、報酬が年 100 万円以上とか株式利益が 100 万円以上、そういった場合には調査審議に参加させないものとする事由に該当するというものです。

②は、その保有株式が全株式の 5%以上の場合ですとか特定企業の役員等に就任していた、就任している場合、それからあとは、特定企業からの依頼によって対象品目の申請資料等の作成に協力した場合も該当しますが、査読を経て公表された科学論文等の作成又は国際機関等海外の公的なリスク評価機関が作成した資料の作成に関与していた場合は除かれるというものです。

そして、2 ページの⑤ですが、リスク管理機関の審議会の方である場合、その他調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められている場合、この①から⑥に該当する場合は、基本的には調査審議に参加できないということです。

そして、この確認書ですが、(2)の 2 行目ですが、事実の有無を記載した確認書を開催日の 1 週間前までに委員長に提出していただくというものです。

そして、(5)でございますが、この①から⑤に該当するものが明らかになった場合は、委員会の会場から退出ということが規定されてございますが、科学的知見が調査審議に不

可欠であるという場合におきましては、委員長等がその旨を宣言した上で調査審議に参加させるというふうになっているところでございます。こういった規定を踏まえまして、この資料 1-3 を提出されているところでございます。

以上でございますが、ただ今の資料 1-1、1-2 の説明につきまして何か御意見、御質問等はございますでしょうか。

また御不明な点などがございましたら、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。また、御説明した内容について御確認いただき、また御留意いただきまして、専門委員をお務めいただきたいと存じます。

続きまして、議事の 3、本専門調査会の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 1-1 の運営規程の第 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こととされており、専門委員の皆様のご推薦がございましたら、よろしく願いいたします。

○矢部専門委員 前回まで座長代理でいらっしゃいました宮崎専門委員を御推薦いたします。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。ほかに御推薦。久米田先生、お願いします。

○久米田専門委員 私も同じく宮崎専門委員を推薦いたします。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。そのほか御推薦はございますでしょうか。

ただ今、矢部専門委員、久米田専門委員から宮崎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。

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、御賛同いただきましたので、座長に宮崎専門委員が互選されました。

それでは、宮崎専門委員、恐縮ですが、座長席に御移動いただきますとともに、一言御挨拶を頂戴できればと思います。

○宮崎座長 ただ今座長に御推薦いただきました宮崎です。

私は、これまで芳澤座長のもとで座長代理ということで、このかび毒・自然毒専門調査会のリスク評価の作業を担当させていただきました。今回、座長ということで非常に重い任務を仰せつかることになりました。私にとって非常に重い任務ですけれども、この専門調査会のリスク評価が正確かつ速やかに進むよう審議を進めていきたいと思っておりますので、専門委員の先生の皆様、ぜひ御協力いただいて速やかな進捗が進むようよろしくお願いいたします。

それでは、よろしくお願いいたします。

○前田上席評価調整官 ありがとうございます。

それでは、これ以降の議事進行を宮崎座長にお願いいたします。よろしくお願いいたします。

○宮崎座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきますが、その前に私から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。私としては、座長代理をぜひ合田専門委員にお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、合田専門委員、一言お願いいたします。

○合田専門委員 なるべく宮崎先生に事故がないことを私、祈っておりますけれども、食品安全委員会は前に 4 期やっておりますが、前期はどのような審議があったか私は知らないのですけれども、宮崎先生をなるべくサポートできるように頑張りたいと思います。どうぞよろしくをお願いします。

○宮崎座長 ありがとうございます。よろしくをお願いいたします。

それでは、引き続き議事次第に従いまして、議事を進行させていただきます。

議事 4 に入る前に、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。

○大曾根課長補佐 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。

本日の議事について、資料 1-3 にあります専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。皆様から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。よろしいでしょうか。

それでは、議事次第に従いまして、議事を進めさせていただきます。

議事 4 になりますけれども、二枚貝における下痢性貝毒の食品健康影響評価についてです。

本日は、厚生労働省から諮問がありました二枚貝における下痢性貝毒の食品健康影響評価について審議を行います。8 月 27 日に厚生労働省から、食品衛生法における食品の規格として、二枚貝中の下痢性貝毒に係る基準を設定することについて諮問があり、9 月 2 日の食品安全委員会での本専門調査会での検討を依頼されたものです。

最初に、本日は厚生労働省食品安全部基準審査課の仲川専門官にお越しいただいておりますので、諮問内容の説明をしていただきまして、その後に鈴木専門委員と豊福専門委員から下痢性貝毒全般について御説明をいただきます。

それでは、まず仲川専門官、諮問内容の説明をよろしくをお願いします。

○仲川専門官 厚生労働省食品安全部基準審査課の仲川と申します。

まず、資料 2-2 に基づいて説明させていただきます。

本資料でございますが、本年 8 月 2 日、当省の薬事食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会で使用した資料となっております。二枚貝の下痢性貝毒の基準値設定についてです。

今般、本件について検討することとなった経緯についてです。貝が有毒プランクトンを捕食すると、主に中腸腺に毒が蓄積されます。それをヒトが摂取すると中毒症状を引き起こすことがあり、その症状により下痢性貝毒や麻痺性貝毒等と呼ばれております。下痢性貝毒の主な中毒症状は、消化器系の障害で、下痢、吐き気、嘔吐、腹痛などであり、通常 3 日以内に回復するというものです。

我が国において下痢性貝毒及び麻痺性貝毒について、昭和 55 年 7 月に規制値を設け、マウス試験法による規制値を超える貝類の販売等を禁止しております。そのため、近年市販されている貝類による食中毒は報告されていないところです。

ただ、下痢性貝毒については国際的には成分ごとに基準値が設定され、マウス試験法よりも高精度で高感度に検出が可能な機器分析法の導入が進められつつあります。そういったことを踏まえて、我が国においても下痢性貝毒について機器分析法への移行及びそれに対応した基準値の設定の必要性について検討する必要があると考えております。

2 番目の下痢性貝毒に係る我が国の規制状況ですが、厚生労働省としては下痢性貝毒の規制値と検査法について通知で示しております。また、農林水産省の通知などにより、都道府県におけるプランクトンや貝類中の毒量のモニタリングが行われており、規制値を超える場合は、自主規制が実施されているところです。

下痢性貝毒の毒性成分についてですが、その科学的性状から脂溶性貝毒とも呼ばれており、脂溶性貝毒にはオカダ酸群、ペクテノトキシン群及びエッソトキシン群などの毒性成分が含まれており、EU などの国によってはアザスピロ酸群を含んで分類されるということもあるようです。我が国のマウス試験法で検出できる毒性成分は、オカダ酸群、ペクテノトキシン群、エッソトキシン群ということになっております。

この我が国の下痢性貝毒の規制値設定の背景に、昭和 52 年ごろからムラサキガイなどによる下痢を主徴とする食中毒が多発したということ为背景に考えると、規制値を設定した当初はオカダ酸群を対象にしていたと考えられます。また、二枚貝の貝毒に関する国際的な合同専門家会議には、ペクテノトキシン群及びエッソトキシン群については、ヒトへの毒性を示すデータや中毒事例がないほか、動物の経口投与への毒性も非常に低く、下痢原性を示さないとされているところでございます。

4 番ですが、我が国における貝毒の汚染実態についてです。

先ほども説明したのですが、近年我が国で下痢性貝毒の食中毒事例というのは報告されていませんが、日本の海域にそういった毒が存在しないというわけではなく、適切に自治体によるモニタリング検査等が行われており、出荷自主規制が行われているという状況です。過去 10 年間の貝毒による出荷自主規制については、このグラフのとおりで、下痢性

貝毒については平成 23 年で 14 件、平成 24 年では 5 件ほど自主規制の対象となっております。

(2)の下痢性貝毒の組成についてですけれども、平成 15 年から 17 年に国内の主要生産海域で毒化した二枚貝の毒成分の組成を調査した結果、貝の種類によって組成が異なっているということがわかっております。

次のページの表をご覧ください。

この表の見方ですが、ホタテガイで検体数 676 とあります。676 検体のホタテガイを平均すると、1つの貝の毒成分の組成の合計が 100%として示されています。例えばホタテガイですと、ペクテノトキシン群の中にある PTX6 というのが 50.4%、エッソトキシン群は YTX というのが 28.5%と多いということがわかります。

一方で、一番下のイガイですけれども、オカダ酸群にある DTX1 というのが 79.9%ということで一番多くなっているということで、貝によっても組成が異なるということがわかっております。

そのほかの貝毒、現在日本では下痢性貝毒と麻痺性貝毒について規制していますが、規制していない貝毒、アザスピロ酸群、ドウモイ酸群、ブレベトキシン群がありますが、数年間にわたり主要な生産海域の二枚貝を調査した結果、ほとんどが定量限界未満であり、現在のところ食品衛生上問題となる検体は見られません。また、これらの貝毒を原因とする食中毒というのは、我が国では発生していないという状況です。

5 番の諸外国の貝毒の基準値及び試験法ということで、表としてあらわしております。多くの国で下痢性貝毒については機器分析法を用いておりまして、麻痺性貝毒についてはマウス試験法を用いています。ここにあります下痢性貝毒と CODEX 基準というところの交わる部分を見ていただきますと、CODEX 基準、国際基準ではオカダ酸群のみに基準値が設定されており、ペクテノトキシン群とエッソトキシン群というものには基準値は設定されていないところでございます。

次のページが、厚生労働省としての対応方針になります。一番初めのポツですが、下痢性貝毒のマウス試験法は、我が国で食中毒の発生を防ぐために有効であったと考えられますが、国際的にはより高精度かつ高感度な貝毒の検査法、機器分析法の導入が進められておりますので、我が国においてもそういった対応が必要なのではないか。現行のマウス試験法により毒性を有する成分のうち、ヒトへの毒性が認められているオカダ酸群の基準値を導入する必要があるのではないか。一方、ペクテノトキシン群とエッソトキシン群というのは、現時点で基準値を設定する必要性は低いと考えられることから、今後新たな科学的知見が蓄積されれば、規制の必要性について検討したい。そのほかの貝毒については、我が国の汚染実態が低いこと、また、世界的に限定的な発生であることを踏まえて、現時点で基準値の設定をする必要はないと考えられます。また、引き続き有毒プランクトンの発生状況などを踏まえて、規制が必要になった場合に検討することとしたいと考えています。今後は国際的な分類や毒性成分の特性から、下痢性貝毒とはオカダ酸群のみを指すも

のとする。上記を踏まえ、二枚貝の下痢性貝毒としてオカダ酸群に CODEX 基準値を導入することについて、当省の乳肉水産食品部会です承が得られ、食品安全委員会のほうに評価依頼をしたというところでございます。

説明は以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。質疑につきましては、この後、鈴木専門委員と豊福専門委員からも御説明をいただきますので、まとめて質疑応答の時間を設けたいと思います。

続きまして、鈴木専門委員より下痢性貝毒の概要について御説明いただきます。

それでは、鈴木専門委員、よろしく申し上げます。

○鈴木専門委員 中央水産研究所の鈴木と申します。

それでは、座らせて説明をさせていただきます。よろしくお願ひいたします。

私が所属しております中央水産研究所衛生管理グループというところでは、魚介類の水産物あるいは水産食品の衛生管理に関する研究を行っております。特に貝毒であるとかあるいは魚毒といった魚介類の毒に関する研究、これを大きな柱として研究を行っており、その中でも特に分析法あるいは検査法の開発、こちらに重点を置いた研究を行っております。

それでは、スライドを使ってお話をさせていただきます。今日は下痢性貝毒の概論的なお話と、あと検査法あるいは国内外の基準値についての現状について簡単にお話をさせていただきます。

まず、二枚貝が毒化する仕組みと我が国の貝毒の監視体制、これについて簡単にお話をさせていただきます。

これは、主要な貝毒による食中毒の発生状況です。世界的に見て最も重要な貝毒として位置づけられているのは、下痢性貝毒と麻痺性貝毒であります。我が国におきましても、この下痢性貝毒と麻痺性貝毒による二枚貝の毒化、これは大きな問題になっているところなんです。今日の審議の対象であります下痢性貝毒なんですけれども、これは我が国だけではなくてヨーロッパの大西洋岸であるとか地中海、そして、ニュージーランドあるいは韓国であるとか、あるいは北米、南米大陸と世界中で貝が毒化をして問題になっております。

この貝が毒化をする仕組みなんですけれども、この貝毒というのは麻痺性貝毒についても下痢性貝毒につきましても、貝がもともと持っているものではありません。この毒の一次生産者は有毒プランクトン、海の中で浮遊している微細藻類なんです。こうした有毒プランクトンが作り出します。下痢性貝毒ではディノフィシス属の有毒プランクトンが毒を作り、そして、この有毒プランクトンを貝が食べて、二枚貝というのは有毒プランクトンだけではなくて、プランクトンあるいは海水中に浮遊している懸濁物などいろいろなものを食べているんですけれども、こうした餌の中に有毒プランクトンが入ってきたときに、この有毒プランクトンがつくる毒を体内に蓄積して、そして、毒化をすると、そういうメカニズムになっております。

この毒が蓄積される部位、これは中腸腺、これは肝臓を合わせたような器官なのですけれども、こうした中腸腺に毒が蓄積されます。したがって、この中腸腺を取り除いて、なおかつその他の可食部において基準値以下であるような、そうした貝については出荷が認められているというところです。

この下痢性貝毒なのですけれども、これはもともと 1970 年代の後半に我が国で二枚貝、東北地方で二枚貝による食中毒が発生しました。それがきっかけとなってこの下痢性貝毒というのは我が国で発見された貝毒です。毒の本体なのですけれども、このオカダ酸という、これは脂溶性の化合物で、こういうエーテル結合が多数入っているポリエーテル化合物です。こうしたオカダ酸群が原因毒であるといったことが明らかになりました。

さらに、こうしたオカダ酸の生産者、これはディノフィシス属の有毒プランクトンがつくって、そして、貝の中に蓄積をされる。そして、このオカダ酸とディノフィシストキシン 1、これは有毒プランクトンがつくるのですけれども、その後こうした毒の代謝物、これは 7 位の水酸基にいろいろな脂肪酸がエステル結合した、ディノフィシストキシン 3 という形で総称されているのですけれども、脂肪酸の中でもパルミチン酸がくっついているのが主要なのですけれども、そのほかにいろいろな脂肪酸がくっついたそういうエステル型のディノフィシストキシン 3 といったものも存在しております。こうしたものを総称してオカダ酸群というふうに呼んでいるところです。

症状なのですけれども、下痢、吐き気や嘔吐、腹痛といったものが主な症状です。発熱がないと、これが下痢性貝毒の主な特徴的な症状で、ビブリオ中毒と区別されるところです。

こうした中毒を起こしたことをきっかけにマウス毒性試験、これは抽出液をマウスの腹腔内に投与して、マウスの生死で判定するのですけれども、こうした検査法が検討されて、このマウス毒性試験によって、その後オカダ酸群に加えてペクテノトキシン群とエッソトキシン群といったものが発見されました。これらは当時、下痢性貝毒として位置づけられていたところです。いずれもこの公定法で陽性を示す化合物ということです。ディノフィシス属がつくるものあるいはプロトケラチンの違ったものがつくるものとありまして、また、代謝物などもあります。

毒化した二枚貝がいかに市場に流通をしないようにするかということで、我が国ではこうした貝毒の監視体制が敷かれております。まず最初に生産地、これは有毒プランクトンのモニタリングが行われています。特に都道府県の水産試験場が中心になって有毒プランクトンの定期的なモニタリングが行われています。ここで有毒プランクトンが一定量出てくると、経験的に近く二枚貝が毒化するということで、この有毒プランクトンのモニタリングは貝の毒化の予察といったところで使われています。

そして、並行して生産地におきましては、貝の毒量の監視が行われています。ここで検査法は、厚生労働省が定めておりますマウス毒性試験、公定法による検査です。そして、毒量が一定基準値を上回ったときには、出荷自主規制措置が講じられ、そして、3 週連続

基準値を下回った場合に限って再出荷が行われると、そういう監視体制が敷かれておりません。一方、市場に流通している二枚貝、これは食品衛生法のもとで抜き打ち検査が行われ、そして、貝の毒量の監視が行われていると、こういう 3 つの柱が我が国の貝毒の監視体制です。

この監視体制のもとでどういう状況かといいますと、これは平成 23 年に貝毒による貝類の出荷自主規制状況です。下痢性貝毒では延べ 941 日、麻痺性貝毒では延べ 2,855 日、2 つの貝毒を合わせて延べ 3,796 日と、そういう長期間出荷自主規制が講じられているところなんです。そういう意味では、日本の近海ではいろいろな貝が毒化をしていて、そして、それがこういうモニタリングがない状況で人がもしそのまま食べたら食中毒を起こすリスクというのが決して低くはないと、そういう状況であるわけです。

しかしながら、日本の貝毒の監視体制、これによって市場に流通した二枚貝で近年、食中毒というのはほとんどというか全く起きておりません。そういう意味では、このマウス毒性試験をかなめとした我が国の貝毒の監視体制というのは非常に優れた、こういう中毒を押しさえ込むのに非常に効果的に機能しているところなんです。

次に、このマウス毒性試験、これは公定法ですけれども、それと最近開発されて一部の国では検査法としてももう既に利用されている機器分析法についてお話をしたいと思います。

まず、公定法でありますマウス毒性試験、これはどういう方法であるかといいますと、二枚貝から脂溶性・下痢性貝毒の場合にはアセトンで抽出をします。そして、脂溶性の化合物を抽出して、その後水とエーテルで分配して、もし麻痺性貝毒が混在されているときには、水のほうに麻痺性貝毒があって、そして、下痢性貝毒は脂溶性ですので、エーテル層のほうに行きます。そして、このエーテル層のエーテルを除いたものをマウスの腹腔内に投与して、マウスの生死によって毒力を判定するという方法です。

この毒力というのは、1 マウスユニットという単位で定められていまして、これは体重 16 から 20 g のマウスを 24 時間で殺す毒量というふうに定義をされています。我が国の基準値は 0.05 マウスユニット／グラム可食部ですが、それを越えたものに関しては出荷自主規制措置が講じられているところなんです。

一方、これは機器分析法です。これは 2005 年に水研センターが開発した LC-MS 法のクロマトグラムです。この方法は、逆相分配系のカラムにも用いています。そして、移動相として水、そして、95%アセトニトリル、これはアセトニトリルと水 95 対 5 という比率で混ぜたもの、これにそれぞれが 2 ミリモラー、ギ酸アンモニウム、そして 50 ミリモラー、ギ酸、これをモディファイアとして加えたものです。これを水系から有機溶媒系へグラジエント分析をしています。それによってさまざまな極性の異なったものが一斉に分析できる、そういうグラジエント分析です。この逆相分配系のカラムにしましても、この移動層にしましても、LC-MS 法の分析条件としては非常に一般的な、基本的な条件です。こういう基本的な条件によって例えばオカダ酸群でありますディノフィシトキシシン 1、オカダ酸、そしてディノフィシトキシシン 3、そしてペクテノトキシシンの 1、2、6、

そしてエッソトキシンといったものが一斉に分析できる、そういう方法を開発しております。

これは実際に市場で流通しているホタテガイの中腸腺を分析したものなのですが、当然マウス毒性試験では基準値以下、違反検体ではないものです。しかし、この質量分析法というのは非常に感度が高いために、市場に出回っているようなものでもこうして毒を容易に検出ができるという高感度分析法です。当センターでは、この質量分析法は世界的にも非常に早い時期に開発を行っておりまして、現在この方法は、韓国の公定法になっております。さらに、2015年にEUでは機器分析法に移行するのですが、そうしたEUなどでもSOPとして定められている方法というのはこれに非常に近い分析条件が使われているというところです。

この方法を使って国内のさまざまな海域、これはABCという形であらわしているのですが、主要な二枚貝について複数年にわたって約1,000検体貝を集めて、そして、毒の組成比、それをこのようにグラフであらわしたものです。こうしてみますと、ホタテガイの場合にはペクテノトキシンの6、そして、エッソトキシンといったものが主要な成分です。それに対してオカダ酸群であるオカダ酸であるとかディノフィシストキシン1といったものは非常に比率が低いということがわかります。

一方、ムラサキガイなどイガイ類というのはディノフィシストキシン1、そしてディノフィシストキシン3というオカダ酸群が主要な毒成分であるといったことがわかります。このように同じ公定法では、マウスユニットで表される二枚貝の毒も実は中身がかなり違っているといたことがわかってきました。そして、先ほど仲川専門官からお話がありましたように、このペクテノトキシンやエッソトキシン、これはまさしく現在検討しているCODEX規格においては規制対象外というか、現在の科学的知見では規制すべきではないといった報告がされているこうしたものが、ホタテガイでは主要なマウス毒性を示す成分であるといったことが明らかになっています。

次に、公定法でありますマウス毒性試験、これと機器分析法の利点と欠点について簡単に説明をさせていただきたいと思えます。

まず、マウス毒性試験、この利点ですけれども、マウスに対して致死毒性のある毒成分を一括して検出することができます。いろいろなものが入っていても、一回の分析で簡単に分析ができ。これは分析科学的には非常に大きな利点の一つというふうに考えることができます。また、高額な機械を使用しない、そして、マウスの生死で判定しますので、検査法としては非常に単純明快な方法です。

一方、欠点も当然あるわけです。欠点としては、検出感度・精度が悪い、これはどういうことかといいますと、感度、つまりサンプルが非常に低いレベルの低濃度の毒を持っているときに、それをちゃんと検出できるかどうかという問題があります。これは検出限界という定義があるわけですが、そうした点で必ずしも十分ではないということです。一方、精度、これは同じ検体を繰り返しはかったときにどれだけ同じ結果が得られるか、

繰り返しの分析結果のばらつきということですが、それに対しては、これも動物実験ですので、十分ではないということが知られています。

もう一つ、偽陽性反応、これは実際に毒が入ってなくても毒が入っているようにみなされてしまう、こういう偽陽性反応があります。特に遊離脂肪酸などがたくさん入っていると、それをマウスの腹腔内に打つと、それだけでマウスが死んでしまいますので、そういう検査法の問題点があります。

それとは逆に偽陰性反応、これは実際には毒が入っていても毒がないものとして判定結果が出てしまうということです。これはマウスで非常に耐性のあるものが時々ありますし、それ以上に検査者の技量、十分な技術を持っていない人が注射をしてしまうと、毒が入っていても毒がないものに見えてしまう、そういう偽陰性反応がまま起こることがあります。これも問題です。

もう一つ、毒性物質の同定が困難、つまりマウスは死ぬのですけれども、実際に何でマウスが死んでいるのかよくわからない。オカダ酸が入っているのか、ペクテノトキシンが入っているのかあるいは遊離脂肪酸が入っているのかといったことがわからないと、そういう問題があります。

分析時間が長い、これは下痢性貝毒の検査法の場合、24 時間マウスを観察しますので、最低でも 24 時間かかってしまう、そういう現在の常識的な分析法で考えると非常に検査時間が長い、そういう問題があります。

また、動物の管理や実験に習熟を要する試験法であるともいえます。ある程度の技能を持った人が検査を行わないと正しい結果が得られない、そういう問題点があります。

もう一つは、CODEX の分析法の性能基準を満たしていない、これは現在、CODEX におきましてマリンバイオトキシンの性能基準、これを審議しているところです。その中で特に検出感度であるとか精度、こうした性能基準が現在検討されているところなのですが、残念ながらわが国のマウス毒性試験というのは、この CODEX の分析法の性能基準を満たしていないという点で、非常に大きな問題を抱えています。

次に、機器分析法なのですが、これは利点と欠点があるのですが、このマウス毒性試験の欠点があるまま機器分析法の利点になっているというふうにお考えいただければとよいと思います。まず、検出感度・精度が高い、つまり非常に低レベルの毒が入っているときにきちっと検出できる。そして、何回検査を行っても非常に均一な、同じような結果が得られると、そういう感度・精度ともに高い、そういう方法です。また、各成分ごとの定性・定量分析が可能、つまりサンプルの中にオカダ酸、ペクテノトキシン、エッソトキシン、それがどのくらい入っているのかといったことがわかる、そういう利点があります。分析時間が短い、先ほど当センターで開発したクロマトグラムを見ていただきますと、1 検体 20 分弱です。24 時間分析を要する公定法に比べると非常に短い、そういう検査時間で分析ができます。それゆえに多数検体の処理が可能である、そういう利点があります。

ただ、当然欠点もあるわけです。最も大きな欠点というのは、全ての化学分析、機器分析法で共通している問題、問題というよりもこれはこの分析法のさだめと言ったほうがいいのかもしれないのですけれども、規制対象とする化合物の標準品が必要であるということです。この標準品というのは、量がどのくらいあって、純度がどのくらいであるということがきちっとわかっている、そういう標準品を対象物として分析をしますので、貝毒の場合にはこういう検査対象とする全ての標準毒が必要になります。また、標準毒というのは有毒藻類や毒化した二枚貝からしか精製できませんので、なかなかとることが難しいということになります。なかなか手に入れることができないということです。ただし、これは農林水産省など国の事業によって現在、標準品の製造体制が整っております。毎年当センターから関係機関に必要な標準品を配布しており、そういう体制が現在でき上がっております。ただ、それが十分かといったら、これからもしこういったものが公定法になったときには、より多くの標準品が必要になりますので、こうした配布または製造体制をこれから拡充していかなければいけないというところはあるのですけれども、技術的な部分であるとか製造体制というところについては、恐らく問題ないであろうというふうに考えているところです。

もう一つ、未知毒の検出ができない、機器分析法の場合は検査をしようという対象物だけを検査します。したがって、もし未知の毒が入っていたときには当然検出できないわけです。ただ、それにつきましても、長年のマウス毒性試験、そして機器分析法のデータの蓄積がございます。そこで見ていきますと、少なくともマウス毒性試験の毒量というのは、現在わかっている毒でほとんどカバーができるます。恐らく今の段階でこれから未知毒が出てくるリスクというのは非常に低いであろう考えることができます。

したがって、これはわずかな未知毒のリスクによってマウス毒性試験をこれからも続けていくのか、あるいはわかっているオカダ酸群など実際に重点的な検査しなければいけないものに対して、より高精度で高感度な方法で検査をしていくかというところで、これからいろいろと考えていかなければならないというところなのですけれども、少なくとも私どもの持っているデータでは、この未知毒のリスクは非常に低いと言っていると思います。

次に、マウス毒性試験についてもう少しお話をさせていただきたいと思います。

このマウス毒性試験というのはアセトンで抽出して、そしてジエチルエーテル、水で分配をして、この水によって麻痺性貝毒が混在しているときにはここで除かれて、そして、下痢性貝毒が入ってくるジエチルエーテルの層をマウスに投与するという、そういう方法なのですけれども、我が国で下痢性貝毒として扱われているオカダ酸やエッソトキシン、ペクテノトキシン、これが実際どのくらいこのマウス毒性試験で検査がされているのかといったことについて実はあまりわかりません。

これは当センターで出したものなのですけれども、オカダ酸、エッソトキシン、ペクテノトキシンが実際このマウス毒性試験でどのくらい検査がされ、検出できるのかといった

ことをこの分配効率という観点で示したものです。CODEX で下痢原性がある最も危険で検査しなければいけないものとして位置づけられているオカダ酸、これに関してはほぼジエチルエーテルに 100%分配されます。水のほうにはほとんど入ってきません。回収率も 95%以上です。一方、エッソトキシンやペクテノトキシン、これは実はかなり水に残ってしまって、一部がジエチルエーテルに入ってきて、これを現在の我が国の公定法では見ているわけです。したがって、今の公定法においては、このペクテノトキシンやエッソトキシン、これについては十分に検査ができているという状況ではないということで、これは非常に限られたデータで一部の貝を使って、ホタテガイを使って出したデータにすぎないのですけれども、こうしたデータからも見えてくるというところです。ただし、我が国の公定法ではこのオカダ酸群に関してはきちっと検査しているだろうということもわかります。

次に、この下痢性貝毒の毒成分、これについて簡単に、後から豊福先生のほうから非常に詳しいお話があると思いますので、ここでは概要についてお話をしたいと思います。

まず、これは研究ベースでどういう論文が出ているのかといったことを簡単にまとめたものです。オカダ酸群、ペクテノトキシン群、エッソトキシン群、これらはいずれも公定法でマウス腹腔内投与法で毒性を示します。つまり抽出液、これをマウスの腹腔内に投与した場合には、いずれの毒あるいは化合物が入っていてもマウスが死んでしまう、そういうものです。一方、経口毒性、つまりヒトが貝を食べるときには口から食べるわけなのですけれども、口から投与された場合の経口毒性、これに関してはオカダ酸群のみが顕著な毒性が認められ、ペクテノトキシンやエッソトキシンについては、顕著な毒性は認められない、そういうデータが出ております。

一方、個々の毒性なのですけれども、このオカダ酸群、これは下痢原性があります。つまりこれを食べると下痢を起こす、そういうものです。そのほかに PP2A、これはタンパクリン酸化に関与している酵素なのですけれども、この PP2A の活性を阻害する、そういう活性があります。また、発がんプロモータ作用があると言われております。これは一例論文が出ています。ただし、EFSA の評価書などを見ると、この研究に関してはまだ真偽がはっきりしないという扱いです。投与している量が非常に高いというところもありますし、実際にこの発がんプロモータ作用に関しては、クエッションマークがついているというところです。

次に、ペクテノトキシンなのですけれども、細胞毒性試験においてはアクチンの重合阻害、細胞毒性、肝臓毒性があるということがわかっています。これは細胞毒性試験です。ただし、腹腔内、経口投与では顕著な毒性が見られません。また、ヒトの中毒事例がないということで、現在 CODEX で検討している CODEX 規格においては規制対象外、規制対象とすべきではないというふうにされている、そういう化合物です。

一方、エッソトキシン、これも腹腔内投与では毒性を示し、また、細胞毒性試験においても E-cadherin fragmentation、これは E-cadherin というのは細胞と細胞をくっつけて

いる接着剤のような糖タンパクです。それを壊してしまう活性があります。これは細胞毒性試験においては、*in vitro* の実験ではそういう活性があるということがわかっています。しかし、これもペクテノトキシンと同様に、経口毒性についてはほとんどない。また、ヒトの中毒事例もないといったことから、CODEX 規格においては規制対象外とすべき、そう位置づけられている、そういう成分です。

次に、オカダ酸群の下痢原性についてです。これはオカダ酸群を経口投与したマウスの腸管です。これは 1985 年の論文なのですけれども、下痢原性があると腸の中に水がたまって、腸が水ぶくれ状態になります。こちらがコントロールなのですけれども、下痢原性があると腸が膨れたような症状になります。この重さをはかることによって下痢原性の指標にできるということなのですけれども、この 1985 年当時から下痢原性に関してはペクテノトキシン 1 はないということが既に報告をされていきました。ですから、今から約 30 年ぐらい前の段階でペクテノトキシンの下痢原性に関してはないといったことがわかっていたわけです。

これは最近私どもと千葉大学の医学部が行った研究です。これはペクテノトキシン 6 を投与していますが、この 7 mg/kg という量は基準値ぐらいのものを約 50 年間食べ続ける、そういう非常に大量のものを一度に投与するということですが、下痢原性が確認されていません。これは縦軸は腸管の重さです。下痢原性があると、これが重くなって上のほうにシフトしてくるわけなのですけれども、こういう 7 mg といったものを与えてもほとんどコントロールと変わらないということから、このペクテノトキシンに関しては下痢原性がないであろうといったことがわかっています。

類似した研究というのは、エツトキシシンにおいても行われていて、現在はペクテノトキシン、エツトキシシンに関しては下痢原性がないということになっています。また、経口投与においても顕著な毒性は認められないといったことが明らかになっている成分です。

次に、下痢性貝毒の国際的な基準値についてお話をしたいと思います。

これは後で豊福先生のほうからお話があるのですけれども、CODEX などのいろいろなところで専門家会議などでいろいろと検討された、そうしたものが反映されているものです。恐らくいろいろな国によって基準が違うので、歴史的な経緯というのですかね、時系列的にお話をしたいと思います。

まず、この下痢性貝毒は日本で発見された貝毒です。その当時、0.05 MU/g という基準値が定められました。これは疫学的な調査によって大体 10 マウスユニットぐらい食べるとヒトが中毒を起こすということから、大体 200 g ぐらい食べるであろうと仮定して出した基準値です。この 200 g というのはホタテガイ 5 個とか 6 個ぐらい、そのぐらいの量になります。このぐらい食べるだろうということで、当時 0.05 MU という基準値が定められました。ですから、この 0.05 MU というのは世界で最も古い一番最初の下痢性貝毒の基準値であると言えます。

その当時、これはマウス毒性にするとオカダ酸で約 0.2 mg/kg、そして、同じくマウ

ス毒性を示すエッソトキシンやペクテノトキシンでは 0.1、0.23mg/kg に相当する、そういう値です。その後、今から約 10 年ほど前からエッソトキシンやペクテノトキシンに関してはヒトへの危害が極めて低く、また、下痢原性もないことから危険性という意味ではオカダ酸群に比べるとかなり低いといったことが国際的にわかり始めてきました。ここで、それまでは EU などほかの国も日本と同じ基準値を採用していたのですが、10 年ぐらい前にこの基準値の見直しを EU で行いました。その当時マウス毒性試験しか信頼できる検査法というのはありませんでした。ですから新たに見直された基準値というのはある意味、マウス毒性試験ありきの基準値なのですけれども、当時はこのエッソトキシンは、オカダ酸・ペクテノトキシンに対して抽出法であるとか希釈によってある程度識別ができるということで、このエッソトキシンの基準値、これは日本の基準値が 0.1 で、それに比べると 10 倍高い、規制を緩和したわけです。これはエッソトキシンの危険性が低いということで、それで規制を緩和しています。

それに対して、このオカダ酸とペクテノトキシン、これは 2 つ両群を区別ができない、つまりマウス毒性試験あるいは抽出法によって区別ができないということから、このオカダ酸とペクテノトキシンをあわせて 0.16 という基準値をつくっています。この 0.16 の根拠は後でお話をしたいと思います。その後、CODEX 規格がほぼでき上がりまして、これがこのオカダ酸群が 0.16、そして、ペクテノトキシンやエッソトキシン、これについてはヒトへの中毒事例がないこと、あるいは動物実験によって経口毒性が見られないといったことから規制対象外になりました。現在の科学的知見においては規制すべきではないという結論になったわけです。将来もし違った知見が出てきたとき、例えば中毒が起きたときとかには見直しましょうということで、現在、基準値が CODEX 規格においては定められていないという状況です。その後、この CODEX などの国際的な規格を見ながら、例えばアメリカとかオーストラリア、ニュージーランド、韓国、こうした国々は現在オカダ酸群のみを規制対象にしているのですけれども、これは CODEX などの検討状況を見ながら国際的な規格に沿った基準値を現在採用しているということです。ですから、こういう国々というのは、日本や EU に比べて比較的下痢性貝毒の歴史が新しい国であると言えます。それに対して、日本はいまだに 30 年ぐらい前の基準値をそのまま使っているという状況です。

次に、マウス毒性試験の基準値である 0.05 MU と国際基準値 0.16 mg の関連性について説明させていただきます。もともとこの 0.16 の根拠というのは、日本の基準値の 0.05 MU が根拠になっています。この基準値によって少なくとも食中毒は起きていない、ということが背景にあります。この 0.05 の根拠となったのは、疫学的な調査によって、大体 10 MU 程度を食べると発症すること、大体 200 g ぐらい食べるので、そうすると 0.05 ぐらいにしておけばいいだろうと当時、判断され、0.05 MU という基準値がつけられました。

当時、EU で 0.16 という基準値を検討したとき、最も信頼できるもの、これは日本の

データなのですけれども、ディノフィシストキシン1のデータがありました。これはオカダ酸の類縁体で  $3.2 \mu\text{g}$  が 1 MU に相当する、そういうデータがございました。

これは EFSA の評価書では LD<sub>50</sub> として扱われているのですけれども、これは恐らく LD<sub>50</sub> ではなくて MLD、最小致死量であるというふうに思います。これはちょっとこちらでもう一度確認をしないとイケないのですけれども、この最小致死量の  $3.2 \mu\text{g}$ 、これを基準にして、これを 0.05 にしたときには  $3.2$  に  $0.05$  を乗じると  $0.16$  になりますので、これが現在の国際的な基準値の根拠です。ですから、この根拠というのはもともとマウス毒性試験の 0.05 MU、それと 1 MU がオカダ酸にどのぐらい相当するか、この値に基づいて基準値がつくられているということになります。このオカダ酸群について比較的いろいろなデータがあって、これは LD<sub>50</sub> なのですけれども、大体 200 か 225  $\mu\text{g}/\text{kg bw}$  と、こういう値です。これも大体ほぼ DTX1 に近い、そういう値です。このように日本の公定法、かつての世界の公定法の 0.05 MU/g と現在の  $0.16 \mu\text{g}/\text{g}$  ( $\text{mg}/\text{kg}$ )、この関連性というのはこうしたところで導き出されました。

次に、実際にこのマウス毒性試験と機器分析法で同じ検体をはかったときにどういうことがいえるのかということについてお話をします。これは私どもが集めたデータです。特にオカダ酸群のみというか、オカダ酸群を主要な毒とするイガイ類、これについてまとめたものなのですけれども、この縦軸、これが我が国の基準値であります 0.05 MU になります。この横軸、これは国際的な CODEX 規格であります  $0.16 \mu\text{g}/\text{g}$ 、これは  $0.16 \text{mg}/\text{kg}$  というものと同じものです。この小さい四角、これは CODEX 規格及び我が国の公定法の基準値で、いずれも基準値以下のもの、そして、この大きな四角は両方で基準値以上のものです。こうして見ますと、マウス毒性試験の基準値である 0.05MU とオカダ酸のこの  $0.16$  はある程度よい相関が見られると見ることが出来ます。ですから、オカダ酸群が主に入っている試料に関しては、この国際的な規格とマウス毒性の比較、これは当然といえば当然なのですけれども、非常によい相関が得られます。

一方、ホタテガイなのですけれども、これは先ほどお示しましたように、ホタテガイの主要な毒というのはオカダ酸ではなくてペクテノトキシンという脂溶性化合物です。これも腹腔内投与ではマウス毒性を示します。そうしてみますと、この 22 検体、これは公定法では基準値を超えるけれども、CODEX 規格である  $0.16$  オカダ酸等量では基準値以下のもので、これが 22 検体あります。この内訳を見ますと、ペクテノトキシンやエッソトキシンが入っていたり、遊離脂肪酸が入っているということです。これは偽陽性反応であるといえます。

一方で、こちらの四角の中、これは我が国の公定法、マウス毒性試験では基準値以下なのですけれども、オカダ酸の機器分析法でオカダ酸群をはかった場合には  $0.16$  の基準値を超えるもの、これは偽陰性ということで、これはある意味食品衛生上非常に問題となる部分なのですけれども約 16 検体あります。これは恐らくこの辺のところというのは、マウス毒性試験の検出限界に当たるところですので、検査の精度あるいは検出限界が比較的

高いといったところで、こういう偽陽性反応がマウス毒性試験では出てしまっていると言えます。これを機器分析法に変えることによって、こういう国際規格においては規制しなければいけないようなものを取りこぼすことがなくなるということで、このオカダ酸群に対する安全性というのはマウス毒性試験よりも機器分析法の採用により一層高まるといったことが考えられると思います。

次に、これは最後の補足説明なのですが、実は CODEX 規格においては、我が国では麻痺性貝毒と下痢性貝毒というのは監視体制があるのですが、我が国では監視体制がないもの、それがほかに 3 種類あります。1 つは記憶喪失性貝毒、そしてもう一つが神経性貝毒ブレベトキシン、もう一つが新規下痢性貝毒、これは下痢を起こすのですがオカダ酸群とは違った化合物で下痢を起こすということで新規下痢性貝毒というふうと呼ばれることもあるのですが、アザスピロ酸群です。こうした 3 群に関しては、我が国では問題が起きてこなかったために検査体制がないというところです。

これらについて、実際に日本の国内で収集した貝についてはどういう汚染状況なのかということなのですが、これは国の事業で当センターでデータを数年間にわたって蓄積したものです。これは厚労省さんからも提出されている資料の中にあるかと思うのですが、ドウモイ酸、ブレベトキシン、アザスピロ酸群、この一斉分析法を開発して調べた調査結果です。恐らくここで利用した LC-MS 法というのは、将来的にこうしたブレベトキシンやアザスピロ酸群の測定を行う場合の公定法というか、いろいろな国で公定法になる可能性が高いものです。こういう分析法を検討して、それによって国内の二枚貝の汚染状況を調査しました。

これはムラサキイガイです。ある海域からとってきたムラサキイガイなのですが、ドウモイ酸やアザスピロ酸が検出されます。発見されたものについては、MS/MS のスペクトルをとってフラグメントイオンというものをとる。上が標準品で下が実際のサンプルです。この MS/MS のフラグメントイオンというのは個々のフラグメントイオンが化合物、ドウモイ酸の部分構造に帰属させることができる。似たようなフラグメントイオンが出れば同じものであると、ある意味化合物の指紋のようなものです。ここでフラグメントイオンをとることによって、精密な同定を行いました。アザスピロ酸についても同様にちゃんとした同定を行っています。

こちらが汚染状況です。これは実は農水省あるいは厚労省さんが出しているデータの一部にすぎないので、それをこちらで独自に取りまとめたものです。そうしますと、約 500 検体検査した場合、陽性検体がこのぐらい出てくるということになります。ドウモイ酸とアザスピロ酸が検出されます。ただ、この陽性率というのは LOD、つまり検出限界で調べたものです。本来きちっとした陽性率を出す場合には、検出限界よりも定量限界を使うべきなのですが、定量限界で見た場合には、これが大体数%以下になってきます。調査手法である LC-MS/MS 法は非常に高感度なものですから、こういう形であたかも汚染率が高いように見えてしまうのですが、これは非常に分析法が高感

度であるということ、そうしたことを示しているといったふうに見てください。

この下が国際的な基準値になります。上が調べた検体、左側が最低毒量、上が最高毒量、括弧が平均値です。ここで見ますと、この最高毒量というのが非常に重要な意味を持ってくるわけなのですけれども、例えばドウモイ酸ですと、国際的な基準値の大体 100 分の 1 程度です。アザスピロ酸についても数十分の 1 程度ということで、数年間にわたって約 1,000 検体の貝を調べた限りにおいては、こうしたドウモイ酸あるいはアザスピロ酸によって将来的に食中毒が起こるリスクというものは非常に低いであろうというふうに考えることができます。

まとめに移らせていただきます。

我が国では、適切な監視体制により貝毒を原因とする食中毒は防止されております。その一方で、多くの国は貝毒検査に機器分析法を導入する方向で動いており、我が国としても機器分析法の導入に向けた準備が必要な時期が来ているというふうにいえます。この機器分析法を導入した場合には、オカダ酸群の陽性検体の検出率は増加します。これは下痢原性が最も危険な化合物なのですけれども、それによって二枚貝の安全性は向上するというふうに考えることができます。

一方で、下痢性貝毒のマウス毒性試験で検出されるペクテノトキシン群やエッソトキシンやそのほかのアザスピロ酸群、これについてはということなのですけれども、このペクテノトキシン、エッソトキシン、これは現在の CODEX 規格、検討中の CODEX 規格においては現在の科学的な知見で評価する限り、規制対象とすべきではないというふうにされているものです。ですから、国際的なハーモナイゼーションという点でもこの考え方というのは、我が国においても非常に重要な指針になるものであるというふうに言えると思います。

一方、アザスピロ酸、これは我が国のマウス毒性試験でアザスピロ酸が検出できるかと、これは非常に難しい問題で、実はアザスピロ酸のマウス毒性試験と下痢性貝毒のマウス毒性試験とは別物です。抽出法なども違いますので、この我が国のマウス毒性試験で検出できるかどうかわからないのですけれども、こうしたものに関しても、国内で数年間にわたって蓄積されているデータを見る限りにおいては、こういうもので食中毒の起きるリスクは低いというところで、こうしたデータあるいは国際的な知見を鑑みて、今回厚生労働省さんからこういう提案が出てきているというふうに理解しております。

以上です。

○宮崎座長 鈴木専門委員、ありがとうございました。

それでは、引き続き豊福専門委員より下痢性貝毒に関する国際的な評価の状況などについて御説明いただきます。豊福専門委員、よろしく願いいたします。

○豊福専門委員 ただ今ご紹介いただきました豊福と申します。

実は、私は北海道大学出身なのですけれども、もともとうちの大学は医学部と歯学部と

水産学部以外は、入ったときはどこに行くかわからないのですよ。教養の1年生のときに最初にやったアルバイトというのが実は北海道立衛生研究所で、朝から晩までホタテの中腸腺をすりつぶして、麻痺性貝毒の検体をつくり、さらに抽出物はさすがに獣医の人がマウスの腹腔内に接種しますけれども、麻痺性貝毒の公定法ではマウスは5分から7分の間に死なないといけないのですが、ストップウォッチで、接種後何分で死ぬかを観察し、測定するのが最初のアルバイトで、獣医師にはこういう仕事があるのかと思って、それで獣医学部に行ったという最初のきっかけでもあります。

それから、もう一つ、実は先ほどちらっとこのFAO/WHOのときにこのマリンバイオトキシンのリスク評価を仕掛けたというお話をしたのですが、まさしく仕掛けたわけで、当時はまだ日本に食品安全委員会はなかったのですが、いつかは日本でもマリンバイオトキシンのリスク評価をしなきゃいけないだろうなと思っていました。そのときのためにWHOにいた間にリスク評価をやっちゃおうかということで、コーデックスでの科学的アドバイスが必要でしたので、当時どこだったかな、タイかどこか複数の国にリスク評価をWHOに依頼したらとって、依頼させて、自分で専門家会合を組織しました。それで、その成果を日本でやっと10年たって使える日が来たということで、非常に今日は感慨深く思っています。

今日のこのお話をする内容は、先ほどご説明頂いた鈴木先生に出席頂いたFAO/WHO、それからIOC（オリンピック委員会ではなくてintergovernmental oceanographic commission of unesco、UNESCOの組織です。）この3機関が合同で開催した専門家会合、次にこれまた先ほども既に話が出ていますCODEXの魚類水産製品部会、Codex Committee on Fish and Fishery ProductsということでCCFFPでの議論、それから、EFSA（要するにヨーロッパ版のFood Safety Commission）のリスク評価についてお話をさせていただきたいと思います。

これがJoint FAO/IOC/WHO Expert Consultationということで、なぜノルウェーでやったかということ、これは水産部会の議長国をしているのはノルウェーということで、場所と、それから専門家を出してくれたので、ノルウェーでこの会議を2004年9月26日から30日に行いました。その背景なのですけれども、もともとCODEXとかWHOとのお話について余り詳しくない先生方にちょっとだけ言いますと、CODEXの中には食品ごとの部会と、それからホリゾンタルといいます横断的な部会があります。この水産食品については魚類・水産製品部会、CCFFPというのがございまして、ここで当時、魚類、それから水産製品のcode of practice（実施規範）、その中で特に二枚貝部分の原案をつくってました。また、同時にライブですね、活と、それから生鮮のbivalve moluscos、二枚貝の規格（スタンダード）もつくってました。当然スタンダードの中にどうしてもマリンバイオトキシンの規格をつくらなきゃいけないということになってきて、日本でも規格をつくること自体はリスク管理なのですけれども、リスク管理するときには食品安全委員会に意見を聞かなきゃいけないという枠組みがあります。では国際的な場合にはどこ

に聞くかという、この FAO/WHO に聞くことになるわけです。

それで、まず 25 回の CCFFP のときにアドバイスをくださいよというふうなお願いをして、さらに第 26 回の会合において専門家会合の Scope を明確にしました。そのときに何が Scope になったかという、安全な Safe Upper Limits です。安全な Upper Limits の設定のための科学的なアドバイスを提供してほしいということと、各トキシソグループの分析法に関するガイダンスも提供してほしい、それから、いろんな国でモニタリングをしていますけれども、そのモニタリングの方法論やサンプリングに関するアドバイス、さらにトキシソがどういうところに分布しているかということについてアドバイスがほしいということになりました。

これを先にお見せしたほうがよかったですけれども、今言いましたように、国際的にはこの risk analysis が適用されていて、それで、国際的にはリスクアセスメントをするのは FAO/WHO で、例えば添加物、汚染物質、動物用医薬品などについては JECFA、農薬については JMPR、また微生物については JEMRA という専門家会合が科学的なアドバイスを提供します。それに対してリスクマネジメントをするのは CODEX ということになります。

さらに、恐らくこのマリンバイオトキシソだと、分類上は JECFA の恐らく責任分担になるのだと思うのですが、JECFA というのはもう既に動物用医薬品ですとか汚染物質とか食品添加物の優先プライオリティリストがしっかりあって、そこにこのマリンバイオトキシソが割り込んでいくのは現実的にかなり難しいということで、今回はアドホックにこのマリンバイオトキシソのリスク評価を行うエキスパート・ミーティングを開催したということになります。

それともう一つ、今まで話に出てきていないこととしては、今 WTO の中の SPS 協定、衛生動植物検疫の措置に関する協定というのがありまして、基本的に CODEX 規格というのは、国際規格という位置づけになります。WTO の加盟国は CODEX 規格があれば、それに原則として従うこと、また CODEX 規格よりも厳しい規格を設ける場合には、こちらの安全委員会のようなリスク評価に基づくこととし、その評価結果を求められれば加盟国に見せる必要があるというふうになっています。そういう意味では、CODEX 規格というのは SPS 協定でベンチマークされた規格という形になります。

それで、これが活及び二枚貝の規格原案の中で、この中に当時は一応ハイジーンのセクションにバイオトキシソというのがありまして、それから、サンプリング検査及び解析方法の部分にバイオトキシソの検査方法というのが入る予定でした。それから、魚類・水産食品の実施規範 (code of practice) ですが、これ自体はものすごく膨大なドキュメントで、まだ作成中なのでありますが、その中の Section 7 が活及び二枚貝の実施規範 (code of practice) ということになっていて、この中で例えば生育区域の分類とモニタリングというセクションがあって、ここを書くための科学的なアドバイスが必要だということになりました。例えば栽培海域の分類ですとか growing area (グローイングエリア)のモ

ニタリングだとか、それからマリノバイオトキシン・コントロール、この部分を作成するための基礎となる科学的アドバイスが必要ということになります。

先ほどのスライドで一応 **Term of Reference**(ターム オブ レファレンス)が 4 点あるということを申し上げましたけれども、1 つはこのアッパーリミットの設定のための科学的なアドバイスということで、まず毒性学的な情報を得るようにして、どのトキシンがどのトキシン群に属するかということを確認にした上で、ではそのトキシン群の安全な上限値、**Safe Upper Limits** を設定するための勧告をしてほしいということで、**PSP、DSP、ASP、AZP、NSP**、エソトキシン、それからペクテノトキシンを一応リストアップしました。次に求めたアドバイスとしては、新規トキシン及び既存トキシンの新規発見アナログをどうやってマネジメントするかについてのアドバイスを提供するというもので、それがさらに 2 つに分かれていて、ヒトの疾患に関する疫学的なエビデンスがある場合とない場合の 2 つに分けてのアドバイスがほしいということをお話しました。

このノルウェーでの専門家会合の目的としては、既存の文献、出版物、それから専門家会合における討議を通じてリスク評価の手法を用いて、貝中のここに示した下記の毒群の最大許容レベルの設定、それから、分析法及び栽培海域の管理及びマネジメントプログラムに関する科学的なアドバイスを **FAO/WHO** の加盟国、それから **CODEX** に提供することが目的として行われました。これが先ほど来出ているサキシトキシン、ドウモイ酸、今回一番問題となるオカダ酸群、ペクテノトキシン、エソトキシン、ブレベトキシン、アザスピロ酸、およびサイクリックイミンとに対する科学的なアドバイスを提供するというものです。

この専門家会合の成果物としては、まずは **CCFFP** 向けに 30 ページほどの報告書を作成しました。その中には主な研究知見及びデータギャップも含んでおります。さらに、**CCFFP** に対するリコメンデーション、**CCFFP** から質問された事項に対する回答、及びこの専門家会合としての結論が書かれています。

さらに、実はトキシンごとにエキスパートによる作業部会を設置して作業していただきまして、そのトキシンごとの作業部会が準備したものをまとめて、このモノグラフというのを出したのですけれども、これです。この厚さのこういう本をつくりました。**Assessment and management of biotoxin risks in bivalve molluscs** というのをつくりました。この 2 つを作成し、公表しています。

その作業の過程は、簡単に言うと 2004 年 3 月にちょうど開催された二枚貝の安全性に関する国際会議（これは 2 年に一回開催されている）にかなりの専門家が集まったので、この機会を利用し、まず第 1 回目のワークショップを開催しました。4 月に **Call for Data** を行い、5 月から 9 月にその専門家による電子的起草作業部会を発足させて、9 月末に専門家会合を行って、討議の要旨、専門家会合の勧告、さらに **CCFFP** からの質問に対する回答を含む報告書を作成しました。これが 9 月末です。2005 年 2 月に開催された第 27 回の **CCFFP** において、この専門家会合の報告書を提示しました。**CCFFP** は実際

に提示されたのが直前だったものですから、その報告書を詳細に検討する時間がなかったということで、報告書の内容を検討する物理的作業部会——物理的作業部会というのは実際にフェース・トゥ・フェースで各国の代表が集まって作業する部会のことをいいます——を設置しました。2005年4月に先ほど示したモノグラフのファーストドラフトを公表いたしました。

この作業の顧客（カスタマー）とは一つは CODEX、特に CCFFP であり、これは当然二枚貝のスタンダードの中に記載するマリンバイオトキシンの最大基準(maximum level)をどう書くかということに直結します。それともう一つは、加盟国に対して二枚貝のバイオトキシンに関する食品安全リスク管理のための科学的なアドバイスを提供するというところで、この2つの目的といいますか、顧客がいるという認識のもとで作業を行っていました。

ここからが一番大事なアプローチの部分ですけれども、1つは、1度の食事で喫食した結果による急性的な症状をメインにするということで、毎日例えば一定量ずつ生涯低用量のものをずっと暴露され続けるような性格ではないということです。ですから、1回食べて、その結果急性症状が起きるということにフォーカスを置いています。それから、データとしてはヒトのアウトブレイクデータがあれば優先的にヒトのデータを使うこと。また、データの性質ですね。例えばアウトブレイクの中の人数だとかアウトブレイクの患者の男女構成比、年齢層、免疫状態等ポピュレーションのぐあいにより安全係数を使い分けていることです。それから、基本的に農薬の安全性評価のときに行うような NOAEL あるいは LOAEL から暫定急性参照用量を設定するというをやっています。

それから、二枚貝の喫食量なのですけれども、いろんな国に Call for data をしたときに、どれぐらい食べているのかということも聞きました。基本的には 95%信頼区間と最大摂取量、それと一部の国で用いられている摂取量をベースに使っています。後でお示しするのは 100 g、250 g、それとこのときにたしかオランダだと思いますが、オランダの 95%信頼区間値の上限値は 380 g、すなわち一回の食事に二枚貝を 380 g 食べるというベースになっています。確かにオランダとかベルギーに行って、バケツいっぱいのもール貝を食べると 380 g 軽くいくかなという気はします。それで摂取しても健康被害が起きる可能性が極めて低い貝のマリントキシンの基準値を提言するというで作業をしました。

ここからは各トキシンの話です。一気に8ついきます。

それで、この辺半分ぐらいはもう既に鈴木先生がお話したお話なので簡単にいきますけれども、こういった鞭毛藻類で（オカダ酸群）が産生されます。主ないわゆるフィルターフィーディング（filter feeding）の二枚貝、カキ、イガイ、ホタテ、ハマグリなどから検出されます。トキシンを産生する藻類の細胞数は年間を通じて季節変動が激しいです。いわゆる爆発的増殖期という algae bloom というのは気候変動のときにも起きますけれども、そのほかに海水が非常に上がるであるとか、気温だとか糖度あるいは乱流、または海水濃度や溶解している栄養素の濃度などもその因子になり得るということです。

それから、当然細胞数が変わりますので、いわゆるフィルターフィーディングの二枚貝におけるマリンバイオトキシンのレベルも年間を通じて変動します。この OA は汚染された二枚貝を喫食後、比較的短時間にヒトに下痢、嘔吐、吐き気、腹痛等の症状を起こすことで特徴づけられるいわゆる下痢性貝毒を起こすために、しばしば **diarrhoeic Shellfish Poison**、**DSP** と呼ばれています。鈴木先生のお話があったように、78 年に日本で報告されて、それ以来、この二枚貝におけるオカダ酸群の発生は世界中で報告があります。

ここから先が 2004 年の専門家会合の成果ですが、まず、ベースとしては **LOAEL** を  $1.0 \mu\text{g}/\text{kg bw}$  というのを出しています。これ自体は日本における疫学調査、それから 1984 年にノルウェーで起きたアウトブレイク、このデータをベースにしています。

安全係数としてはヒトのデータであることと、日本でもデータベースがかなりありますし、一方ノルウェーの場合はやはり 70 人ぐらいということで、かなりの幅広い患者集団のデータに基づいているだろうということで、いわゆるヒトのばらつきを考慮する 10 ではなくて、3 を用いています。

それで、そこからこの **ARfD** を用いて簡単に言うと 1 を 3 で割ったら 0.33 です。これは 60 kg に換算すると  $20 \mu\text{g}/\text{adul}$ 、60 kg のヒトだと  $20 \mu\text{g}$  が出てきます。では、ここから出てくるガイダンスレベルなのですけれども、一応先ほど言いました喫食量としては、たしか当時ヨーロッパは 100 g で計算していたのですけれども、そのほかに 250 g の国もありますし、カナダはたしか 250 g で計算しています。

さっきお話しした最も喫食量の 95% 値が大きなオランダの 380 g、この 3 つの値でやるとどうなるかということなのですが、簡単に計算するためには、この  $20 \mu\text{g}$  が **ARfD** ということになると、この 100 g ベースにするとということは、これが 100 g ですから、キロ当たりになると  $200 \mu\text{g}$  イコール  $0.2 \text{mg}$  というふうに出てきます。これが 250 g になると、当然さらに減りますから 0.08 という数字になってくる。380 g だったらもっと減ります。これがこの **ARfD** から喫食量に応じてガイダンスレベルを計算すると、こうなりますよとこの欄に示しています。ではそのときに先ほど鈴木先生からお話があったように、当時のヨーロッパあたりの規制値というのは 0.1 ですから、この間ぐらいですね。だから、125 g ぐらい食べたらもうこの **ARfD** を超えますよというぐらいのレベルだったということです。

次、ペクテノトキシンです。これはもう既に鈴木先生からお話があったように、当時は一部の地域においては OA-群の規制リミットに入っていたところもあります。それから、ペクテノトキシンは頻繁にオカダ酸群と同時に発生することがあります。ただし、ペクテノトキシンのアクションのメカニズムは、オカダ酸群のそれとは異なります。したがって、これらの毒性はオカダ酸群の **equivalents** として表現されるべきではないとされています。また、オカダ酸群の規制リミットに含まれるべきではないというのが専門家会合からのコメントです。

また、このペクテノトキシンによるヒトの健康被害の報告はないし、余りにもデータが

少ないということで、専門家会合は ARfD を設定することができませんでした。。ヒトに毒性的な問題を起こすというには、そういうための結論的なエビデンスは得られない。また、データが少ないために長期暴露によるヒトの健康被害についてもコメントができないということで、専門家会合からは ARfD も TDI もレコメンデーションはございませんでした。

続いて、エソトキシンですけれども、これも鈴木先生から既にお話のありましたように、脂溶性抽出物をマウスの腹腔内（IP）にインジェクションすると高い急性毒性を示すけれども、経口投与の場合は毒性は低いし、下痢毒性はないし、ヒトでの中毒や疾病の報告もないということで、これも専門家会合としては、エソトキシンはオカダ酸群とは別に記載すべきであるということです。この産生は日本、イタリア、ノルウェー、スペイン、米国、チリ、カナダで分離された藻類から *P.reticulatum* から確認されております。

こちらにつきましては、一応長期毒性のデータですとか生殖毒性、発がん性、それから遺伝毒性に関するデータは入手できずということです。それで、短期のマウスでのギャベージによる研究で、LOAEL としては  $5,000 \mu\text{g}/\text{kg}$  という値が出てきています。それで、実験動物を用いた試験ですので、セーフティ・ファクターは 100 を用いまして、ARfD としては  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、60 kg のヒトについては  $3 \text{ mg}/\text{ヒト}$  ということになっています。先ほど説明したように、同じように 100 g、200 g、250 g、380 g という喫食量ごとに計算しますと、ここに示されるようなガイダンスレベルが算出されます。当時の EU は、規制値は  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  なのですけれども、ことしの 8 月に出た通知でこれを  $3.75 \text{ mg}/\text{kg}$  に引き上げました。上げた理由は後でちょっと説明します。

これも先ほど鈴木先生から御説明がありましたけれども、アザスピロ酸群です。これも症状は吐き気、嘔吐、下痢及び胃痙攣で、大体 20 ぐらいのアナログが特定されていて、その中でもアザスピロ酸の 1、2、3 が発生及び毒性上は最も重要です。こちらでもフィルターフィーディングの二枚貝、カキ、ホタテ、イガイ、アサリ等から分離されます。最初にアイルランド産のムラサキイガイから検出されて、アウトブレイクはアイルランドが輸出した貝を原因としてオランダで発生しました。あと、このアイルランドではその後もモニタリングして、たまに毒化していますけれども、イガイが一番この化合物の影響を受けやすい貝が多かったということがわかってきています。

こちらにつきましては、このオランダで先ほど申し上げましたが、アイルランド産の貝でアウトブレイクデータに基づき LOAEL として  $0.4 \mu\text{g}/\text{kg bw}$  を出しております。しかし、患者数は 8 人しかいないということで、安全係数は 10 を使い、ARfD は  $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、これが 60 kg の成人では  $2.4 \mu\text{g}/\text{ヒト}$  という形になります。同じように 100 g、250 g、380 g の喫食量で計算してみると、ガイダンスレベルはそれぞれ、0.024、0.0096、0.0063  $\text{mg}/\text{kg SM}$  となり、当時、また現在の規制値及び Codex 規格は  $0.14 \text{ mg}/\text{kg SM}$  ですので、このガイダンスで得られる値よりはかなり大きい数値が CODEX の数値になっているということです。

続きましてブレベトキシンですけれども、あまり日本ではなじみがない貝毒です。いわゆる神経性貝毒と言われるもので、もともとはメキシコ湾岸に限定されていましたが、これが海流により North Carolina あたりまで来ています。その後、92、93年にニュージーランドでアウトブレイクが起きまして、大体患者数が180人以上発生しました。今確認されているのはメキシコ湾岸とアメリカの南東海岸、それからニュージーランドの一部ということなのですが、このブレベトキシンを産生する貝毒が新たに発見されたり、突然いわゆる有害藻類の大量発生が起きるといようなこともあり得るということで、ほかの地域で起きる可能性は否定できないということです。

症状としましては、胃腸炎と、口の周囲の感覚異常から始まって、場合によっては高温と低温の温度を逆に感知してしまうようなことですか、目まいや協調運動失調も報告されています。重症例では、除脈や頭痛、散瞳、けいれんも報告されていますけれども、死亡例の報告はありません。

これにつきましても、ヒトのデータはあることはあるのですけれども、TDI あるいはARfD を設定するのに十分なほどデータはなかったというのが専門家会合の結論です。ただ、主にアメリカですけれども、0.8 mg/kg SM as PbTx-2 という基準値があるということで、CODEX はアメリカベースの数値で基準をつくってしまったということです。

続きまして、サイクリックイミンですが、これもいわゆるスピロライドですとかこういった毒がありまして、脂溶性の抽出物をマウスの腹腔内に接種することによって高い急性毒性を示すことで発見されました。これが高いレベルで存在しますと、速やかにマウスを死に至らしめてしまうために、オカダ酸群ですとかブレベトキシンあるいはエソトキシンやアザスピロ酸群のマウスバイオアッセイの阻害になります。

このスピロライドは1990年にカナダのNova Scotia で採捕されたホタテとイガイから分離されました。これらはカナダ、デンマーク、ニュージーランド、ノルウェー、スコットランド、チュニジア、米国、日本の藻類と、それから貝類から発見されていますけれども、ヒトの中毒とこれらのトキシンの関連性を結びつける報告は今のところございません。

こちらのトキシンについても専門家会合としては十分なデータがないということ、また、そもそもヒトに健康被害を起こすという十分なエビデンスがないこと、確かにマウスへの腹腔内投与で、例外的に高い毒性を示すけれども、経口で投与した場合には非常に低いということから、総合的にデータ不足ということでARfD も、TDI も勧告することができないというのが結論でした。

続きまして、ドウモイ酸です。これは記憶喪失性貝毒と言われているものですが、喫食後24時間以内に起きる胃腸炎症状、吐き気、嘔吐、下痢、それについて起きる神経症状、特にショートメモリーの喪失、すなわち記憶を失うという貝毒でございます。これは最初にカナダで1987年にアウトブレイクが起きました。比較的新しい事例なものですから、割としっかりとした毒性検査なり疫学データ等のアウトブレイク調査も行われています。それに基づいていろんなデータ解析もされております。

こちらにつきましても、ヒトのアウトブレイクのデータに基づきまして、LOAEL は 1,000  $\mu\text{g/kg bw}$  となりまして、ヒトのデータなものですから、セーフティ・ファクターは 10 を用いるということで、ARfD は 100  $\mu\text{g/kg}$  で、成人 1 人当たり 6 mg となります。これに基づきまして、100、250、380 g の摂食量から、こういったガイダンスレベルが算出されます。24 を丸めた 20 mg/kg SM という数値を最初にカナダが示しておりまして、それがそのまま CODEX 基準になっているということで、比較的安全性評価とリスク管理がマッチしているという事例です。

続きまして、最後、サキシトキシンですけれども、これがいわゆる麻痺性貝毒の原因で、ひりひりする感じから口唇周囲のしびれ、さらには呼吸器の麻痺で最終的に致死をすることもあり得るということで、いろんな鞭毛が原因になりますが、貝このトキシンを蓄積しますけれども、貝自身はこの有害影響に対しては抵抗性です。サキシトキシンを産生する藻類は東アジア、欧州、ニュージーランドを含む熱帯中程度の気候地域の世界中で発生しております。ですから、このトキシン自体は世界中で発生をしております。

実はこれにつきましても、疫学的なデータはいろいろあります。一番恐らくこの専門家会合のときにもめたのがサキシトキシンの LOAEL を幾つにするかということなのですが、主にカナダのデータで一番低い LOAEL は 2  $\mu\text{g/kg bw}$  だろうということになりました。それで、かなりたくさんヒトのデータがあるということでセーフティ・ファクターは 3 を適用しまして、2 割る 3 で 0.66、これが ARfD で成人一人当たり 42  $\mu\text{g}/60\text{kg}$  が算出されました。喫食量を 100 g としても 0.42 mg/kg 貝肉ということで、現在のアメリカ、日本も含めて基準値というのは 0.8mg/kg ですから、これでいくと 50 g 食べたらやばいということになります。ただ、やはり一番問題なのは LOAEL というかヒトの感受性にかなりばらつきがあるということです。また、実際にレフトオーバーの貝からマウスバイオアッセイで検査していますけれども、それのときのやっぱりばらつきなどもあるので、ここの不確実性もあります。どっちにしてもかなり規制値と、ARfD の間と、それから、実際食中毒を起こす幅が非常に狭いということになります。

次に、このアドバイスを受けて CODEX はどうしたかをお話しします。ちなみに CODEX はことしで誕生 50 年ですから、非常にいろんなところでお祝いをしています。この専門家会合の報告書をもらった CCFFP は、まずその内容を精査して、このアドバイスをどうやって水産食品の実施規範案と二枚貝の規格案に入れるかということを検討し、また FAO/WHO への追加質問があれば質問を考えるための作業部会を設けました。物理的作業部会で決めたことが、まず二枚貝のセクションのバイオトキシンの要件を設定するのは、ヒトの疾患が報告されているトキシんに絞りと、ヒトの疾患が明らかなものでない 3 群については規制値を設けないということでした。ですから、規制値があるのは先ほど鈴木先生から御説明にあったように、サキシトキシン、ドウモイ酸、オカダ酸群、アザスピロ酸及びブレベトキシン、この 5 つのグループになります。

これが物理的作業部会の報告で、これを受けて CODEX の水産食品部会はこの作業部

会からの勧告を受けたわけです。最終的にこれももう既に鈴木先生から御説明あったように、2008年に最終採択された **standard for live and raw bivalve molluscs** の中にセクション 1-5.2 の中にこういったトキシン群と、それからマキシマムレベルが規定されています。

これが今まで御説明したものと CODEX の値との比較ということで、ドウモイ酸はかなり新しい毒なので、リスク評価的な手法に基づいて設定されていますけれども、それ以外は結構規制値とリスク管理の実際の値と、それからリスクアセスメントの結果というのは若干差があります。

続きまして、ちょっと若干 EFSA のお話をさせていただきたいと思います。

ちなみにこれが EFSA のパルマの今の新しく建ったビルディングの前で、この女性が EFSA の Director General です。これはたしか去年 CODEX の食品衛生部会の作業部会を EFSA の施設を貸してもらって開催したときの写真で、僕とフィンランドの代表が 2 人で議長をしたときの写真です。

これが EFSA ジャーナルに示されております EFSA のリスク評価です。ちょっと小さな字のスライドなのですけれども、ここにあるのは EFSA が評価した ARfD ということで、エソトキシンについては、実は FAO/WHO の半分になっています。というのは、セーフティ・ファクターに追加的な数字の 2 を適用しています。病理所見で、たしかクリストライズ・ストラクチャーが低用量で認められる事例が見られるということで、その不確実性を考えてセーフティ・ファクター、アディショナル 2 を適用したために、小さい数字になっています。それ以外は基本的にかなりほぼ似たような数字にはなっていますが、ただ、ペクテノトキシンについてもかなり無理やりですけれども、ARfD を算出しています。動物実験で IP を使ったデータから、無理に算出しようとしている部分が若干あります。

この列に示したのが EU の基準値なのですけれども、それと比べると、実際に例えばこれは喫食量 400 g で計算していますけれども、400 g 喫食したときに超えない最大濃度というのは結構低いものです。例えばオカダ酸群は 160  $\mu\text{g}$  で、それに対して 400 g 喫食を考えた場合には、本当は 45  $\mu\text{g}$  OA eq./kg SM ぐらいに規制しないとリスクはありますよという話になってきます。

次にエソトキシンについて言えば、この ARfD と喫食量 400 g をベースにして示した値というのは 3.75 mg YTX eq./kg SM で、これをベースにして先ほど話しましたけれども、もともと 1 mg/kg だった規制値を今年 8 月 13 日に出た通知で 3.75 mg/kg に上げました。ほかのトキシンを放置しておいて、上げるのだけ上げていいのかなと若干個人的には思いますけれども、ほかのは規制値を下げなきゃいけないのではないかという気がするのですが、エソトキシンだけ先行的に上げています。

これも例えば同じ EFSA ジャーナルに出ているのものですけれども、EU の市場にある貝は一回食べたときに ARfD を超える確率は、例えばオカダ酸群では 20% ぐらい、アザス

ピロ酸では 4%、ペクテノトキシンで 0.2%、サキシトキシンについては ARfD を超えることがあるけれども、暴露を信頼性をもって推定することはできないというふうに言っております。

お配りのところは、この資料でおしまいかもしれませぬけれども、結論が何もないので一応足しましたが、今までを整理しますと、やっていること自体は、基本的には単一曝露による急性症状に関する評価を FAO/WHO の専門家会合も EFSA もやっています。ただ、長期毒性については、データ不足で、評価するにはデータが余りにも足りないとしています。また、多くのデータはマウスの腹腔内投与 (i.p.) または Gavage(ギャベージ)による研究で得られたものです。データ不足の一つの要因としては、これも鈴木先生のお話にあったように、標準品がないということと同時に、いわゆる精製された毒を大量に持っていないと長期毒性試験はできないのですけれども、基本的にこれは貝が毒化されて、あるいは毒化した藻類から精製するしかないのです、なかなか人工的につくることはできませんので、そういうことがデータ不足の一つの要因になっています。

また、毒においては動物データを使っているものもありますけれども、ヒトのアウトブレイクデータがあればヒトを使っています、データバンクの性質に応じて 10 または 3 の安全係数を適用していることが多い。主に LOAEL から ARfD を設定しています。喫食量としてはかなり多目、ヨーロッパは今 400 g をベースにしようとしています。ほかのものはどうしているのかわからないですけれども、少なくとも最近の評価では喫食量は 400 g をベースにしてやっています。

次に、一応摂取しても健康被害は起こる可能性が低いマリントキシンの基準値を提言しています。もともとこのマリノバイオトキシンの世界というのは、検査法はマウスバイオアッセイから始まっていますので、鈴木先生の説明にありましたように、マウスバイオアッセイの検出限界から規制値というのはもともと始まっています。例えばサキシトキシンでも検出限界が恐らく 0.4 で、それに対して規制が 0.8 ぐらい、それで、今回 FAO/WHO の専門家会合をやってわかった知見というのは、実際の規制値と健康被害の発生する濃度との間のマージンというのは、ほかの化学物質に比べるとかなり狭いのだということ、ほかの物質ですと、汚染濃度と健康被害を起こす濃度の間には例えば 100 倍とかかなり間を持たせていますけれども、実際自然界に存在する藻類が産生し、貝に蓄積するマリノバイオトキシンですので、なかなかそれをコントロールするのは容易じゃないものですから、安全性のマージンは 10 倍もないぐらいじゃないかということで、かなり健康被害は今の既存のコントロールプログラムで鈴木先生のお話があったように、まず健康被害の報告はないのですけれども、実際考えると、かなり規制値とそれが実際の健康被害が発生する濃度、それから実際の市場に販売されている貝中のトキシンの濃度との間というのは結構狭いところもあるのですよということが一応このいろいろやってきた中でわかってきたということで、個人的な結論としては、こういったことを挙げたいと思います。

どうも御清聴ありがとうございました。

○宮崎座長 鈴木委員、豊福委員、詳細な説明ありがとうございました。

それでは、これまでいただきました仲川さんからの諮問の内容の説明、それから鈴木専門委員、豊福専門委員の御説明について若干質疑の時間を設けたいと思います。皆様から御質問等ありましたら、よろしくをお願いします。

○合田専門委員 ケミストが余りいないようなので、私が多分質問しないといけないかなと思いましたが。鈴木先生のところで、6 ページ目にオカダ酸群の構造が書かれているのですけれども、ちょっと立体が余り正確じゃないですね。それで、事前にわかっていたら私、かなり調べたのですけれども、オカダ酸はたしか完全に立体が規定されていますけれども、その後の類縁体も全部立体が規定されているのですよね。全てどれもジアステレオマーが存在するという可能性はないのですよね。

○鈴木専門委員 ディノフィシストキシシン 1、ディノフィシストキシシン 2 とかも一応立体も全部決まっています。

○合田専門委員 それでディノフィシストキシシン 2 というのがここにはないのは、余り実際に出てこないということですか。

○鈴木専門委員 日本ではほとんどというか全く出てきません。

○合田専門委員 それで、例えばディノフィシストキシシン 3 の場合にはパルミトイルがメジャーとなっていますけれども、パルミトイル以外がまたこれもほとんど出てこないというぐあいに考えていいのですか。

○鈴木専門委員 パルミトイルは大体全脂肪酸の中で、うちで実はディノフィシストキシシン 3 の一斉分析法を開発しているのですけれども、パルミトイルディノフィシストキシシンが大体 40%ぐらいです。残りの 60%が例えば EPA とか DHA とかオレイン酸とかそういうほかの脂肪酸で占められています。ですから、パルミトイルのディノフィシストキシシン 3 は大体 40%です。

○合田専門委員 そうしますと、結局先生のところでまとめの中にもありましたけれども、標準品の問題が出てきますよね。それで、標準品があるというのはオカダ酸と、それからディノフィシストキシシン 1 と 3 ということでよろしいのですか。

○鈴木専門委員 今標準品がオカダ酸、ディノフィシストキシシン 1、あとディノフィシストキシシン 3 はパルミトイルディノフィシストキシシン 1 です。エステル型の毒に関しては、加水分解をして、それがオカダ酸あるいはディノフィシストキシシン 1 に戻りますので、それで加水分解物をはかることによってフリーのオカダ酸、ディノフィシストキシシン群及びエステル型のオカダ酸、ディノフィシストキシシンを一括してはかるという、そういう方法が今国際的に標準的な方法になっております。

○合田専門委員 ですから、オカダ酸と、それからディノフィシストキシシン 1 があれば原則としては量については一応推定ができるというぐあいに考えてよろしいですか。

○鈴木専門委員 おっしゃるとおりです。

○合田専門委員 それで、あと分析法のところ、13 ページのところ、先生のところで分析法のデータが出ていますけれども、これは何のチャートかなというのがまずわからないのですけれども、TIC ですか。

○鈴木専門委員 SIM です。

○合田専門委員 SIM で各分子量のところに、同じ分子量のシグナルが一つは……。

○鈴木専門委員 これは各 SIM チャンネルが例えばオカダ酸ですと 803 とかディノフィシストキシン 1 だと 817 と、M マイナス H のイオン及び M マイナス H プラスギ酸のアダクトイオン、それをとったものです。

○合田専門委員 要するに、これは全部 SIM でされた検査ですね。それで、構造のコンファメーションするのは、最終的には MS/MS で親イオンをたたくのですか。

○鈴木専門委員 MS/MS でたたいたりとか、当然標準品があればリテンションでコンファメーションします。

○合田専門委員 いや、標準品でコンファメーションだとしても、要するに MS/MS がないと現実的には難しいですね。何かルールを決めようとする、最終的に MS/MS のところまで決めるといふ形になるのですか。

○鈴木専門委員 そうです。MS/MS でフラグメンテーションをたたいてみます。

○合田専門委員 わかりました。どうもありがとうございます。以上です。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。ございませんでしょうか。

○久米田専門委員 すみません、初歩的な質問なのですが、鈴木先生に。下痢性貝毒の発生地域なのですが、日本ではどこの海域でも発生してもおかしくないというふうな感じなのではないでしょうか。

○鈴木専門委員 まず、毒化をする地域という点でいいますと、下痢性貝毒は東日本、東北以北ではほぼ限られております。これは有毒プランクトンが大体東日本を中心に分布していて、西日本では余り出てこないということと、あと西日本にディノフィシスが出て毒を余りつくらないということから、西日本で貝が毒化をするということはほとんどまれです。中毒という意味では、今日お話をしましたように監視体制が整っておりますので、市場に流通した二枚貝で中毒が起きるといふことは、最近では全くございません。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。はい。

○矢部専門委員 鈴木先生に、プランクトンがふえるということですが、どのように制御されているものなのではないでしょうか。例えば海流が関係しているということがあるのでしょうか。

○鈴木専門委員 ディノフィシスのプランクトン、これはいろいろな説があるのですが、ディノフィシスフォルティというのは、外洋性のプランクトンで津軽暖流に乗って、最初に日本海側で発生して、津軽海峡を渡って青森県で発生して、それが南下して岩手県、宮城県で発生します。時系列的に見ると、大体こんな感じで起きていられると言われて、あと、ディノフィシスでアキュミナータというのは、これは内湾性のもので、恐らく湾の中に根

づいているのだらうというふうに言われているのですけれども、この分野の生態的な研究というのは、実は余り行われていなくて、よくわかっていない部分というのがかなりあります。

○矢部専門委員 ありがとうございます。

○合田専門委員 標準品は、今はどういう感じで供給体制がされているのですか。

○鈴木専門委員 これは農林水産省の事業によって、当センターで有毒プランクトンを培養したり、あるいは毒化した貝を原料にして、それで毒を精製して、絶対量と純度については定量 NMR 法というのを使って決めて、それを一応研究用の標準品ということで保健所であるとか、あるいは大学であるとかそういう関係機関に無償で配布をしております。

○合田専門委員 これはリスク管理のほうかもしれないので、実際には今後それを同じようにずっと分析するところに配布されるシステムがもうあるということによろしいのですか。

○鈴木専門委員 一応技術的にはございます。ただ、これから、もしこういう機器分析法などを使って公定法になってはかかっていこうといったときに、今の体制が本当に十分かどうかといたら、恐らく十分ではないと思います。ですから、その辺については予算と人員の問題になると思うのですけれども、ただ、インフラとか技術的には十分配布できる、そういう体制は整っております。

○荒川専門委員 今の話に関連するのですけれども、海外でもう既に機器分析をやっているところはどのような形で標準品を供給しているのですか。

○鈴木専門委員 これは、現在世界的に標準品を供給しているところは 1 カ所、これはカナダの **National Research Council Canada** というところで、そこの研究室がかなり高価な標準品をつかって、それで販売をしております。ですから、そうしたところから購入して、それで機器分析法の標準品として使っております。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。

すみません、私からちょっと 1 点お聞かせいただきたいのですけれども、毒性を調べるときに抽出物をマウスの腹腔に注射してということですが、そもそも下痢性貝毒ということであったのに、要するに経口ではなくて腹腔で試験をするというのはどういうきっかけだったのでしょうか。

○鈴木専門委員 まず、経口試験と腹腔内投与では、腹腔内投与の場合は腹腔に入ってから、それがリンパ系に入って静脈に入るということで、比較的感度が高く検出できます。経口毒性の場合には、まず吸収されるかとかそういうものがありますので、これはいかに高感度に限られた試料で検出するかということを考えると、経口毒性ではなくて腹腔内毒性をやるというのが一般的な、少なくともマリントキシンでは一般的に行われていた研究スタイルです。それが公定法とか検査法に反映されているというところですよ。

○宮崎座長 20 ページのスライドには、経口投与したらこういうふうの下痢が起きて、腸管が膨れるという写真があるのですけれども、腹腔投与したときには、マウスは死んだ

ときにどんなふうな変化を起こしているのでしょうか。

○鈴木専門委員 これはいろいろな毒性がありまして、例えば肝臓毒性とかそういうものがあります。ですから、必ずしも経口毒性と同じような形で死ぬわけではないのですけれども、実際にこういう経口投与法を検査法として使う場合には、相当量の試料が必要なので、なかなか現実的な検査法としてはできないというところです。

○宮崎座長 そういうことで、ペクテノトキシンとかエツトキシンというようなものも引っかかってきてしまうと。

○鈴木専門委員 はい。

○宮崎座長 そのほかの先生方がいでしょうか。今回は厚生労働省から諮問の内容、それから……すみません、三森先生。

○三森委員 豊福先生でよろしいでしょうか。FAO/WHO の専門家会合のことでお伺いします。今回見させていただいたデータからいくと暫定ですね、ほとんどが ARfD はデータが足りないからということだと思のですが、2 点ほどお伺いします。安全係数を 3 にとってみたり、10 をとってみたり、先ほどの御説明ではデータがたくさんある場合には 3 を使うというようにおっしゃっていたのですが、かなりアバウトですね。これはどうにもならないということなのか、それともう一点、暫定という名前がついている限りは、いずれはデータが集積されたならば再度専門家会合を開き直して、ARfD を設定し直すというスタンスにいるということなのか、この 2 点について教えてください。

○豊福専門委員 ありがとうございます。確かにこのセーフティ・ファクターの 3 と 10 の部分というのは、そのとき私はどっちかという、今のこの部屋でいうと、事務局の立場だったのですけれども、かなりぴしっとした基準があるかという、余りあるとはいいたいがたい部分があります。先ほども言いましたように、例えば実際にヒトのアウトブレイクデータで、年齢、性別やほかの基礎疾患の有無等がかなり書かれているようなデータベースもあれば、人数も少ないし、実際その人たちの性別、年齢がどれぐらいだったのかとかいう情報が少ないものもありました。かなりデータベースがしっかりしているものについては 3 でいいだろうということにし、データベースがしっかりしていないものについては、やはりヒトの中のバリエーションを考慮に入れ、10 を適用するという基本方針はそうなのですけれども、ただ、実際今振り返ってみると、若干うーんというクエスチョンマークみたいな部分もあると言わざるを得ないという気がいたします。

それから、2 番目のクエスチョンですけれども、残念ながら現実の話としますと、ARfD からプロビジョナルという単語がとれるかという話になると、では新たなデータを誰かがつくっているかという、当然ほかの化学物質と違い、製造しているメーカーがあるわけではないので、結局は例えばアウトブレイクが起きて、例えば現状の規制値では問題があるというようなことが起きない限り、それから、またアウトブレイクが起きてヒトの疫学的な調査が行われて、より正確な NOAEL なり LOAEL がわかってこない限り、次の専門家会合というのは現実的にはかなり難しいのではないかと思います。

○三森委員 ありがとうございます。

○鈴木専門委員 例えばオカダ酸群なのですけれども、これはカナダの National Research Council というところで 4  $\mu\text{g}$  が大体 100 ドルから 150 ドル相当で売られています。この 4  $\mu\text{g}$  というのはマウス 1 匹に打って、マウス 1 匹腹腔内で殺す量ですので、これで経口毒性とかそういう実験をやるということになりますと、すごいお金がかかるということで、現実的には、なかなか実験的に行うというのはやっぱり難しいと思います。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。

○姫田事務局長 今の豊福先生のあれなのですけれども、当然いわゆるアウトブレイクからとってこられるのは LOAEL でとっているのですけれども、LOAEL で見ると、オカダ酸群なんかも安全係数が 3、NOAEL じゃなくて LOAEL で 3 なのですよね。かなりいわゆるマージンが小さいというか、基準値でもぎりぎりという感じがするのですけれども、そこら辺、どういう御議論があったのですか。

○豊福専門委員 先生の御指摘のとおりで、LOAEL で確かに 3 をとってしまして、この場合は日本のデータベースがおよそ 100 人以上、それから、ノルウェーのデータベースが 70 人以上ということで、それと実際にヒトのデータと、それから動物データでもほぼ同じような、一致するような知見が出てくるということで、この当時 3 でいいのではないかというのが専門家会合の結論だったのです。LOAEL でやってみていますので、いわゆるケミカルリスクアセスメントのほかのエキスパートから見ると、若干質問が出る可能性はあるなという気は確かにします。

○姫田事務局長 ありがとうございます。

○山本評価第二課長 今のと関連するのですが、急性かつ短期間の毒性であるというようなことも考慮されたのでしょうか。それと、LOAEL というのは実際どんなところでとっているのでしょうか。

○豊福専門委員 確かにそうです。おっしゃったように、いわゆる低濃度であれば比較的一過性で発がん性、長期的な影響、いわゆる後遺症みたいなものはないということで、比較的一過性で、しかも、すぐリカバリーして症状がそのまま残るということはないというのも、それは確かに一つの要因です。

LOAEL をどうやって出したかということにつきましては、実際貝の残品中の濃度をマウスバイオアッセイ法で検査したデータ、プラス喫食量（これはおよそその日に食べたと思われる喫食量を聞き取り検査して結果に基づく）から、そのヒトがそれぞれ何マイクログラムのオカダ酸群に暴露されたかということを推定しています。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。

すみません、豊福先生にお伺いしたらいいのか、今の議論でも標準品はかなり高価ということで長期の毒性試験のデータはないというようなお話でしたけれども、全くないのか、ある程度断片的にでも例えば今回評価の対象になっている下痢性貝毒、オカダ酸群等を含めて、そういったものに長期の毒性試験、ある程度長期投与したというようなものがもし

あるようでしたら教えていただきたいのですけれども、その検討状況ですね。ごく大雑把で結構ですけれども。

○豊福専門委員 このエキスパート・コンサルテーションのモノグラフの中にも例えば発がんのプロモーター・アクティビティを見る論文は本当に数えるほどしかないのです。その原因は先ほど鈴木先生からもありましたように、基本的にピュアファイされた毒を入手することが非常に難しいということが一番原因だと思います。

○宮崎座長 それから、すみません、話が全く変わって、アザスピロ酸ですか、これについてはマウスユニットでは検出できないというのは、抽出法が違うというふうにおっしゃっていましたか。

○鈴木専門委員 抽出法、あと前処理法などが違いますので、ただ、アザスピロ酸というのは脂溶性貝毒ですので、恐らく日本のマウス毒性試験でもある程度は検出できるのだというふうに物性的には思っているのですけれども、ただ、それはきちっとしたデータがありませんので、抽出溶媒なども違うというところで、日本のマウス試験でどれだけアザスピロ酸が検出できるかというのは、正直言ってわかりませんと、そういう回答です。

○宮崎座長 それと、この機器分析のほうはさっきクロマトグラムをお示しいただきましたけれども、これについても鈴木先生のところで標準品を供給可能という状況にあるのでしょうか。

○鈴木専門委員 アザスピロ酸ということですか。アザスピロ酸は、実はこちらではつくれません。というのは、まず毒化した貝がありません。有毒プランクトンを培養することによってアイルランドなんかではつくれるような体制なのですけれども、なかなか有毒プランクトンを輸入して日本で培養するということは恐らく難しいと思いますので、今の日本の状況では標準品をつくるというのはできないと思います。

○宮崎座長 では、これは先ほどおっしゃったカナダから供給されているということですか。

○鈴木専門委員 うちで使っている標準品はカナダから購入したものを使っております。

○宮崎座長 ありがとうございます。そのほか、いかがでしょうか。三森先生。

○三森委員 すみません、もう一点ですが、鈴木先生にお伺いします。今回マウスの毒性試験でのバイオアッセイをやめて検定法に変えていくという世界の動向だと思うのですが、機器分析を使っても毒性がわからないようなものはありますとおっしゃっていましたね。スライドの 15 ページでしょうか、未知毒の検出ができないということですが、こうなった場合はどうされるのですか。

○鈴木専門委員 これは非常に難しい御質問なのですけれども、少なくともこれまでに私どもというか、日本の貝で蓄積しているデータを見る限りは、未知毒で食中毒が起きるといふリスクというのは非常に少ないと思うのです。ただ、結局わかっていないものが絶対ないとは言えない。そうした中で、要するに未知毒のリスクを恐れてマウス毒性にこだわるか、あるいは本当にわかっている危ないオカダ酸群に対してより確実に高精度な分析法

にするのか、これは世界的にはそういう潮流なのですけれども、そのどちらかを選ぶかと、乱暴な話なのですけれども、そういう選択になると思います。

ですから、未知毒は絶対大丈夫だとはやっぱり言えないと思います。ただ、そのリスクはこれまでのデータを見る限りは非常に低いということだと思います。

○三森委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 久米田先生。

○久米田専門委員 海外では下痢性貝毒のエライザが売られていると思うのですが、そういったものはどういうふうに使われているのですか。

○鈴木専門委員 エライザ法というのは、分析科学的には確定検査法にはなり得ない。なぜかという、半定量法ですので、基準値があってそこで調べるというときには使えないのです。ただ、スクリーニング法としてエライザ法などの簡易キットが使われている、そういう事例はございます。

○宮崎座長 そのほか、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

本日は、この二枚貝の下痢性貝毒についての最初の調査会ということで、現状の確認ということで 3 人の方からの御説明について議論いただいて、皆様御理解いただけたと思います。

それでは、議事を進めさせていただきます。

続きまして、厚生労働省からの提出資料の内容について事務局から説明をお願いします。

○大曾根課長補佐 それでは、資料 4 をご覧いただきたいと思います。

こちらですが、厚生労働省から提出をいただいた資料のリストとなっております。一部まだ文献につきましては厚生労働省の方でもちょっと入手ができていないものもありまして、それについては、入手予定と書いてあるものが幾つかあると思いますが、こちらを入手次第、先生方には CD などでお送りしたいと思っております。

また、毒性部分の文献でございますが、今回の主となる評価はオカダ酸群ないしはエッソトキシン群とペクテノトキシン群の評価になると思いますが、こちらの文献につきましては、FAO/IOC/WHO ないしは EFSA の評価書で使われたものをリスト化しております。

簡単ではございますが、以上でございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。これから事務局がまず資料を作成するに当たって、その他準備しておいたほうが良いという文献等、皆様のほうでお気づきのものがありましたら、ぜひ事務局まで御連絡いただけたらと思います。

それで、今後の評価の進め方ですけれども、先ほど豊福専門委員から御説明いただきました CODEX とか EFSA の既存の評価結果などを参考にしながら、今お話を伺いますと、日本でのデータというのも大分採用されているようですし、そういった評価結果を参考にしながら、その後の蓄積された科学的知見なども踏まえて評価を行っていくというふうに考えております。

それで、今後の審議で使用する資料作成のための打ち合わせメンバーとして何人かの専

門委員の先生方を私から指名させていただきたいと思います。そのメンバーの方からの御意見をもとに、事務局に審議のための資料を作成していただいて、次回以降の専門調査会で審議を行ってはどうかと考えておりますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、打ち合わせメンバーとして私から指名させていただきます。私、座長の宮崎と本日も御説明をいただいた鈴木専門委員、豊福専門委員、それから、毒性の専門家として本日は御欠席ですけれども、山崎専門委員に、それからまた、今後遺伝毒性に関する検討が必要になった場合には、杉山専門委員にも加わっていただきたいと思います。

それから、そのほか自薦、他薦を問わずぜひとも加わっていただきたい先生方、いらっしゃいますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今御紹介した先生方、打ち合わせメンバーとしてよろしく願いいたします。

なお、このメンバー以外の先生方におかれましても、今後の審議の進め方に対する御意見や御質問、それから、今後の議論に役立つ関連なデータ、知見などがございましたら、ぜひ事務局の方へお寄せいただければと思います。

それでは、事務局からほかに何かありますでしょうか。

○大曾根課長補佐 それでは、今回参考資料をおつけしておりますので、簡単に御説明をさせていただきます。

ちょうど 1 年前のこの専門調査会におきましても御案内いたしました。秋となりまして、食品安全委員会におきましてもホームページを介して毒キノコに対する注意喚起をしております。この記載内容につきましては、毒キノコの専門家でもあられる山浦前専門委員の御協力をいただきながら作成をさせていただいたものでございます。

以上を御紹介させていただきます。

また、前回 9 月の専門調査会で評価書案の取りまとめを行い、現在文言の修正について座長預かりとなっておりますオクラトキシシン A の現状でございますけれども、現在、修正案の検討をさせていただいております。修正が終了次第、食品安全委員会に報告しまして、了解が得られればパブリックコメントの手続に入ることとなります。

また、そのパブリックコメントにおきまして意見が寄せられた場合は、専門調査会としての回答を作成することになるのですが、それを現在のメンバーで回答を作成することになると思いますので、御承知おきのほどよろしく願いいたします。

以上でございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、予定の時間をちょっと過ぎてしまいましたけれども、本日の議題は以上です。次回につきましては、日程調整の上、お知らせしますので、よろしく願いいたします。それでは、本日はどうもありがとうございました。