

かび毒・自然毒等専門調査会

第42回会合議事録

1. 日時 平成28年10月3日（月） 15：00～17：13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) フモニシンに係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

宮崎座長、川原専門委員、久米田専門委員、小西専門委員、佐藤専門委員、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、吉成専門委員、渡辺専門委員

(専門参考人)

新井専門参考人、堀本専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、熊谷委員、吉田委員

(事務局)

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、田中課長補佐、井上課長補佐、山原評価専門官、大谷評価専門職、小山技術参与

5. 配布資料

《フモニシンに係る食品健康影響評価について》

- 資料1 フモニシン評価書（骨子案）
- 資料2 「IV. 2. (4) 生殖発生毒性」
- 資料3 「IV. 3. ヒトにおける知見」
- 資料4 「IV. 2. (6) その他（神経毒性、免疫毒性）」
- 資料5-1 BMDLの概要
- 資料5-2 JECFAにおけるフモニシン評価でのBMD法適用について
- 資料5-3 FB1の主な毒性試験における最小毒性量等の比較（暫定版）

- 参考資料1 「I. 背景、II. 評価対象、III. 評価対象物質の概要、
IV. 安全性に係る知見の概要 1. 実験動物等における体内動態
((2) 生化学パラメータまで)」
- 参考資料2 「IV. 2. (1) 急性毒性」
- 参考資料3-1 「IV. 2. (2) 亜急性毒性」
- 参考資料3-2 亜急性毒性表 (暫定版)
- 参考資料4 「IV. 2. (3) 慢性毒性・発がん性」
- 参考資料5 「IV. 2. (5) 遺伝毒性」
- 参考資料6 「IV. 2. (7) 毒性発現の機序」(平成27年12月14日第37回
かび毒・自然毒等専門調査会資料3)

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第42回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は12名の専門委員が御出席でございます。欠席の専門委員は、荒川専門委員、合田専門委員、矢部専門委員の3名でございます。

本日は専門参考人として、2名の先生に御出席いただいております。

東京大学大学院薬学系研究科研究科長の新井洋由先生です。よろしくお願ひします。

もうお一方、千葉科学大学危機管理学部動物危機管理学科教授、農薬専門調査会専門委員の堀本政夫専門参考人です。よろしくお願ひいたします。

さらに本日、食品安全委員会からは、3名の委員の御出席をいただいております。よろしくお願ひいたします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます「第42回かび毒・自然毒等専門調査会議事次第」をご覧くださいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より、本日の資料の確認をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに14点ございます。

資料1～資料5-3まで、参考資料1～参考資料6までを準備させていただいております。不足の資料はございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書及び今回の評価に係る参照文献等は、既に先生方にはお送りしておりますが、机上に紙ファイル及び一部はタブレットで用意しておりますので、必要に応じ適宜ご覧ください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などから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち閲覧可能なものにつきましては、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いただければと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、引き続いて、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お願いします。

○田中課長補佐 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します。

本日の議事について、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。

専門委員の皆様、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容について、振り返りたいと思います。先月行われました第41回「かび毒・自然毒等専門調査会」では、フモニシンの食品健康影響評価について、事務局より急性毒性及び亜急性毒性について説明をいただき、それぞれの項目について審議をしていただきました。審議の結果、毒性の知見をさらに整理し、TDIの設定を検討することとされました。

また、もう一点の審議事項、厚生労働省から諮問されました、佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓に係る食品健康影響評価については、厚生労働省から提出された補足資料について議論がなされました。その結果、今後は提出された補足資料に基づいて科学的な精査を進め、論点等の整理を行い、具体的な評価を進めていくこととなりました。

それでは、こちらの佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓の状況について、事務局より説明をお願いします。

○田中課長補佐 佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓については、前回、専門調査会において厚生労働省から提出された補足資料の回答に対し、御指摘をいただきました。御指摘を踏まえまして、9月30日付で厚生労働省に対し、追加資料要求を行ったところです。並行して、厚生労働省及び佐賀県から提出された資料の精査を専門委員の先生方と相談し、進めているところです。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

フグの方についてはこういう状況であるということでございます。

それでは、本日の議事（1）を開始したいと思います。本日は資料1のフモニシンの評価書の骨子案に示されておりますように、「IV. 2. (4) 生殖発生毒性」、「IV. 3. ヒトにおける知見」、さらに前回積み残しとなりました「IV. 2. (6) その他（神経毒性、免疫毒性）」について、資料を準備していただいております。

それでは、まず生殖発生毒性部分について事務局から説明をお願いします。また、フモニシンに関しましては、生殖発生毒性について、ヒトの疫学の知見もありますので、そちらの知見もあわせて議論いただきたいと思います。事務局、よろしくをお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、生殖発生毒性及びヒトの疫学の知見について説明をさせていただきます。資料2及び資料3をご覧ください。御説明に入る前に、資料2については事前に配付したもののから修正がありますので、先に御報告をさせていただきます。事前に配付したものでは、フモニシンとあわせて葉酸投与してNTD発生の影響を見る試験を載せていましたが、これは生殖発生毒性というよりもメカニズムに関する実験のため、今回の生殖発生毒性からは落としました。これらの試験は次回以降の毒性発現の機序の中で記載していくこととさせていただきたいと思います。

それでは資料2「(4) 生殖発生毒性」から御説明いたします。構成としては、①経口投与による生殖発生毒性試験、②腹腔内投与による生殖発生毒性試験、③発生までは見ていないものの生殖毒性を見ている試験、④*in vitro*試験と4つに分かれています。

「①FB1を経口投与した生殖発生毒性試験」のa. は、雌マウスに純度40%で、FB2、FB3等を含まない、粗精製したFB1を0、12.5、25、50または100mg/kg体重/日の用量で妊娠7～15日に強制経口投与をし、妊娠18日の毒性所見を見た実験です。母動物では50mg/kg体重/日以上FB1投与群で死亡例が見られ、25mg/kg体重/日以上群で体重増加抑制及び肝毒性所見が用量依存的に認められました。胎児では、100mg/kg体重/日群で口蓋裂、骨格変異の増加が見られ、25mg/kg体重/日以上群で吸収胚数増加、生存胎児数減少、低体重、水頭症及び骨化不全が用量依存的に認められました。

次にb. です。こちらは純度98%の精製FB1をa. の実験と同じ用量用いた実験です。妊娠18日の毒性所見を観察したところ、12.5mg/kg体重/日以上FB1投与群で母動物の体重減少及び体重増加率の減少傾向が見られました。母動物については25mg/kg体重/日以上FB1投与群で用量依存的な肝毒性が見られ、血漿中ALTは全てのFB1投与群で用量依存的に増加し、25mg/kg体重/日以上FB1投与群で有意となりました。胎児に骨格異常、骨化不全等の異常は見られませんでした。母動物では25mg/kg体重/日以上投与群ではSa/So比が有意に増加しましたが、胎児ではSa/So比に差は見られませんでした。

次に、c. です。雌マウスに精製FB1を0、1.875、3.75、7.5または15mg/kg体重/日の用量で妊娠3～6日に経口投与し、妊娠20日まで観察したところ、胎児では、雌の胎児体重及

び頭殿長が有意に減少しました。また、0、6.25、12.5、25または50mg/kg体重/日の用量で妊娠3～16日に経口投与し、妊娠17日または20日まで観察をしたところ、妊娠率及び総着床数に変化はありませんでしたが、50mg/kg体重/日のFB1投与群では、妊娠20日の生存胎児数が有意に減少し、胎児の体重及び頭殿長が有意に減少しました。いずれの試験においても催奇形性は認められませんでした。母動物の肝臓、腎臓及び血清中Sa/So比は妊娠17日においてFB1用量依存的に上昇しましたが、胎児の肝臓、腎臓及び脳ではFB1投与によるSa/So比の変化は見られませんでした。

d. 以下は培養物を用いた実験となります。雌雄のラットに*F.moniliforme*培養物を添加して、0、1、10、55mg/kgの濃度でFB1を含む飼料を交配前、妊娠後、及び母動物の授乳期に給餌したところ、雄では10mg/kg飼料以上の投与群で、雌では55mg/kg飼料の投与群で腎症が認められました。雌雄ともに交配率及び妊娠率には、対照群との差は見られませんでした。雄の精子検査及び精巢の病理学的検査の結果、対照群とFB1投与群に差は見られませんでした。10mg/kg濃度以上の投与群では出生児の体重増加が減少傾向を示しました。55mg/kg濃度の投与群の妊娠15日の母動物の肝臓Sa/So比は有意に上昇しましたが、胎児のSa/So比に違いは認められませんでした。10mg/kg濃度投与群で分娩後21日目の母動物、出生児の肝臓Sa/So比は、対照群に比べて有意に高値となりました。標識したFB1を妊娠15日の母動物に静脈内投与し、1時間後の分布を調べた結果、投与量の98%が母動物の血液から消失し、胎児に標識されたFB1は検出されませんでした。

次に、e. では、雌ラットに妊娠6～15日まで培養物を添加して150mg/kgの濃度でFB1を含む飼料を給餌したところ、妊娠20日目の投与群の母動物の体重及び摂餌量が対照群より減少し、死亡胚・死亡胎児数の増加、生存胎児数の減少、胎児体重の減少及び骨化不全が認められました。母動物の肝臓のSa/So比は有意に高値でしたが、胎児肝臓のSa/So比は有意に低値となりました。

次に「②FB1を腹腔内投与した生殖発生毒性試験」となります。

a. では、雌のLM/Bcマウスを用いて精製FB1を0、5、10、15または20mg/kg体重/日の用量で妊娠7.5日及び8.5日に腹腔内投与をしたところ、妊娠17.5日に全てのFB1投与群の胎児に用量依存的に外脳症を主とする神経管閉鎖障害(NTD)が認められました。20mg/kg体重/日の投与群では、一腹当たりの平均NTD発現率が79%となりましたが、FB1を投与しない対照群の胎児にNTDは認められませんでした。同じ条件で20mg/kg体重/日のFB1を腹腔内投与し、妊娠10.5日に母マウスの胎盤及び胎児のSa/So濃度を調べた結果、胎盤Sa濃度並びに胎児のSa/So濃度がFB1を投与しない対照群に比べて有意に低値となりました。

b. では、雌マウスに精製FB1を0、15、30または45mg/kg体重/日(試験1)並びに、0、10、23、45または100mg/kg体重/日(試験2)の用量で妊娠7日及び8日に腹腔内投与するという発生毒性試験が実施されました。母動物の体重、黄体数及び着床数に変化は見られませんでした。試験1では15及び45mg/kg体重/日の投与群に、試験2では全てのFB1投与群の母動物に用量依存的なNTDの胎児が認められました。試験2の結果、NTDの胎児を有す

る母動物の割合は、0、10、23、45または100mg/kg体重/日の投与群でそれぞれ0、8、17、36または55%となりました。

次に「③その他の生殖毒性試験」となります。

a. は、ウサギを用いた生殖毒性試験です。雄ウサギの培養物を添加した資料を25週間給餌し、最終週に雌ウサギと交尾をさせて受精率を調べた結果、7.5mg/kg濃度以上の投与群で性成熟が9～12日間遅延しました。精子の運動能、運動精子率、生存精子数は、全てのFB1投与群で濃度依存的に減少しました。精子形態の異常は、10mg/kg飼料の投与群で最も多くなりました。7.5mg/kg飼料以上の投与群の胎児死亡率が有意に増加となっています。これらの結果を受け、著者らは飼料中FB1濃度のLOAELは7.5mg/kgと考えました。

b. は、上記と同じ用量で、28週間培養物を添加または無添加飼料を雄ウサギに給餌した実験となっています。7.5mg/kg飼料の投与群の精巣重量が対照群よりも有意に増加しましたが、用量依存性はありませんでした。精巣中及び精巣上体中の貯留精子数は、全ての投与群で用量依存的に上昇しました。1日当たりの精子生産量は、用量依存的に低下し、5、7.5、10mg/kgのFB1混餌投与群で、それぞれFB1を投与しない対照群に比べて、67、59及び36%となりました。

雌ウサギに対して培養物を用いて、0、5、10mg/kg飼料のフモニシンを混餌投与した実験では、2週間混餌投与した後、交配し、交配後も4週間フモニシンを混餌投与しました。トータルで6週間後に血液検査及び血液生化学的検査を行った結果、5mg/kg飼料のフモニシンを含む餌は妊娠時の血液及び血清の生化学的変化を誘導し、胎児の適切な発育と発生に負の影響を及ぼす可能性があるとして著者らは考察しました。

次に、ブタを用いた実験となります。雄豚に培養物を添加した飼料を6カ月間給餌したところ、5mg/kg以上の投与群で、精巣及び精巣上体中の精子数及び1日当たりの精子生産量が対照群に比べて有意に低下しました。また、10mg/kg以上の投与群では、精子数が対照群の70%まで低下しました。

d. もブタを用いた実験となります。雄豚に培養物を添加して、5、10、15mg/kgのFB1を含む飼料を6カ月間混餌投与をしたところ、1射精当たりの精子濃度、総精子数、運動精子数は、全てのFB1投与群で用量依存的に減少しました。

最後に「④*in vivo*試験」となります。

胎児へのFB1の影響を調べる目的で、*in vitro*試験でICRマウスの妊娠9日胚を用いて全胚培養しました。葉酸添加または無添加の条件下で、体節4～5のマウス胚に精製FB1を0～100µmol/Lの濃度で26時間暴露したところ、葉酸添加の有無に関わらず、FB1を含まない対照培地における胚の発育は正常で、形態異常も認められませんでした。FB1暴露により全ての投与群で発育遅延が認められました。2、3.5、25、50または100µmol/L以上のFB1投与群では、それぞれ10、26、25、27または48%の胚にNTDが見られました。2、25、50または100µmol/LのFB1とともに葉酸を添加すると、NTDの発現率は、25µmol/L以上のFB1投与群では有意に低下しました。

また、体節3~4のマウス胚を葉酸添加または無添加の条件下で50 μ mol/LのFB1に2時間暴露させた後、FB1を含まない葉酸添加または無添加の培地で24時間培養すると、葉酸無添加群では67%にNTD及び83%に顔面の形成不全が見られましたが、葉酸添加により、これらの発現頻度は有意に低下したということです。

雌ブタの卵巢の卵胞から顆粒膜細胞を採取し、2日間培養後、1日または2日間FB1を添加した無血清培地で培養したところ、卵胞刺激ホルモンとインシュリン様成長因子1の存在下でFB1を14 μ M添加すると、細胞増殖が有意に阻害され、プロジェステロン産生が有意に増加しましたが、エストラジオール産生に影響はありませんでした。著者らは、顆粒膜細胞の増殖抑制及びビステロイド産生促進といったFB1の作用が、ブタの生殖に影響を与える可能性があると考えました。

雄馬の新鮮精子を2.5 \times 10⁵~25 μ MのFB1に2時間暴露した結果、精子の生存率に影響はありませんでした。7.5及び15 μ MのFB1暴露で総運動精子率及び全身運動精子率が低下となっています。

次に資料3「3. ヒトにおける知見」をご覧ください。フモニシンのヒト健康への影響に関する疫学研究には、食道がん、出生児の神経管閉鎖不全、子供の成長遅延に関する研究等が報告されています。

「①神経管閉鎖不全 (NTD)」から説明いたします。神経管閉鎖不全は、胎児の脳や脊髄に起こる障害で、妊娠初期に形成される神経管の癒合不全を原因とする疾病です。

米国の南テキサス、メキシコとの国境付近にあるキャメロン群で、1990~1991年にメキシコ系アメリカ人女性から生まれた新生児のNTDの発生率が10,000出産当たり27と、1986~1989年の15よりも高く、このうち無脳症の発生率は、1986~1989年10,000出産当たり10であるのに対し、1990~1991年にかけては20でした。1989年の秋にはテキサス州などで馬のELEM及び豚のPPEが発生しており、その1年半後にヒトの新生児のNTDの発生が起こっていることに著者らは着目をしました。同じ地域において、1990年5月~1991年4月に収集されたトウモロコシを原料とする食品（コーンミール）を16検体の中のFB1とFB2の合計フモニシン濃度は平均で1.22mg/kgと、1995~1997年と比較すると2~3倍の濃度が確認されました。メキシコ系アメリカ人はトルティーヤの喫食量が多く、トルティーヤのみからの平均トウモロコシ喫食量は1日約90gと推計され、この時期にトウモロコシを原料とする食品を介したメキシコ系アメリカ人のフモニシン暴露量が多かったと推測され、NTDの発生と関連している可能性があることが示唆されました。

トルティーヤの摂取とフモニシン暴露の関連については、メキシコ人女性を対象とした研究もあり、メキシコ人女性から採取した75検体の尿中FB1濃度とトウモロコシの喫食量には強い相関が示されています。トウモロコシ製品の喫食量が少ない群とトウモロコシ製品の喫食量の多い群では尿中のFB1濃度に3倍の差がありました。

南テキサス、メキシコとの国境地域において1995年3月~2000年5月にかけて、NTDの新生児を出産したメキシコ系アメリカ人184名（症例群）と225名（対照群）を対象とした

症例対象研究が実施されました。フモニシン暴露の指標として、産後の母親の血中Sa/So比及び妊娠前及び妊娠初期それぞれ3カ月間のトルティーヤ摂取量の記憶について調査が行われました。調査期間中に収集されたトルティーヤ試料のFB1、FB2、FB3を測定し、フモニシン暴露量を推計したところ、240枚のトルティーヤ試料中のFB1濃度の平均及び標準偏差は $0.243 \pm 0.256 \text{mg/kg}$ 、範囲は0～1.69mg/kgでした。なお、FB2及びFB3は検出されませんでした。妊娠期間中にトルティーヤを喫食した枚数の中央値は、症例群で252枚、対照群で180枚で、トルティーヤを妊娠初期中に100枚未満喫食した群と比較して、301～400枚喫食した群では、新生児のNTD発生率のオッズ比が2.4とリスクが増加をしました。トルティーヤを400枚以上喫食した群ではオッズ比が0.8～1.0とリスクの増加は見られませんでした。血中葉酸濃度の中央値は、症例群で11.3ng/mL、対照群で11.4ng/mL、血漿中Sa比はヒトのFB1暴露の指標として適切ではないとされていますが、当該試験ではSa/So比が0.1未満の場合と比較すると0.31～0.35の範囲ではSa/So比の増加に伴ってNTD発生率のオッズ比が4.4まで上昇しました。Sa/So比が0.35以上では、NTD発生率のオッズ比は0.7と低値になりました。母親の推計FB1暴露量は、30ng/kg体重/日以下の場合と比較すると、150.1～650.0ng/kg体重/日ではNTD発生率のオッズ比が2.3とリスクが高くなりました。FB1暴露量が650ng/kg体重/日以上の場合、オッズ比は1.1でした。著者らは、FB1暴露が高いと胎児死亡が生じてNTD発生率が低下したと考察しました。

さらに、当該255名の症例群及び対照群として378名を対象に、環境、遺伝、葉酸等の代謝経路に関連した栄養学的な要因等とNTDとの関連について、聞き取り調査を実施し、解析したところ、第一に、重金属、農薬、PCBとNTDリスクとの関係は示されませんでした。第二にメキシコ系アメリカ人においても、葉酸摂取はNTDを予防し、血清中のビタミンB12濃度が低いこと、血清中のホモシステイン濃度が高いこと、または肥満がそれぞれNTDリスクに関連していることが確認されました。第三に、葉酸が欠乏している集団では、下痢、フモニシン摂取、硝酸塩や亜硝酸塩の高摂取とニトロソ化薬物の暴露といった要因がNTDに関与していることが示唆されました。

次に、「②食道がん等」では、中国、南アフリカ、イランの食道がん発生率の高い地域において、食道がん等の発生と、自家栽培されて消費されているトウモロコシの*E.verticillioides*汚染率やフモニシン濃度が高いこととの関連性に関する報告をいくつか記載しています。

中国における食道がん、扁平上皮がん、胃がん、南アフリカの食道がんに関する報告が記載されていますが、これらについては、トリコテセン類も検出される等、フモニシン単独ではなかったり、がん発生との相関が確認されていないなど、因果関係ははっきりしない報告ではありますが、とりあえず確認できた疫学情報を記載しています。

「③成長遅延」は、トウモロコシからフモニシン汚染が報告されたタンザニア北部で幼児のフモニシン摂取量と成長の関連性を調べたという報告です。この中で、WHO/FAOの設定しているPMTDIである $2 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を超えて、総フモニシンに暴露された幼児は平

均体調が1.3cm短く、平均体重が328g有意に軽かったという結果が報告されています。

以上で説明を終わります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から「(4) 生殖発生毒性」の部分と、これに関連して「3. ヒトにおける知見」についての御説明をいただきました。本日は堀本専門参考人にも御出席いただいておりますので、フモニシンの生殖発生毒性について御議論をいただきたいと思っております。

それでは、まず事務局からの説明に対して御質問、御意見がありましたら、お願いします。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○豊福専門委員 済みません。すごく細かいことなのですが、資料3の34行目の「症例対象研究」の「対象」の字が違います。あと、例えば、資料3の2ページ目の6行目で、この信頼区間は95パーセントイルのコンフィデンシャル・インターバルですか。

○大谷評価専門職 確認いたします。

○豊福専門委員 あと、16行目の「FB1暴露量が650.0ng/kg体重/日以上の場合、オッズ比は1.1であった」、このときは95%信頼区間は幾つですか。

○大谷評価専門職 まとめて確認いたします。

○宮崎座長 今、豊福先生から御指摘があったことについては、事務局から確認していただきたいと思っております。そのほかにいかがでしょうか。

渋谷先生、お願いします。

○渋谷専門委員 取り決めをはっきり覚えておりませんが、培養物を用いて投与した実験は参考データにしかならなかったのではないのでしょうか。また、経口投与ではなくて腹腔内投与も参考データになるかと思いますが、いかがでしょうか。

○宮崎座長 その辺についても、今、渋谷先生から御指摘があったとおり、精製物を経口投与したものが基本的になるということだと思いますけれども、今回、事務局から御提示いただいた資料には参考情報という意味合いだと私も思いますけれども、培養物を用いたもの、腹腔内投与したものもお示しいただいて、参考にさせていただく。それも踏まえて生殖毒性について御議論をいただくという構成になっているということだと思います。

資料2の①が経口投与したもの、②が腹腔内に投与したものであるということで整理していただいておりますけれども、いずれにしても、かなりの投与量でないと影響が出ないということだろうと思っておりますが、この辺についても含めて、いかがでしょうか。

豊福先生、お願いします。

○豊福専門委員 今の渋谷先生の話に関連するのですが、私も読んでいて意味がわからなかったのですが、資料2の3ページ目のd. のスタディで「培養物を添加して0、1、10、55mg/kgの濃度でFB1を含む飼料を」と書いてあるのですが、これは培養して、その中のFB1の濃度をはかったら、例えば、0、1、10、55だったということですか。ほかのものも入っているけれども、FB1の濃度はこうだったということですね。

○大谷評価専門職 そのとおりです。

○豊福専門委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○大谷評価専門職 先程の豊福先生からの御質問について回答いたします。資料3の2ページの6行目、オッズ比が2.4のところですが、信頼区間は95パーセントイルです。また、16行目のオッズ比1.1の信頼区間は0.4～3.0です。

○豊福専門委員 ありがとうございます。一応、95パーセントイルと書いておいた方がいいと思います。

○大谷評価専門職 追記いたします。

○宮崎座長 今、豊福先生から御指摘があった部分については修正をお願いします。

そのほかに生殖発生毒性、それに関連するヒト疫学知見につきまして。

堀本先生、お願いします。

○堀本専門参考人 今回この部分に関わったので確認させていただきたいことがあります。

1つは経口と腹腔内が実験されていますが、ヒトで問題になっている方の所見はどちらかと言うと腹腔内投与した試験で出ています。経口では出ていなくてという部分で、経口ルートと腹腔内での代謝の違いというか、その辺のところは何かわかっているのかということ。それから、実験のマウスとヒトで、経口で入ったときの代謝とかにどういう違いがあるのか、ないのか。一部しか見ていないので、その辺のところを教えていただければ、ヒト等の外挿性だとか、その辺のメカニズムを考える上で参考になるのかと思ったのです。

○宮崎座長 今、堀本先生から御指摘をいただきましたけれども、経口と腹腔内投与で、実験動物でのNTDの所見が出てくるのは腹腔内投与だけであるというところですが、それはもちろん経口投与した場合の代謝ということもあるでしょうし、結構フモニシンは吸収されにくいので、量の問題。腹腔内投与でもかなり投与しないとNTDが出てこないというところがあるので、量の問題と両方があるかと思いますが、代謝の方はどうでしたか。参考資料1にあるのでしたか。

○田中課長補佐 参考資料1の10ページ、吸収、分布、代謝、排泄の部分を整理しております。先程、座長から御説明がありましたように、10ページの上のところにありますけれども、体内への吸収率、フモニシンを経口投与すると体内への吸収率は低い。吸収されたフモニシンは肝臓や腎臓に分布し、比較的早く排泄がされるということ。排泄経路としては糞が多くを占め、尿からの排泄は少ないということが、これまでの実験等でわかっているところではございます。

代謝のメカニズムなどにつきましては、これまでに整理した中では、10ページの下に「②分布及び代謝」という部分はございますけれども、そのメカニズム等については、まだわかっていないのかと。経口と腹腔内でどういう代謝の違いがあるかという先生の御質問に答えられるだけのデータは、まだ明らかになっていない状況なのかと思います。

以上です。

○宮崎座長 恐らく吸収しにくいというところが、経口投与ではこの用いた用量が、いず

れにしてもかなりの高用量を経口投与しているわけですが、実験動物の場合はNTDは見られなかったということだろうと思います。

○堀本専門参考人 そうすると、量的な部分だけの差というのもかなり大きなファクターなのかもしれませんが、*in vitro*試験では多分ダイレクトに添加しているので結構きれいに出るのだと思います。ヒトではほとんど口から入って行って、そのような状況が出ると、ヒトと実験動物の差は代謝とかが大分違うのかどうかということがわからなかったです。

○宮崎座長 そうですね。その辺は非常に興味のあるところですが、これはメカニズムのところでもまた御議論をいただければと思います。葉酸代謝との関連とか、そういうところは当然議論になると思いますが、それはまたメカニズムのところでも御議論をいただけるかと思います。今、堀本先生から御指摘がありましたけれども、代謝の部分についても、もう少し何か情報があるかどうか、事務局でも確認をしていただければと思います。ということでよろしいでしょうか。堀本先生、ありがとうございました。

そのほかに専門委員の先生方から、生殖発生毒性の部分について、いかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 専門の先生に教えていただきたいのですが、フモニシンの場合、先程御指摘がありましたNTDというのが特徴的かと思いますが、水頭症というのは発生毒性においては結構頻繁に見られるものなのでしょうか。

○堀本専門参考人 頻繁にというのは、自然発生的にはなくて、実験的にということですか。

○小西専門委員 毒性の一つとして、ほかの化学物質においても水頭症が見られるということはよくあることなのか、教えていただけたらと思います。

○堀本専門参考人 そんなに一般的に何でもかんでも出るといったら、水頭症はそういうわけではないです。ただ、この場合、いろいろと調べてみたりすると、ヒトの場合だと、NTDを発症するような場合で、神経管の下の方でそういう障害が起こって、二分脊椎のような形で出てきた場合には、水頭症とかを臨床的には合併するという事は、教科書的にはよく言われていることがあるので、今回の場合、関係している可能性は、NTDと関係した所見として考えられるのではないかと考えています。

○小西専門委員 ありがとうございます。

○宮崎座長 ありがとうございました。

そのほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。資料2、それに関連した資料3で生殖発生毒性、ヒトの疫学。ヒトの疫学の部分については食道がんと成長遅延についても説明していただきましたけれども、資料の修正の御指摘を幾つかいただきましたので、これについては事務局で対応していただくということ。

それから、確認させていただきますけれども、メカニズム的なことは次の機会に譲るとして、いずれにしても、この生殖発生毒性が一定程度は認められているわけですが、それが出てくる用量は前回御説明いただいた亜急性毒性に比べると、はるかに高いレベルでな

いと出てこないということだろうと思います。

これについては、後でまた事務局から御説明があると思いますけれども、どのくらいの用量でどういう毒性が出ているかという整理につながってきますが、ここでの確認としては生殖発生毒性試験では一定の影響が見られるけれども、かなり高い用量でないと出てこないということが確認できるということだろうと思います。皆様、特に御指摘がなければ、この部分はこれで終了したいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

新井先生。

○新井専門参考人 特に今日は出てこなかったのですが、先程の御質問で神経管閉鎖はよく見られるのかということに関しましては、葉酸が不足するケースでは、そういうケースがあるということで、フモニシンの毒性の一つとして葉酸吸収阻害ということがありますので、一般的な毒性に比べて、フモニシンの毒性はより神経管閉塞の障害が出やすいということはあるかと思えます。

○宮崎座長 最初に事務局から説明がありましたけれども、資料2については主に腹腔内投与の実験のところ、葉酸との関連を示したところのデータはここには記載しておらずに、次回になるのでしょうか。資料1を見ていただくと、フモニシン評価書の骨子案ということで示していただいていますけれども、今日御議論いただいているのはIV. の2. の「(4) 生殖発生毒性」、この後に「(6) その他 (神経毒性・免疫毒性等)」になりますけれども、その下に「(7) 毒性発現の機序」がございまして、葉酸との関連も含めて、この毒性発現の機序というところで、また御議論をしていただければと思います。

生殖発生毒性の部分については、御指摘いただいた部分を修正していただくということによろしいでしょうか。細かいところの表現も含めて、ただいま御指摘いただいたこと以外にも資料を修正すべき点がありましたら、直接、事務局の方へ後ほど御連絡いただければと思います。

それでは、次に、その他の毒性部分について、事務局から御説明をお願いします。

○田中課長補佐 次に、資料4をご覧ください。その他との毒性試験といたしまして、神経毒性、免疫毒性等ということで試験を整理させていただいております。「等」とございませけれども、①が神経毒性、②が免疫毒性という形で幾つか試験を記載させていただいております。

「①神経毒性」で「a マウス」でございませ。こちらは脳内接種と皮下投与の試験ということになります。マウスに0、10、100 μ g/匹の用量で精製FB1を7日間、側脳室にカニューレで投与または頸部に皮下投与したということございませ。脳内投与群では、Sa濃度が用量依存的に上昇傾向を示し、100 μ g/匹投与群の大脳皮質、小脳等では、Sa濃度が対照群に比べて有意に高い値であった。So濃度は、大脳皮質で有意に高値であったということございませ。

11行目になりますけれども、100 μ g/匹投与群では、大脳皮質の神経に細胞死が認められ、海馬ではアストロサイトの活性化が見られた。炎症性サイトカインであるTNF α 等々の

mRNAの発現は、対照群に比べて100 μ g/匹投与群で有意に増加した。皮下投与群では、100 μ g/匹投与群の大脳皮質にSaの有意な増加が見られた。中脳、小脳、延髄のSa及びSo濃度に変化は見られなかったということでございます。

「b ウサギ」につきましては、精製FB1を0、0.25、0.5、1、1.25及び1.75mg/kg体重/日の用量で、妊娠3～19日に強制経口投与した。妊娠12日目に死亡した1.75mg/kg体重/日群の母体の海馬に中程度の白質脳軟化、多発性局所性血管周囲出血及び浮腫が認められた。16日目に死亡した母体では、海馬の髄質に複数の微小な出血が認められました。

「c ブタ」につきましては、培養物を添加してFB1を5、10、15mg/kgの濃度で含む飼料を6ヵ月給餌した。添加しない対照群の飼料のFB1濃度は0.2mg/kgであった。対照群に比べて5.0 mg/kg飼料以上のFB1投与群で、橋、扁桃核、視床下部及び延髄のアセチルコリンエステラーゼ活性が有意に低下した。ただ、JECFAでは、飼料中FB1濃度がELISAで測定されており、報告されたブタの体重当たりのFB1一日摂取量も一致せず、明確な用量反応関係も見られないため、これらのAChE活性への影響が、FB1の暴露によるものではない可能性があるとしているということです。

「d *in vitro*試験」になります。ヒトの神経膠芽腫由来細胞株（U-118MG細胞株）を用いて、FB1の神経毒性作用が調べられた。U-118MG細胞を10、100 μ mol/LのFB1に48～144時間暴露させると、脂質過酸化物質及び活性酸素種（ROS）の産生の増加が見られた。

6行目、アポトーシスを誘導するカスパーゼ3様プロテアーゼ活性が増加し、DNAの断片化が認められた。著者らは、FB1により誘発される神経毒性には、酸化ストレスとアポトーシスが関与している可能性があると考えた

次に、4つの細胞を用いまして、それらに対して100 μ mol/LのFB1に48～144時間暴露させると、カスパーゼ3様プロテアーゼ活性が増加し、DNA断片化が認められた。一方、p53、アポトーシス誘発または抗アポトーシスBcl-2ファミリータンパク質であるBax、Bcl-2、Bcl-XL及びMcl-1の発現にFB1は影響しなかった。細胞株による感受性は、U-118MG細胞株が最も高く、続いて、GT1-7細胞株、C6細胞株、SH-SY5Y細胞株の順に高かったことから、著者らは、神経細胞よりグリア細胞の感受性が高いと考えた。

次に、マウスのミクログリア由来細胞株及び神経芽細胞腫由来細胞株、BALB/cマウス初代培養のアストロサイト及び脳皮質ニューロンを用いて、50 μ mol/LのFB1に4または8日間暴露させると、全ての種類の細胞で、Saの蓄積とSoの減少が認められた。BV-2細胞株及び初代培養アストロサイトでは、0～50 μ mol/LのFB1暴露により用量依存的に壊死が認められ、TNF α とIL-1 β のmRNAの発現が低下した。これらの結果から、FB1による神経組織への毒性は、アストロサイトやグリア細胞の機能低下の二次的影響である可能性があるかと著者らは考察した。

「②免疫毒性」ということで、まず、マウスの試験になります。雌雄のマウスにFB1を2.25mg/kg体重/日の用量で、5日間皮下注射をして、免疫反応の性差が調べられたということです。

37行目ですけれども、雌マウスでは対照群に比べて、脾臓及び胸腺の相対重量が有意に低下し、フィトヘマグルチニン刺激によるT細胞の細胞増殖及びリポ多糖刺激によるB細胞の細胞増殖も低下した。また、雌マウスでは、脾臓細胞のIL-2mRNA発現が低下したということです。また、雌マウスの脾臓では、T細胞が増加し、胸腺では、未成熟CD4+/CD8+二重陽性T細胞群が有意に減少した。雄には変化は見られなかったということで、著者らは、FB1による免疫抑制作用は雌の感受性が高いと考えたということでございます。

「b ラット」に行きまして、ラットに精製FB1を5、15、25mg/kg体重/日の用量で14日間強制経口投与し、脾臓単核細胞中のヒツジ赤血球に対するIgM抗体プラーク形成細胞（PFC）の割合と脾臓中のPFCの割合を比較した。雄では、両者に用量依存的な減少が見られたが、雌に影響は見られなかった。さらに、雄ラットにFB1を0、1、5、15mg/kg体重/日の用量で14日間強制経口投与し、投与後に*Listeria monocytogenes*、すみません、最後の「is」は余計ですので、削除願います。それに感染させて感染72時間目まで観察した。24時間目の脾臓では、FB1用量依存的に*L.monocytogenes*の菌数が増加したということでございます。

23行目に行きまして、ラットに培養物から抽出したFB1を0、100mg/kg含む飼料を90日間給餌する試験を行いました。それぞれの群のラット脾臓単核細胞を用いたマイトジェン刺激によるリンパ球増殖にFB1投与による変化はなかったということでございます。また、それぞれのラットの脾臓単核細胞を72時間培養して培養液中のサイトカインを測定した結果、対照群に比べてFB1投与群では、IL-4濃度が有意に増加し、IL-10濃度は有意に減少したということでございます。

「c ブタ」にまいりまして、ブタに、精製FB1を0または0.5mg/kg体重/日の用量で7日間強制経口投与し、投与終了後に回腸組織からmRNAを抽出し、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法により炎症性サイトカインの発現を調べました。その結果、FB1投与によって、IL-8のmRNA発現を有意に抑制されたということです。

6行目で、著者らは、FB1がIL-8の発現を減少させることによって腸の免疫反応を変化させる可能性があると考えたということでございます。

次に9行目で、子ブタを用いて、精製FB1を0または1.5mg/kg体重/日の用量で7日間強制経口投与して、血液、脾臓、腸間膜リンパ節組織を採取して、*in vitro*刺激によるサイトカインmRNAの発現を測定したということでございます。FB1投与群では、腸間膜リンパ節及び脾臓のIL-4mRNA発現が低下し、IFN- γ mRNA発現が上昇したということでございます。

次に、1週齢のブタに培養物から得られた粗抽出物を、FB1として0また1mg/kg体重/日の用量で10日間経口投与するとともに、それぞれの群でブタに腸管病原性大腸菌を投与した。臨床症状に異常はなかったものの、FB1投与群では感染後の大腸菌の排出が長く見られ、抗原特異的反応の低下が見られた。FB1投与群では、小腸内IL-12p40mRNAの発現減少、主要組織適合複合体クラスII分子（MHC-II）の発現抑制、T細胞の刺激応答低下が見

られ、著者らは、FB1が抗原提示細胞の成熟過程を阻害していると考えたということです。

次に、子ブタに培養物を、FB1として0.5mg/kg体重/日の用量で7日間強制経口投与しました。また、一部には投与1日後から*Pasteurella multocida*を13日間経気管内投与した結果、すみません、ここは「FB1及び」ではなく、「FB1または」になります。FB1を投与した群と*P.multocida*を投与した群のそれぞれの投与では、臨床症状及び肺に影響はなかったが、FB1及び*P.multocida*投与群では咳が見られ、肺では、亜急性間質性肺炎の像を呈したということです。

次に、豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス (PRRSV) とFB1の汚染の関連を調べる目的で、ブタに10mg/kg飼料濃度のFB1を強制経口投与またはPRRSVを感染させると、共投与により、重篤な肺の組織学的変化が見られたということです。

次に、子ブタに、FB1を8mg/kg含有の培養物を添加した飼料を28日間給与したということで、7日目と21日目に、*Mycoplasma agalactiae*のワクチンを皮下注射したところ、FB1投与群の雄の体重増加量が有意に減少した。雌には変化はなかったということです。雌雄のFB1投与群に統計学的に有意なクレアチニンレベルの上昇が見られたということです。

15行目になりますけれども、著者らは、FB1がブタに免疫抑制作用を示し、雄が雌より感受性が高いと考えたということです。

次に、子ブタに培養物を用いて、を0、1、5、10mg/kgの濃度で含む飼料または0、100mg/匹を8日間混餌投与したということです。不活化ワクチンを接種して、いろいろ刺激を行いましたが、各群の間に違いは認められなかったということです。

今度は、ブタに自然汚染されたトウモロコシを0、11.8mg/kgのフモニシンを含む飼料を63日間給餌し、それぞれの群12頭ずつにサルモネラを経口投与して免疫への影響が調べられた。フモニシン投与群の血清、肝臓及び腎臓中のSa/So比は対照群に比べて有意に増加したということです。また、フモニシン投与群では、サルモネラ抗原刺激による特異的な白血球増殖というものが認められなかったということです。

最後、次のページにまいりまして、「d ウズラ」のものになります。ウズラに*F.verticillioides*培養物を添加して、200mg/kg飼料のFB1を含む飼料を35日間給餌したということです。投与群では、羽毛の乱れと成長不良が見られ、12.38%が死亡したということです。

説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から資料4に基づいて説明をしていただきましたけれども、神経毒性についてはウマの白質脳軟化という、ウマでそういう毒性が出るということも関連して、神経毒性は調べられていると思いますけれども、それについての御説明がありました。動物に投与したものと*in vitro*の実験があって、*in vitro*試験の結果からは神経細胞への影響はアストロサイトやグリア細胞の機能低下というものの二次的な影響であろうというような

考察があるということでございます。

免疫毒性については、マウス、ラット、ブタ、ウズラを用いた実験が行われています。マウス、ラットではサイトカインの遺伝子発現とか、あとはT細胞のことなども調べられていると思いますけれども、ブタでは実際に細菌とPRRSウイルスを接種して、その病原体の感染について、フモニシンがどういう影響を及ぼすかというようなことが調べられているという御説明だったと思います。

ただいまの事務局からの説明について、御質問、御意見等がありましたら、お願いします。いかがでしょうか。

○吉田委員 先程、渋谷先生から、生殖発生は強制経口以外はどのようなのでしょうかという御意見があったと思うのですが、神経毒性もどういう取り扱いにされるのか。

○宮崎座長 そうですね。この場合も例えば、資料の最初のマウスも側脳室に直接注入したとかいうようなところもございますし、基本は精製フモニシンを経口投与というのが基本だと思いますけれども、この場合は報告の数も少ないということで、このように併記という形になっているのだらうと思いますが、もし皆様の御指摘で、基本は精製フモニシンを経口投与ということであるということであれば、その投与方法により、何を投与したか、精製なのか培養物なのかということと、その投与経路ということで、また整理をし直すということもあろうかと思えます。今、吉田委員から御指摘がありましたけれども、いかがでしょうか。

渋谷先生、さっきのところも含めて、そういう整理にした方がよろしいですか。

○渋谷専門委員 ちゃんとそういう整理がしてあれば、こういう記載でも構わないかなと思います。

○宮崎座長 基本がはっきりしていれば、ということですね。精製フモニシンを経口投与したものを基本として見ていって、そのほかの情報については参考として議論するという考え方がはっきりしていれば、この整理の仕方でもよろしいということですか。

○渋谷専門委員 はい。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。

渋谷先生。

○渋谷専門委員 細かいのですが、資料4の2ページの27行目に「アストロサイトやグリア細胞の機能低下の」と書いてあるのですが、これは「アストロサイト等の機能低下の」と書いたほうがいいかと思えます。

○宮崎座長 そうですね。ありがとうございました。

そのほかにお気づきの点がありましたら、いかがでしょうか。

熊谷先生。

○熊谷委員 先程の資料3の方に戻ってもいいですか。2ページの南テキサスとメキシコの国境地域の疫学調査の論文ですけれども、これは8行目とか9行目に血中葉酸濃度とか、血中何々比というのが出てくるのですが、これの時期も論文から読み取れる限りにおいて記

載した方がいいのではないかと思います。

今、論文に急いで目を通したのですけれども、これはたしかアメリカでは、サプリメントの摂取がいつごろ始まったかは知りませんが、少なくともこれはサプリメントを摂取していないというようなことが書いてありますので、そういうこともぜひ記載していただければと思います。

この論文は重要なポジションにあると思いますので、ほかにもそういう論文はあるかもしれませんけれども、詳しく書いていただけますとありがたいと思います。最終的に判断するときに役に立つだろうと思いますので、もしできれば、そうしていただければと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。熊谷先生がおっしゃった葉酸濃度のところとか8行目、9行目あたりの時期というのは、妊娠期間中のどの時点で見たかということですね。

○熊谷委員 あるいは分娩後。

○宮崎座長 今、アメリカも麦に葉酸を添加しているのですか。

○熊谷委員 そうだと思います。

○宮崎座長 その時期との関連ですね。

○熊谷委員 できれば、ここの人々の葉酸摂取量はこの論文に書いていないけれども、わかればいいのではないかと思います。

○宮崎座長 わかりました。メカニズムのところにも関連していきますけれども、葉酸摂取量も熊谷先生が御指摘のように大事な情報だと思いますので、その辺も含めて、可能な限り、ここに追記をしていただくということをお願いいたします。

ありがとうございます。疫学のところに一回戻らせていただきましたけれども、資料4の神経毒性、免疫毒性に戻りまして、事務局の説明について、御質問、御意見がありましたら、お願いします。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 今、読んでいただいているのを聞いて、ちょっとわからなかったところがありました。2ページの「②免疫毒性」の「a マウス」で、これでは脾臓と胸腺の総対重量が有意に低下したり、T細胞の細胞増殖の活性とか、増殖刺激が低下しているのですけれども、3行目になると、FB1投与群の雌マウスの脾臓ではT細胞が増加し、胸腺では、ダブルポジティブのT細胞群が有意に減少した。この全体を読んでいると、雌マウスの脾臓ではT細胞が増加だけが逆方向を行っていて、どういう意味合いなのだろうかと考えまして、恐らく想像するに、その比率というか、サブセットの分類でT細胞、Bに比べてTがふえたという意味合いでよろしいのでしょうか。

○田中課長補佐 確認させていただいて、正確な表現に修正させていただければと思います。

○宮崎座長 免疫毒性のところは多分悩ましいところだと思います。表現については事務局で元論文を精査していただければと思いますけれども、先生方にも、お気づきの点は元

論文を精査していただいて、御助言をいただければと思いますし、もちろん用量との関係もあるのですけれども、免疫学上のパラメータはいろいろなものが調べられているのですが、これがどういう意味があるのかというところも関わってくると思いますので、御助言をいただければと思います。

そのほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

川原先生。

○川原専門委員 細かいところで恐縮です。資料の5ページの29行目のサルモネラの学名ですけれども、これは種名の頭は小文字、「Typhimurium」は小文字になってイタリックになるかと思しますので、修正をお願いいたします。

○宮崎座長 川原先生、これは種名ではなくて血清型ですので、正確には *Salmonella enterica* ですね。この論文は2013年の論文です。 *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium が正しくて、その間は長ったらしいので、略して *Salmonella* がイタリックで、血清型のところだけは大文字の立体で書くというのが今の一般的な書き方だと思います。

○川原専門委員 では、こちらの論文の方がまだ直っていなかったということですか。

○宮崎座長 そうだと思いますので、この評価書の中でそういう統一ということによろしいかと思えますけれども、豊福先生、そういうことによろしいですよ。

○豊福専門委員 そのとおりだと思います。

○川原専門委員 失礼いたしました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、資料4と一部、資料3についても追加の御指摘がありましたけれども、御指摘があったところについて、事務局の方で修正をお願いいたします。

それでは、次に移らせていただきますけれども、前回の専門調査会において御審議いただきました亜急性毒性については、いろいろと皆様から修正意見をいただいたところです。さらにJECFAが2001年と2011年に行ったTDIの設定及びベンチマークドーズ法を適用した詳細について整理すること。2011年以降に出された新たな知見について、その取り扱いを検討することという御意見をいただいております。

それでは、事務局から前回の調査会の御意見を踏まえて、関係資料の説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明をさせていただきます。資料5-1～5-3と、あと少し飛びまして、参考資料3-1と3-2について御説明をさせていただきます。

前回説明いたしました亜急性毒性の試験につきましては、参考資料3-1が文章になっております。こちらは前回、記載ぶりなどについて御指摘をいただきましたので、御意見を踏まえまして、修正しております。修正部分は下線を引いているところがございます。3-2の方も少し組みかえておりますので、後ほど説明をさせていただきます。前回の専門調査

会におきまして、JECFAにおけるフモニシンの2001年と2011年の評価についての確認が必要という御指摘もございましたので、そちらの関係の資料を準備しております。資料5-2をご覧くださいければと思います。

「JECFAにおけるフモニシン毒性評価でのBMD法適用」という資料がございます。3行目になりますけれども、JECFAは2001年にフモニシンの評価を行い、ラットにおける90日間の亜急性毒性試験、これは文献番号ですと162番の論文になります。また、慢性毒性試験の結果から、雄ラットにおける腎毒性についてのNOEL 0.2mg/kg体重/日から、不確実係数100を適用し、PMTDIを2µg/kg体重/日と設定したということがございます。

2011年にJECFAにおいて、フモニシンの再評価が実施されまして、その際にBMD法が用いられております。

ここで簡単にはなりますけれども、ベンチマークドーズ法について概要を資料5-1の横紙に整理をしておりますので、簡単に説明をさせていただきます。ベンチマークドーズ法とは、**Benchmark Dose Lower Confidence Limit**を算出する方法ということがございます。左下にグラフがございます。動物実験から得られた、ある毒性影響についての用量反応レベル、これが真ん中の線ということになります。この曲線はあくまでも試験結果から推定されたものということで不確実性を含んでおりますので、統計学的に確かさが保証される上限と下限が上と下に、色つきだと赤と青なのですけれども、曲線が示されているということです。

ベンチマークドーズとは、毒性影響を決まった割合で有意に増加させるときの用量のことを示しまして、真ん中の黒い曲線を用量-反応レベルから求めるということです。決まった割合というのは、例えば、発生毒性では5%であったり、一般毒性、発がん性では10%とされることがあり、その割合を10%としたときはBMDL₁₀ということであらわしております。BMDL₁₀の安全側である95パーセント信頼下限値をBMDL₁₀として、NOAELと同様に扱うということがございます。

ベンチマークドーズ法を適用するときはどういうときかというのが、今度は右側に行きまして、「○適用 (EFSAガイダンス (2009) より)」というのがございます。例えば、NOAELを同定することが難しいとき。遺伝毒性や発がん性を有する物質などで暴露マージンのための基準値を提供したいとき。疫学データを用いて用量-反応を行いたいとき。EFSAのガイダンスでは、そのように示されているということがございます。

海外の状況ではございますけれども、アメリカではEPAがテクニカルガイダンスというものを2012年に策定しております。欧州の方でも2009年に「科学的意見書 リスク評価におけるベンチマークドーズ法の利用」というものが定められております。こちらは改定予定ということで改定案が示されていますけれども、この冬に実際に改定がされる予定ということがございます。JECFAでもアクリルアミドなど、複数の剤について本法を適用しているということがございます。

食品安全委員会におきましても、アクリルアミドの評価などにおいて、このBMD法を適

用しているということでございます。

こちらに記載してはございませんけれども、かび毒、オクラトキシンの評価の際にも発がん影響について、BMD法を用いてBMDL₁₀の算出を行っております。最終的にはオクラトキシンのNOAELをもとにTDIを設定したという経緯がございます。

以上が、非常に簡単ですが、ベンチマークドーズ法というものになります。

資料5-2に戻っていただきまして、「1 概要」になります。2011年のJECFA会合でフモニシンの再評価が実施されたときに、このベンチマークドーズ法を用いて再評価を行ったという経緯でございます。JECFAにおきましては、用量-反応相関が示されている精製FB1またはFB1を含む培養物を混餌投与したマウスまたはラットの6試験のデータにBMD法を適用して解析が行われたということでございます。なぜJECFAでフモニシンの再評価でBMD法を用いたかということについては、その理由というのはJECFAの公表資料などからは確認ができませんでして、当時この会合に出席した先生にも確認したのですけれども、なぜ使ったかということについては御審議や説明はなかったということでございます。

いずれにしても、6試験のデータが解析が行われたということで、そちらの試験が1ページめくっていただきまして、表1にございます。一番右側に参照文献がございまして、これが食安委でも使っている参照文献番号になります。精製フモニシン2試験と培養物2試験、⑤、⑥はNTP試験、こちらでBMD法を適用したということでございます。

結果といたしましては、3ページ目にまいりまして、「3 結果」ということで、精製フモニシンを用いた試験①、②、⑤、⑥ということで、#77と#144になります。あとはNTP試験、こちらについて解析を行った結果、最小のBMDL₁₀は②の上ですね。マウスの肝細胞の巨細胞化をエンドポイントとした165µg/kg体重/日であったと。この値に不確実係数100を適用し、グループPMTDIは2µg/kg体重/日とされたということでございます。このPMTDIの値が2001年の評価で設定した値と同じということで、このフモニシンのPMTDIは引き続き2µg/kg体重/日で、再評価の後も引き続きこのTDIになったということでございます。

培養物についても試験を適用しておりまして、4ページ目にその結果がございまして。培養物を用いた試験につきましては、最小のBMDL₁₀が17µg/kg体重/日ということございました。④の試験がその値で出ておりますけれども、JECFAとしては、この試験を採用しておりません。その理由といたしましては、培養物の成分の詳細が不明であることと、培養物が自然汚染状況を反映していない可能性もあることが挙げられているということでございます。

ここまでのJECFAの試験の説明になりますけれども、さらに亜急性毒性試験の整理ということで、資料5-3で一部にはなってしまうのですが、「FB1の主な毒性試験における最小毒性量等の比較」ということで、幾つか試験のNOAEL、LOAELを示させていただいております。使った試験については参考資料3-2①と②に、これは亜急性と一部、慢性毒性も含まれておりますけれども、こちらに試験の一覧がございまして。

資料5-3の1番になりますけれども、こちらがJECFAでTDIの設定根拠となった最小毒性量ということで、NOAELが0.2mg/kg体重/日ということで、TDIの根拠として腎毒性をとって、JECFAが設定したということでございます。

2、3、4につきましては、これはBMDを適用した試験ということで、2と3は精製FB1、4につきましては培養物の試験ということで、それぞれNOAEL、LOAELを記載させていただいております。

慢性毒性/発がん性につきましても、いずれもNTPになりますが、5番目がマウスの慢性毒性/発がん性で肝腫瘍のNOAELが2.1mg/kg、LOAELはもう少し高い値ということでございます。

6番がラットの慢性毒性/発がん性ということで、腎腫瘍のNOAELが0.76mg/kg体重/日。同じくラットの2年間慢性毒性試験では、腎毒性を見た場合は0.25mg/kg体重/日ということでございます。

参考といたしまして、先程の生殖発生毒性のマウスに経口投与した際の胎児での水頭症の発症が出なかった投与量が12.5mg/kg体重/日ということで、参考として、この数値を入れさせていただいております。

参考資料3-1、3-2が前回も出しました亜急性毒性試験となっております、3-2がその一覧となっております。前回この一覧を出したときは参考資料3-1の順番でと並べていたのですけれども、どの試験がJECFAで使われたのかとか、JECFA以降の試験がどれかというのがわかるようにした方がいいという御指摘がございました。横紙になりますが、3-2①が「1 JECFAにおいてTDI算出に用いた試験」ということで、162が亜急性毒性で、103が慢性毒性試験、この2つをもってTDIを設定したということで、この2つを載せております。あとは二重線から下がBMDL₁₀を適用した試験6個を記載させていただいております。

参考資料3-2②の2の方が試験が3つございまして、JECFAの評価以降なのかなということで、2011年以降に発表された試験ということで、事務局が確認をした中では3つあったので、そちらを入れさせていただいております。

3といたしまして、JECFAがフモニシン、過去の評価のときに、それぞれの試験のNOAELやLOAELをとって検討しているというものがございましたので、そちらはJECFAで検討されたNOAELやLOAELについて、まだ十分ではないのですけれども、可能な範囲で値などを入れております。精製フモニシンと培養物の両方の試験について検討がされておりますので、それぞれそういった試験であるということで整理をしております。

JECFAの評価の中では特に記載が見つからなかった試験を「4 その他の試験」ということで整理させていただいております。

さらに、ウマやブタについては本体の試験の方でも、後ろのその他の知見ということで整理させていただいておりますので、そちらは「5 その他の知見（ウマ、ブタ）」ということで、そのまま記載をしているところでございます。

説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま事務局から説明がありましたベンチマークドーズ法の概要の説明、JECFAで2011年にこれを使って評価した概要、参考資料3-1の亜急性毒性の部分について再整理した表、参考資料3-2①と②ということについて御説明いただきました。ただいまの事務局からの説明に対して、御質問や御意見がありましたら、お願いします。いかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 御説明をどうもありがとうございました。確認で教えていただきたいのですが、資料5-2の3ページ目には、グループPMTDI、2 μ g/kg体重/日を決めた根拠として、最小のBMDL₁₀が165 μ g/kg体重/日、#144の参照文献と書いてございますけれども、このときの不確実係数は100をかけているということですよ。そうすると一般には、これはNOAELと認識していると考えていいのでしょうか。もしLOAELを使う場合だったら、ニバレノールのときのように1,000倍とか500倍とかをかけないといけないですよ。100倍をかけているということはNOAELという考え方で正しいのかどうかということをお教えいただきたいかったです。

○吉田委員 これはNOAEL、毒性のいわゆるポイント・オブ・ディパーチャーです。

○小西専門委員 ここにはBMDL₁₀ということだから、何かしらの影響があるということですよ。ゼロではないのだけれども、そこをゼロとみなしているというのが、このベンチマークドーズの考え方なわけでしょうか。

○宮崎座長 今、小西先生からの御質問はそういうことでいいですよ。

○田中課長補佐 そうです。BMDL₁₀をNOAELとして考えていると聞いております。

○佐藤委員長 BMDL₁₀というのは生物学的な反応、つまりBMRが10%ふえているところで、その統計学的信頼範囲の下限をBMDLにする、統計学的な揺らぎの中で一番下にするのですが、経験的にNOAEL相当だろうと考えていいだろうということに今はなっているみたいです。

○小西専門委員 では、LになるからNOAELになるのですね。

○佐藤委員長 そうです。

○小西専門委員 NOAELとかポイント・オブ・ディパーチャー。

○佐藤委員長 NOAELとは違う、相当だろうと。リスク評価をする際の先程吉田委員から出たポイント・オブ・ディパーチャーにしていいだろうということで、恐らく米国のナショナルアカデミー・オブ・サイエンスでメチル水銀の評価をしたときに最初に使われたのだろうと認識しています。

○宮崎座長 どうぞ。

○吉田委員 事務局が用意いたしました資料5-3を見ると、今回の毒性のプロファイルが幾つかわかってきて、1つはおもしろいと思いますのが、投与期間を長くしても毒性の量が下がらないものであるということです。げっ歯類においては、腎毒性と肝毒性が感受性が

一番高いということですが、13週で既にNOAEL0.2、LOAEL0.6、この間は公比が3ですので、一般的な毒性試験の公比で、非常に毒性はきちんと出ているということです。これが公比が10とか20となった場合には、正しいNOAELがどうか、LOAELがどうかというのはわかりませんが、ここは比較的クリアに出ている。

ずっと見ますと、結構きれいに出ておまして、間が一番空いているのがラットの10日、これが10ですね。次にセンシティブなエンドポイントといたしましては、7番のラットの2年です。これも腎毒性で13週と同じエンドポイントでNOAEL0.25、LOAEL0.76。そうなりますと、真の毒性量は恐らくこの間に、無毒性量というのはこの間にあるのだろうなど、毒性が見られない量はあるのだろうなどということは、少なくともこの表からは非常にクリアに見える剤であろうと。少なくとも発がんはの上にあって、今回、遺伝毒性のメカニズムはないというように考えられている。生殖発生の水頭症についても10倍近く高い用量にある。これについても毒性のない量は確認されているといった状況ということが一つあります。そういう状況において、このベンチマークドーズを使う必要があるかどうか。

もう一つは、私は毒性病理の出身なのですが、形態学的なものについて、ベンチマークドーズ法をかけていいかどうか。形態学的というのはパソロジストが顕微鏡で見て、例えば、1、0の世界です。あり、なしの世界である意味では判断するもの。あとは程度というものが、病理の先生がこちらには専門委員でお二人いらっしゃるのですが、おわかりかと思うのですが、周囲と境界の差があることについて判断をするような性格の毒性の手法であるということの一つあるということが、先生方に考えていただきたい点としてございます。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、吉田先生から非常にきれいに整理していただきましたけれども、基本的に資料5-3で整理されている毒性試験の情報はきれいなデータが出ているということで、NOAEL、LOAELは明確に出ているのではないかと。こういう状況でBMD法を使うかどうかということと、そもそもエンドポイントの性質がベンチマークドーズ法を使うのにふさわしいかどうかというような議論の御提示もありました。

そういうことも踏まえて、いずれにしてもこういうもの、今日御議論いただいた免疫毒性等は、資料5-3には用量との関連でまだ整理されていませんけれども、どのエンドポイントを使うのかということも議論をする必要があると思います。専門委員の先生方、いかがでしょうか。

豊福先生。

○豊福専門委員 私も不勉強で教えてほしいのですが、恐らくCCCFは、なぜJECFAの2011年に対して、もう一度、フモニシンのリスク評価をするように依頼して、先程の御説明では、なぜこのベンチマークドーズを使ったかという詳細な記述はないのですけれども、そんなことはあり得るのかなど。一般論から言えば、どういうアプロー

チをとるかというのは最初に議論して、そこに対しては何らかの報告を書くと思うのですが、その2点を教えていただけませんか。

○宮崎座長 先程の事務局の御説明では、2011年の評価書にも、なぜここでベンチマークドーズ法を使ったという記載はないし、そこに御出席された先生の御記憶でも、なぜここでというところはなかったという御説明だったと思いますけれども、何かこの辺について情報をお持ちの方がいらっしゃいましたら。

小西先生。

○小西専門委員 よくJECFAでプライオリティーが、次に何をやるかという優先順位をつけますよね。

○豊福専門委員 JECFAではなくて、コーデックスが決めます。コーデックスがプライオリティーリストをつくって、それをJECFAに投げます。

○小西専門委員 そのときにフモニシンのインテークというのが全然、2001年のときには明らかでなかったので、インテークを調べるべきだということのプライオリティーが高くなって、それでフモニシンが挙がってきたのではないかという記憶があるのですけれども、コーデックスに出たときに、そのインテークをやるときには一応ざっと毒性も見直すというようなプロセスがあって、ちょうどはやりだったベンチマークドーズでやってみたという、そういう考え方もあるのではないですか。

○豊福専門委員 通常、一般論で言うと、Codex汚染物質部会がプライオリティーリストをJECFAに提供して、そのときには通常だったら一般論で言うと、Specificな、こういうTerms of Referencesで新たなスタディをしてほしいというようなことは言った上でプライオリティーリストに載せるのではないかと思うのですが、私は汚染物質部会はフォローしていないので一般論でしか言えないのですけれども。

○宮崎座長 豊福先生、その辺の資料は公開されているものなのでしょうか。

○豊福専門委員 公開されているはずですが。汚染物質部会の議事録を見れば、載っているはずですし、当然それに対して、質問をした方に対してJECFAからは回答していますから、それもコーデックスのドキュメントとしてあるはずですが。

○宮崎座長 ありがとうございます。

JECFAがなぜ2011年にベンチマークドーズ法を使ったかという経緯の確認は、今、豊福先生からも御助言がありましたので、事務局で精査していただくということもありますけれども、それも踏まえて、我々の今回の評価でベンチマークドーズ法を使うのかどうかということも御議論をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

いずれにしても、エンドポイントをどうするか、どのデータを使うかということもあると思いますので、この辺についてはこの場でというのはなかなか難しいかと思いますので、事務局からそれぞれ御専門の先生に御相談を差し上げて、ふさわしいエンドポイントを選んでいくという作業をしていただくのがいいかなと思います。ベンチマークドーズ法を採用するか、それともNOAELでいくのかということについても、もちろん根本的な議論も、

先程言いました、JECFAでなぜ2011年にベンチマークドーズ法を使ったのかをもう少し精査していただくことも踏まえて、今回の我々の評価でどちらを採用するかというのをまた御議論いただければと思います。

専門委員の先生方にエンドポイントを御指摘いただいて、どのデータを使うかというところを大まかに決めて、ベンチマークドーズ法でも計算をしてみるということは事務局で可能かと思えますけれども、事務局で計算していただくということは可能ですね。

○田中課長補佐 そちらの方は、対応は可能です。

○宮崎座長 ということで、この議論を深めるために、まず御専門の先生方にどのデータを使うべきか。今日も参考資料3-2②で一番上に2011年以降に発表された試験が3つあるようですけれども、このデータも含めて、どの試験のどのエンドポイントを用いるかというようなことについて、御専門の先生方に御助言をいただいて、これを踏まえて事務局にはベンチマークドーズ法による試算をしていただくということと、一方で、JECFAが2011年になぜベンチマークドーズ法を採用したのか。その辺の経緯について、もう少し情報を調べていただくということの結果を踏まえて、また次回以降、この点について議論をしていければと思いますけれども、そういう方向でよろしいでしょうか。

熊谷先生。

○熊谷委員 話がずれてしまうかもしれないのですが、精製したフモニシンで決めようと。それはいいと思うのですが、培養物を使わない理由をJECFAのように述べてほしい気がします。資料5-2の4ページを見ますと、培養物の成分の詳細が不明というのが1点で、もう一つは培養物が自然汚染状況を反映していない可能性とあります。これが論文か、あるいは何かに戻って確認できると、これをそのまま流用できると思います。もちろん、そのほかにも理由があってもいい気がするのですが、いずれにしても最終的に培養物によらない理由は述べていただいた方が、そこを何も述べないで、精製の方がいいのだと、そういうふうに考えたからそうなのだということのも一つなのだと思うのですが。

○宮崎座長 ありがとうございます。

済みません、私は言及するのを忘れてしまったのですが、事務局から配付していただいた資料ですと、参考資料3-2①の「1 JECFAにおいてTDI算出に用いた試験」の二重線から下の2011年のBMDL₁₀の85番ですね。58と85と培養物があるのですが、この85でかなり低いドーズで影響が出ているというようなことがあるわけですが、これは用いなかったということですよ。

ですので、85番の論文を中心にもう少し読み込んで、その辺がどういうことなのかというところを確認して、今、熊谷委員から御指摘があったように、今回、我々の評価では、精製フモニシンを経口投与したものの情報を基本にして評価していくということについての背景をきちんと書き込んでいくということにしていけたらと思います。

そのほかにかがでしょうか。よろしいでしょうか。

渡辺先生。

○渡辺専門委員 今までの話とまた違ってしまって、参考資料3-1と3-2②の整理の仕方についてです。3-2②の「5 そのほかの知見（ウマ、ブタ）」が、こういうふうに分ける意味が余りないような気がしまして、例えば、培養物を用いた試験へ移したりとか、静脈内投与は外してもいいのかもしれませんが、「4 その他の試験」のところに適宜入れてもいいのではないかと気がします。

5として分けられた理由としては、参考資料3-1のブタのPPEとウマのELEMで、3-1で分けられているので、3-2②でもこういうふうに分けたのだと思うのですが、つまり、そもそも参考資料3-1の中でも、そのほかの知見の記述の中の実験的投与の部分は、全てその前の培養物等の投与による結果のほうに含めてしまってもよろしいのではないのでしょうか。

もう一つ、それに伴って、ブタのPPEのところでは、ブタの間でそもそもこれが知られるところとなったブタでのアウトブレイクの記述が、ウマではいっぱい書かれているのに対して、ブタでは書かれていないので、そのほかの知見として独立させるならば、そのブタのアウトブレイクのことをここで書いて、実験的な投与の例は前に移した方がいいのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

このウマ、ブタについて、実験的な投与ということですから、3のところではなくて、5のところウマとブタだけ整理したという経緯については、事務局の方から、もう一度お願いします。

○田中課長補佐 こちらのウマとブタについての試験ですけれども、ほかの通常の経口投与試験とか、試験の性質といいますか、亜急性を見ているものとは少し違うのかなということがあったということと、ここは事務局でもどういう整理にすればよいのか実際に迷っているところですので、ウマの白質脳軟化であるとか、ブタの肺水腫が家畜で見られるということに関連して、家畜に投与している試験が、ほかの免疫毒性などでもありました。

そういった試験がこのフモニシンでは数多く見られていて、そういったものとマウスやラットに投与するような試験を一緒に書いてしまっているのか、それとも独立させた方がわかりやすいのかということで、亜急性毒性試験の項目は中途半端に独立させて書いてしまっているという経緯です。もしそのあたりの整理も御助言いただければと思います。ブタの肺水腫は、ウマほどに疫学的なデータがなかったということです。

○宮崎座長 肺水腫の方は、それほど疫学的な報告はなかったのですか。

○田中課長補佐 まだ十分に集められていないということで、もう少し確認させてください。

○宮崎座長 どうぞ。

○渡辺専門委員 文献をまだ読み切れていないのですけれども、確かにPPEの方はウマと比べると論文は余りなくて、ただ、文献269とか170のレファレンスの中にひょっとしたらありそうな雰囲気があったので、そのあたりを探していただけるとあるのではないでしょ

うか。

○宮崎座長 渡辺先生、御助言をありがとうございました。

今の御指摘も踏まえて、もう少し情報を調べていただくということになるのかな。ほかのラット、マウスの試験とウマとブタの試験を区別する必要があるのかどうかという御指摘でしたけれども、この辺についても、いわゆる亜急性毒性試験というものと必ずしもウマ、ブタを用いた試験、その実験方法とか、そこに配置するのが適切なのかどうかというところが事務局からもありましたが、ほかの先生方、御意見はいかがでしょうか。

佐藤先生。

○佐藤専門委員 私個人としては、ラット、マウスとブタ、ウマは分けた方が見やすいかなと思っています。ラット、マウスの28日間とブタ、ウマの28日間では意味合いが全然変わってきますし、出ている変化も大分違うようですので、順番は5番にするか、4番にするかはさておき、区別してまとめていただいた方が、見たときにわかりやすいなどは思って見ていました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

豊福先生。

○豊福専門委員 これは今の評価書の骨子案を見ていると、実験動物のことはIV. の1. と2. で書いて、ヒトの疫学は3. の(2)で書いて、動物とかブタの実際の疫学データがどれくらいあるかはわかりませんが、それはどこに書くことになりますか。

○田中課長補佐 今の項目だと、読める場所がないと思います。

○豊福専門委員 だとすると、もしデータがあって、そこそこ書けるのだったら、ワンセクションをまた起こすのかなとは思いますが。いわゆる産業動物における疫学情報。

○宮崎座長 今、豊福先生から御指摘をいただきましたけれども、ヒトの疫学研究については3. の(2)で書くということに整理されていますが、少なくとも、そもそもこのフモニシンが見つかった経緯はブタの肺水腫とかウマの白質脳軟化などの原因物質として見つかってきたということもありますので、その辺の野外での発生調査とか、そういう部分をどこかにまとめて整理した方がいいだろうという御意見ですね。

今、豊福先生からこのような御指摘をいただきましたが、骨子案の資料1にはその項目がなくて、現状の事務局案では亜急性毒性のその他のところで、その部分についても触れられているということだろうと思います。これを別に項目立てした方がいいのかどうか。確かにその方が非常にはっきりして全体が理解しやすいかもしれないです。この点についてはいかがでしょうか。その場合はどこに配置するかということもありますけれども、いかがでしょうか。

○豊福専門委員 もし起こすとすれば、新しく3と4の間に産業動物における知見というか、いわゆるウマとかブタを実験動物として使ったのではなくて、野外で実際に暴露されて健康被害が生じたときの知見ということになるのかなと思います。

○宮崎座長 事務局。

○田中課長補佐 事務局でもいろいろ考えていて、ヒトへの健康影響評価ということなので、ウマとかブタへの毒性がどれくらいヒトへの健康影響に関連してくるという見方をするのかという悩ましいところがあると思ひまして、項目は御議論いただければと思うのですけれども、内容を見てからなのかもしれないですが、参考資料というような取り扱いとかもあるのかなというのは考えたところではございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

いずれにしても、ウマの白質脳軟化とか、ブタの肺水腫の原因であるということで見つかったということは、そもそもの「I. 背景」の「1. 経緯」でも記載されていることですけれども、それを別途、項を改めて書くかどうかということも含めて、事務局に案をつくっていただいて、次回または次々回あたりに御議論をいただく。いずれにしても、発見の経緯、きちんとした実験動物での情報ではないですけれども、あるいはブタに実際の実汚染したもののそういう影響が見られるという情報ですので、どこかできちんと整理をした方がいいという考え方もあると思ひますので、事務局に取りまとめの仕方、今は亜急性毒性に書かれているようなところをウマとブタについてまとめて、どこかに記載していただくという案を事務局の方で考えていただいて、御提示いただくということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○杉山専門委員 1点、これはコメントです。資料3のヒトの疫学のところですが、最初の1点目は瑣末な点で、1ページの3行目「食道がん、出生児の神経管閉鎖不全、子供の成長遅延」という順番で書かれています、ボディーの方は順番が違うかと思ひますので、それに合わせられた方が読みいいかなと思ひます。

2点目のコメントです。4ページの南アフリカのことについてお書きいただいていると思ひますけれども、ここではかの論文からは数値といいますが、サイエンティフィックなエビデンスをもとに書かれているような文章が多いかと思ひますが、この文章に限っていいと、8行目の「南アフリカのビザナ地域では食道がんの発生率が比較的low」とか、もしくは9行目の「比較的high」、この比較的というのは余りほかのところではお使いにならないような文言に思ひます。私もまだ読み切れていませんけれども、もう少し科学的な書きぶりができるのであれば、これももしかしたら今後、疫学のことですので重要な点になる可能性もゼロではないですので、見直していただければと思ひます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、杉山先生の御指摘は資料3の冒頭のところです。その後のところは「①神経管閉鎖不全 (NTD)」、「②食道がん等」、「③成長遅延」となっているので、この順番に合わせて3～4行目の各順番をそろえるということではございますね。

2番目の御指摘は、4ページの8行目からの論文の御紹介のところで、もう少しその発生率等、具体的な数字を書き込めるものであれば、書き込んで具体性を持たしていただくという御指摘でした。前の方の順番を変えるという単純な作業ですので、よろしくお願ひし

ます。こちらについては、もう少し論文を精査していただいて、具体的な表現に変えていただくということで、事務局、よろしくをお願いします。

そのほかにいかがでしょうか。

吉田先生。

○吉田委員 先程のベンチマークドーズのこともよろしいですか。この恐らく基本となったのが、26週間のノックアウトマウスのヘテロを使ったものとワイルドを使った試料になるとと思いますが、私は今もう一回見直しましたら、肝臓の変化でNOAELがとれていないというのがありますので、お手数ですが、毒性関係の先生はこちらを幾つか、そういったエンドポイントがTable 3に所見表とかが出ていますので、JECFAは肝細胞の巨細胞化を使ったようですけれども、幾つかエンドポイントがありそうなので、もしこれをLOAELとしてとるならば、どういったものが適切かというようなことを、この表を御一読していただくとありがたいかなというように思います。

以上です。

○宮崎座長 御指摘をありがとうございました。先程私からも申しましたけれども、どの試験を使って採用して、何をエンドポイントとするかということについては、毒性の専門の先生方を中心に事務局から御意見を伺うということになるかと思っておりますので、この辺については御助言をいただければと思います。

そのほかにいかがでしょうか。

渡辺先生。

○渡辺専門委員 資料3ですけれども、3ページの食道がん等に関する疫学調査の結果がいろいろと書いてあって、食道がんに対する確からしい調査結果が余りなくて、ちょっと苦しいのかもしれませんが、3ページの22行目の中国の調査結果を見ますと、例えば、26～29行目までの文章がわかりづらくて、文献の方を見てみますと、フモニシン以外もトリコテセンタイプBの濃度とかも調べていて、トリコテセンタイプBもフモニシンもそんなに検出濃度が高なくて、いずれのフモニシンもその濃度は10 μ g/gを下回っておりというのがフモニシンではなくて、いずれのフザリウムトキシシンもではないかと思えます。つまり、どのトキシシンの影響も胃がん等の関連性はなさそうというような、何かフモニシンのところでわざわざ触れる必要があるのかなというような文献に見えるので、これはむしろ全部書かなくても、重要性が低いのではないかと思います。

その次の3ページの31行目からの南アフリカの文献ですけれども、これはフモニシンの汚染濃度は結構濃いので、関連性があるというのはおかしくはないのかもしれませんが、論文の中でも *Fusarium graminearum* の汚染も多く見られたと書いてあるので、そうであれば、この検体にはトリコテセンタイプB汚染もかなりあるのではないかという可能性があると思うのですけれども、文献には特にそのタイプBを調べていなかったりとかして、この結論がフモニシンによるものなのか、はかっているけれども、タイプBによるものなのか、それとも、相乗効果とか、そういったものであるのかということがもし文献の中

に書いてあれば、それもここに記述した方がいいのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、渡辺先生から幾つか御指摘がありましたけれども、確におっしゃるとおり、食道がんとフモニシンの関連、疫学的な情報はほとんど具体的な情報はないのですけれども、何となく、冒頭で書いてあるように、*Fusarium verticillioides*の汚染率やフモニシン濃度が高いことと、食道がんの発生率が高い地方とか関連が報告されているということもあって、幾つかの検討が御紹介されているということなので、もう一度、原本を詳しく読み込んで、表現等、修正すべきところはあるかと思えますけれども、例えば、22行目からのどうも関連がなさそうだというような論文も含めて、私は個人的には削除するのではなくて、こういう論文もあって、どうも必ずしも食道がんとフモニシンは関係なさそうだというような疫学情報もあるというようなことも含めて紹介するのは意味があるのではないかと思います。

いずれにしても、渡辺先生から幾つか御指摘をいただいたところがありますので、もう少し原著論文を読み込んでいただいて、まず日本語の表現を正確にさせていただくという作業を事務局にお願いできればと思います。よろしいでしょうか。

そのほかに先生方、御指摘はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、予定した時刻も過ぎておりますので、本日御指摘があった御意見については事務局において、確認、修正というような作業をお願いしたいと思います。今回、毒性試験についての検討材料が一とおりに出そろったと思います。冒頭にも申しましたけれども、今後は毒性発現の機序の部分と毒性のまとめという部分について整理していくということと、TDIの設定に向けて、どの試験を採用して、どのエンドポイントをするのか。ベンチマークドーズ法についても、それを踏まえて試算をしていただくということで、今後、NOAELあるいはLOAEL等と、どちらを使うかということについても検討を行っていくということでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日いただいた御意見等を踏まえて、事務局の方で資料の修正をよろしくお願ひします。それから、ベンチマークドーズ法の試算においても、事務局から専門委員の先生方に、その適用する試験、エンドポイントについて適宜御相談させていただきたいと思ひますので、どうぞよろしくお願ひします。

また、重ねてのお願いですけれども、これまで整理された毒性試験以外に、評価において検討すべき毒性試験などの文献がございましたら、引き続き事務局まで御連絡をいただければと思います。

また、今後、打合せメンバーの先生方にさらに知見を精査していただいて、TDIの検討のためのたたき台を作成していただきたいと思います。打合せメンバーの先生方、どうぞよろしくお願ひします。

それでは、本日予定された議事については一とおりの御議論いただきましたけれども、事務局の方から、ほかに何かありますでしょうか。

○田中課長補佐 特にございません。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。

次回につきましては、日程調整の上、お知らせしますので、よろしくお願ひします。

本日はどうもありがとうございました。