

かび毒・自然毒等専門調査会

第52回会合議事録

1. 日時 平成30年9月21日（金）10：00～12：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

宮崎座長、大藤専門委員、川原専門委員、久城専門委員、久米田専門委員
合田専門委員、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、吉成専門委員、渡辺専門委員

（食品安全委員会委員）

川西委員、山本委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、今西課長補佐、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 かび毒評価書「デオキシニバレノール及びニバレノール（第2版）」（案）

参考資料1 食品健康影響評価について「食品中のデオキシニバレノールの規格基準の
設定について」（厚生労働省発生食0222第38号平成30年2月22日）

参考資料2 食品中のデオキシニバレノール（DON）の評価の考え方について（案）（平
成30年6月14日開催、第51回かび毒・自然毒等専門調査会資料）

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52回「食品安全委員会か
び毒・自然毒等専門調査会」を始めたいと思います。

本日は14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、長島專
門委員でございます。

それから、食品安全委員会におかれましては、山本委員を除く6名が6月末で3年間の任

期満了となり、7月1日付で新任の3名の委員を含め、6名の委員が任命されたと伺っております。事務局から、御紹介をお願いいたします。

○今西課長補佐 委員長には、佐藤委員長が再任されております。佐藤委員長は、本日は出張のため欠席となっております。

次に、新たに委員に就任されました川西委員でございます。本専門調査会の主担当をお務めいただきます。

○川西委員 川西でございます。新任ですので、よろしく申し上げます。半分以上の先生方は旧知ではありますが、よろしく申し上げます。

○今西課長補佐 このほか、吉田緑委員、堀口委員が再任されております。香西委員と吉田充委員が新たに就任いたしております。

なお、委員長代理には山本委員が指名されております。

また、事務局のほうの異動もありましたので、報告させていただきます。7月31日付で評価第一課長の吉田の後任として中山が着任しております。

以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。川西委員におかれましては、この専門調査会の主担当ということで、今後ともよろしく申し上げます。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元の資料「第52回 食品安全委員会 かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」をご覧ください。

議題に入ります前に、事務局より本日の資料等の確認をお願いします。

○今西課長補佐 本日の資料の確認をいたします。本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに3点ございます。資料1が分厚い資料になっております。参考資料が2つありまして、参考資料1と参考資料2を用意しております。不足等あれば、事務局まで御連絡ください。

また、傍聴の方の資料の構成なのですが、参考資料1と参考資料2については、議事次第の後ろについております。確認していただければと思いますので、よろしく申し上げます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、利益相反の確認に移りたいと思います。「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。

○今西課長補佐 本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事由について御報告いたします。

前回の専門調査会で御報告させていただきましたとおり、今回の文献3,224番につきましては小西専門委員、文献4,164番につきましては久城専門委員が共著者でいらっしゃいます。また、リスク管理措置の企画・立案に関して、リスク管理機関である厚生労働省の薬事・食品衛生審議会食品規格部会に渡辺専門委員が委員として参加されております。

前回の専門調査会で御審議いただき、文献3,224番、4,164番につきましては、調査審議

の中で中立公正を確保するために、これらの文献について妥当性を議論する場合には、他の専門委員からの意見を先に聴取し、その後、小西専門委員、久城専門委員から意見を聴取するなど、議論が偏らないような進进行を座長にお願いし、また、リスク管理措置の企画・立案に関与されていることにつきましても、中立公正を確保するために、リスク管理措置の妥当性が論点になった際には、他の専門委員からの意見を先に聴取し、その後、渡辺専門委員から意見を聴取するなど、議論が偏らないような進进行を座長にお願いする前回の同様の取り扱いとさせていただくことでいかがでしょうか。

そのほか、平成15年10月2日食品安全委員会決定の2(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の先生方はいらっしゃいません。

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御説明があったとおり、文献3,224の議論の際には、他の専門委員の先生方からの意見を先に聴取し、小西専門委員から御意見を伺う。4,164番についても久城委員について同様に対応する。また、リスク管理措置の妥当性が論点となった場合には、他の専門委員からの意見を先に伺って、その後、渡辺専門委員から必要に応じて意見を伺うということで、前回と同様な議論の進め方にしたいと思います。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかの皆様も既に御提出いただいております確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○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、1回台風で予定が飛んでしまいましたけれども、前回の6月14日の専門調査会での審議内容について、おさらいをしたいと思います。

前回は、食品中のデオキシニバレノールの規格基準の設定について、評価対象物質であるデオキシニバレノール(DON)、3-アセチルデオキシニバレノール(3-Ac-DON)、15-アセチルデオキシニバレノール(15-Ac-DON)、デオキシニバレノール-3-グルコシド(DON-3-Glucoside)に関する知見を踏まえた評価の考え方(案)について議論を行っていただきました。

議論の結果、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideについては、DONとして毒性が発現すると考え、DONとして評価することを確認いたしました。これが前回、6月14日

の調査会の内容でございます。

このように、前回の専門調査会では、評価の考え方について御議論いただきました。この評価の考え方の御議論の結果を踏まえて、実際の評価書案の形に知見等を追加していただいておりますので、本日は、追加していただいた知見の内容や評価書案のまとめ方等について、御議論いただきたいと思います。

それでは、評価書案について、事務局より説明をお願いします。

○今西課長補佐 それでは、資料1と参考資料2をご覧ください。

資料1の3ページから目次になっております。本日は、この目次の「IV. 安全性に係る知見の概要」の「5. ばく露状況」の手前まで、つまり「4. 国際機関、諸外国における評価」までの追加した知見、まとめ方等について御議論いただければと考えております。

初めに、目次の「III. 評価対象物質の概要」まで説明させていただきたいと思っております。

先ほど座長から説明があったとおり、前回、評価の考え方で確認いただいたのが参考資料2になっております。参考資料2の1つ目が評価対象物質で確認いただいている部分について、まず説明させていただきます。

それでは、資料1の9ページをお願いいたします。こちらは今回の背景となっておりますが、第50回で審議していただいておりますけれども、そこからの変更点といたしまして、10行目から二重線を引いておりますが、オクラトキシンに関する記述を削除しております。

また、19行目から赤字で示しておりますが、この中で、前回の審議の結果について、今回、追加をしております。

このように、資料1については、2010年の評価書から削除したところを二重線で消しております。追加したものを赤字で追記している形になっておりますので、今回は赤字を中心に説明させていただきますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、資料1の12ページをごらんください。こちらが評価対象の説明になります。

28行目、2010年11月、食品安全委員会は、DON及びNIVの自ら評価を実施し、評価書「デオキシニバレノール及びニバレノール」を作成しております。

この評価書では、3-Ac-DON及び15-Ac-DONの毒性データが限られていたこと、3-Ac-DONの生体内でDONが速やかに代謝される報告があるものの、15-Ac-DONの代謝に関するデータが認められなかったことなど、3-Ac-DON及び15-Ac-DONの毒性を検討するための根拠となる知見が十分でないことから、3-Ac-DONと15-Ac-DONは評価対象から外しまして、DONのTDIを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としたという評価。また、NIVについてはTDIを $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としたというのが評価の内容になっております。

36行目から、JECFAの2011年の再評価の内容、13ページ目の5行目から、EFSAの2017年の再評価の概要について記述しております。詳しくは「IV. 安全性に係る知見の概要」に入れております。

12行目から、前回、御議論いただいたところですが、3-Ac-DON及び15-Ac-DONは、DONの前駆体として、*Fusarium*属菌が産生する。DONは、*Fusarium*属菌が穀類内に菌

糸を成長する過程で3-Ac-DONまたは15-Ac-DONから変換される。また、*Fusarium*属菌が産生したDONを毒性の低いDON-3-Glucosideに変換して蓄積する穀類の機構が明らかになった。このことから、DONに汚染された穀類は、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideにも汚染されていることが推定される。

そのため、食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会では、DONの再評価を行うに当たり、DONを摂取する際、同時に摂取すると考えられるDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideを評価対象物質としたとまとめております。

続きまして、「Ⅲ．評価対象物質の概要」ということで、今回、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideが評価対象物質として加わっておりますので、それぞれの評価対象物質についての知見をまとめております。

具体的には、15ページからが3-アセチルデオキシニバレノール（3-Ac-DON）の知見、26行目からが15-アセチルデオキシニバレノール（15-Ac-DON）の知見、めぐりまして16ページの17行目からがデオキシニバレノール-3-グルコシド（DON-3-Glucoside）の知見を追記しております。

17ページの2行目のDON-3-Glucosideの物理化学的特性の「ー」を書いているところについては、現在、報告が確認できていないということで、もし先生方でこういった報告をお持ちであれば、情報をいただきたいと思っておりますのでございます。

続きまして、19ページから産生機序を入れております。もともとは産生生物という項目だったのですが、今回、DON-3-Glucosideが加わりますので、産生生物ではなく産生機序という形に変更しております。

今回、評価対象として加わった内容については、19行目からに入れておりますが、3-Ac-DON、15-Ac-DONは、DONの前駆体として*Fusarium*属菌が産生する。ただし、これらの産生菌は、chemotypeによっていずれか一方あるいは両方を産生し、地理的に偏在していることが報告されているということで、アセチル化DONについては表4、表5で地理的分布等についてまとめております。

23行目からはDON-3-Glucosideになります。*Fusarium*属菌が産生したDONが穀類のUDP-glucosyltransferaseによってグルコシド化されることによって生成し、穀類に蓄積されるということで、こちらは表6で、DON-3-Glucosideの汚染量をDONとの比較ができるような形で地理的分布の表をまとめております。

今回、表5、表6で汚染量の表を入れているところなのですが、産生機序のところに入れるのか、それともその後ろのばく露でこういった表を使うということで、ばく露のほうに入れたほうがいいのかということについても御議論いただければと思います。

24ページからが発見の経緯となっております。こちらは修正等をしておりませんので、ここままでⅢの説明になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、24ページまでのところについて概要を御説明いただきましたけれ

ども、この御説明の内容につきまして、御意見、御質問等はございますでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 今、見ていたら、明らかな間違いを見つけました。

15ページの22行目と23行目で、IRスペクトルが「v」になっていますね。これは下側の「λ」が入りますね。

それから、23行目のところでUVスペクトルのところが「ν」というギリシア文字になります。これは上下がひっくり返って、上が間違えています。多分、これは「ν」ではなくて「v」ですよ。「ν」を入れようと思って「v」を入れたのだと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。御指摘に従って、修正をお願いします。

そのほか。

久米田先生。

○久米田専門委員 2番の産生生物を産生機序としたところなのですが、真菌が産生するということがここにたくさん書かれていますので、タイトルとして、産生菌と産生機序のように、菌という言葉を入れたほうがいいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。今、久米田委員から、19ページの一番上の行、産生生物であったものを事務局のほうで産生機序と御修正していただきましたけれども、産生菌と産生機序ですか。

○久米田専門委員 はい。

○宮崎座長 もともと菌がつくるということを明示するという意味だと思いますけれども、そういう御提案がありました。いかがでしょうか。

もし御異論がなければ、もう一回確認しますけれども、産生菌と産生機序ですか。

○久米田専門委員 産生菌という言葉を入れてほしいということです。

○宮崎座長 産生菌を前半のほうで列挙しているので、まず産生菌という言葉を入れて。

○今西課長補佐 それでは、久米田先生の御意見の産生菌を入れた形で、事務局のほうで案をつくってみたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○宮崎座長 19ページの一番上の行の2の表題については、検討をお願いします。

○今西課長補佐 はい。

○宮崎座長 そのほか。

豊福先生。

○豊福専門委員 今のは、産生生物及び機序などとしてしまえば済む話ではないか。

○宮崎座長 産生生物を残してということですか。

○吉岡評価第二課長 産生菌及び産生機序という形でもいいかと思しますので、事務局で修正して、また御提示したいと思います。

○豊福専門委員 今、手を挙げたのはそうではなくて、9ページの赤字で入っている19行目から24行目のところで、何か読んでると違和感があるのです。恐らく、こうしたらいののだと思うのは、19行目の最後のところ、第356回食品安全委員会においてでカンマを

入れて、そこからが報告で、食品からのDON及びNIV摂取が健康に悪影響を及ぼす可能性は低いという審議結果を報告しとしたりいいのではないか。

第356回食品安全委員会においての後、5文字デリートして、カンマを入れて、その後は生かしておいて、23行目の最後のほうで可能性は低いという審議結果を報告し、その後はそのまま。そのようにしたほうがすっきりすると思う。

○宮崎座長 ありがとうございます。

修文の御提案で、そのほうが文章としてわかりやすいかもしれないですね。この辺も事務局で検討していただいて、わかりやすい文章に修正をお願いできればと思います。

ありがとうございます。

そのほか、いかがでしょうか。

久米田先生。

○久米田専門委員 表4などの表のタイトルに*Fusarium*属かびという言葉が出てくるのですが、*Fusarium*属菌と統一したほうがいいかと思います。

○宮崎座長 *Fusarium*属かびとなっているところを、*Fusarium*属菌と統一ということですね。

○久米田専門委員 はい。

○宮崎座長 本文のほうでは大体*Fusarium*属菌となっていましたね。

今、久米田先生から御指摘があったのは、表4の表題のところですけども、その他の箇所も含めて、表現の統一をよろしくお願いします。

○吉岡評価第二課長 前回の評価書に引きずられまして、表3が*Fusarium*属かびのままになっておりましたので、整合をとるようにしたいと思います。

○宮崎座長 よろしくお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

渡辺委員。

○渡辺専門委員 表4なのですが、後ろに*Gibberella*が入っておりまして、*Gibberella*は*Fusarium*の有性世代としての名前なので、生物学的にはもちろん*Fusarium*属菌に入るといふかイコールなのですけれども、恐らく全ての人が*Gibberella*イコール*Fusarium*ということがわかるわけではないと思いますので、*Gibberella*に関して注釈などを、フットノートのような感じにつけたほうがよろし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。

それは、本文には19ページの4行目あたりに書いてあるわけですけども、表にもあわせて脚注があったほうがいいということですか。

○渡辺専門委員 そうですね。もしくは、表題を*Fusarium*属または*Gibberella*属菌とするか、どちらかの対応にしたほうがよろしいかと思います。

もう一つ、ついでにすごく細かいことなのですが、表4と、本文でもしそのような箇所があれば、「F.」の後の種名の「.」と種名の間には半角を入れるものなのですが、恐

らく表4は全て半角が落ちています。全体的に御確認ください。

○吉岡評価第二課長 御指摘ありがとうございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、その辺についても、本文についても説明はありますが、表4の脚注にも *Fusarium*のほうが不完全世代であるということをつけていただくとか、あと、単純なミスだと思いますけれども、「*F.*」の後にスペースを入れていただくとか、その辺の表記の確認を改めて事務局にお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

久米田先生。

○久米田専門委員 22ページの図2が少し気になっているのですが、これは英語の部分日本語にしたほうがいいのではないのでしょうか。英語のまま載せるとわかりにくいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

図の部分はそのまま転載するとしても、下の説明のところは日本語にということですね。こちら事務局のほうでよろしくお願いします。

そのほか。

豊福先生。

○豊福専門委員 これも非常に細かいことなのですが、表3の表頭が、菌種があって次はかび毒の産生になっていて、表4は産生かび毒になっているので、合わせたほうが良いと思います。

それと、今、御指摘があった図2なのですが、説明はどこにあるのですか。最後の3行だと思うのですが、もうちょっと丁寧に書いてあげたほうが良いのではないかと思うのです。

○宮崎座長 図2の説明というのは、19ページの一番下の3行ということですね。

○豊福専門委員 「(表6) (図2)」と書いてあるので、ざっくり言うところの3行というかほぼ2行なのだろうと思うのだけれども、この図2を生かすのであれば、もう少し丁寧に説明してあげたほうが良いのではないかと思います。

素人なので、プロの人が見るとどうなのかわからないのですが。

○宮崎座長 その辺の記載の仕方と、今、久米田委員から御指摘があった図2の下の Scheme 1というところを日本語にする部分を含めて、そこで解説できるのかなと思うのですが、事務局、お願いします。

○今西課長補佐 座長がおっしゃったとおりで、少し物質とかそういったものが見えていないところもありますので、英語の部分を読すとともに、この図が丁寧に説明できているかどうか確認しながら修文を考えたいと思います。

○宮崎座長 それでは、そこはよりわかりやすくということで、事務局は検討をよろしくお願いします。

そのほか。

吉成先生。

○吉成専門委員 表5と表6がこの項でよいかということなのですが、ふだん、ばく露量推計のところに汚染実態というものがあって、そこに汚染があるのですね。今回ここにされたというのは、理由があるのでしょうか。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○今西課長補佐 もともと、かび毒のいわゆるアセチル体、配糖体の存在割合が前回の調査会でもお話にありましたので、ここの部分で、割合なども含めたものを示すということで今回、ここに表を入れたところなのですが、やはり吉成先生がおっしゃっているような汚染のところでの汚染量という部分でのまとめということも考えられるということで、御議論いただければと今、考えておるところでございます。

○吉成専門委員 割合とかを示したいのならば、ここより汚染実態のほうがいいのかと思いますし、あと、割合をもうちょっと計算するならば、計算する結果も載せたほうがいいと思います。

あと、細かいところですが、表の中の地理的分布というのは、要は小麦の産地ということですか。地理的分布という言い方をするのでですか。産地のほうがいいのかと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今の吉成委員の御指摘は、表5と表6はばく露のほうへ移すということと、移すにしても、整理の仕方についても、割合とおっしゃいましたけれども、具体的な数値だけではなくて割合で示したり、あるいは今、御指摘のあった地理的分布という表現についても、さらに検討して、ばく露のほうへ移すほうがいいだろうという御提案ですが、いかがでしょうか。

確かに事務局の説明でも、表5、表6がこの位置でよいかという問いかけがあったわけですが、まず、その位置について、吉成委員から汚染実態のところに移したほうがいいのではという御指摘がありました。

小西先生。

○小西専門委員 私も吉成先生の意見に賛成します。

○宮崎座長 そのほかの委員の方はいかがでしょうか。

○合田専門委員 賛成しますし、地理的分布というのは確かに変だなと思いましたけれども、産地でいいのですか。これは小麦の産地なのですかね。採取場所でもないし。

○宮崎座長 渡辺先生。

○渡辺専門委員 今の御議論に関して、私も吉成委員に賛成なのですが、恐らく地理的分布というのは、産生かびの言及のときによく使われている単語なので、由来とか産地とかそういった言葉のほうが、この場合は一般的だと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

豊福先生。

○豊福専門委員 私も場所はばく露評価のほうだと思います。

それから、今、渡辺先生がおっしゃったように、もしかびのことであれば地理的分布だと思うし、このデータからすると、例えば日本の北海道で採取した小麦のデータであればこうでしたよということなので、そうすると、少なくとも表4に関して言えば、サンプリング地域とかサンプリング国とかそういうニュアンスなのかなと思います。

ただ、気になるのは表3と表4の微妙な違いで、表3は菌がどこにいるかみたいな趣旨が強くて、ただ、表4になってくると、特に後半のほうは、データで、恐らくニューヨーク州で採捕したのか、あるいはニューヨーク州で買ったのかわからないですが、その小麦はこういうデータでしたみたいになっているので、表3と表4が違うので、表とそろえたい気もするけれども、微妙に違うようなニュアンスがあるので、そこはもう一回、確認したほうがいいかなと思う。

もう一つ、特に表4は菌の並びがばらばらなのですけれども、ニュアンスから考えたら同じ種派、菌種はグルーピングしたほうがいいのではないかと思います。

もう一つ、これは専門の先生に教えていただきたいのですが、表3でいうと消してあって、その下の2番目の*F.asiaticum*は、DONはマイナスとなっていて、その下の表4を見たら、3番目の*F.asiaticum*で、少なくとも3-Ac-DONと15-Ac-DONは産生となっているのですが、こういうことはあるのですか。

○今西課長補佐 この表は、幾つかの知見をまとめている表になっておりまして、菌種ごとにまとめるとなると、分けてしまうことにはなると思います。

ここは知見のとおり入れているところなのですが、もし、同じ菌種でもサンプリングする場所によって産生するかび毒が違うなどということがあるのであれば、先生方の中で御存じの方は教えていただければと思います。

○宮崎座長 豊福先生の御指摘の菌の並びの順番も、事務局の表のつくり方だと、知見ごとにまとめているということもありますし、あとは、*F. asiaticum*が本当にDONはつくりたくないけれどもアセチル体はつくるのかということも、記載の内容についてももう一度確認していただくことがあります。

もう一つ、表4で地理的分布と書いてありますけれども、豊福先生が御指摘のように、菌を採取した場所なのか、あるいは穀物が売られていたところなのかということも、それぞれの報告をさらに確認していただいて、地理的分布という表現が表4でもいいのか、あるいは地理的分布あるいは産地という表現にすべきなのか。5と6は産地というほうがいいと思いますけれども、そういったことについても、中身を精査していただいて、表4、5、6について修正していただくということと、表5と表6については、皆さんの御意見を総合すると、ばく露のところに移していただくということになるかと思っています。よろしいでしょうか。

それでは、表5と6を後ろへ移していただくことと、記載の方法あるいは記載の中身については、もう一度事務局のほうでその妥当性を確認していただくことにしていただ

きたいと思います。

そのほか、24ページまでのところについていかがでしょうか。

川西先生。

○川西委員 新参者が急に言うのはちょっと誤解をしているかもしれませんが、このかび毒・自然毒の評価書のフォームとしてはこういうことだということで、この順序で来ているのかもしれませんが、普通、24ページに、発見の経緯というのが2の後にあるというのは、1があって、3の内容があって、2になるという順序が自然なのではないかと思うのですが、この辺は今までの形式があってこのようになっているのでしょうか。

それから、第1版がこうであったからということもあろうかと思いますが、普通に読んでいくと、3が前にあったほうが自然かと思うのですが、それはまた御意見なり何なり、これはこういう習慣なのですということであれば、それはそれでと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいまの御指摘はそのとおりだと思いましたが、少なくともこれについては、前回の評価書の並びに従ってということだったと思いますが、その後、この調査会の報告書はどうでしたか。

○今西課長補佐 今、過去のかび毒の評価書を見たのですが、オクラトキシンなどもこの順序で整理されておりましたけれども、私が、そこがどこまでということがわからないので、もし並びなどということもあれば、また整理させてもらいたいと思います。

○川西委員 別段、わかりにくいとかいうことではありません。

ただ、頭から順番に読んでいったときに、自然なのはそちらかなと思って申し上げたもので、参考意見ということです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

話の持っていく方としては、御指摘のとおりかと思いますが、過去の例はともかくとして、改めるべきところは、この評価書で改めてもいいと思いますので、また事務局で検討していただいて、次回に御提案いただければと思います。

そのほか、24ページ、安全性の知見の前までの部分で、お気づきの点はございますでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 すごくエディトリアルなことなのですが、比旋光度のプラスの前にスペースがあいていたり、あいていなかったりとか、そういうのは結構気になりますので、必ずスペースをあけるような形にしたほうがいいと思います。

よくわからないのですが、この評価書はスペースに対して非常にいい加減なのです。種の後のドットからスペースをあけなければいけないなどということも、みんないい加減だと思いつつ見ているので、できればエディトリアルなそういうところも直したほうがいいかなと思います。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございました。

ただいま合田委員から御指摘があった体裁的なことも含めて、精査していただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

川原先生。

○川原専門委員 今のことと関連しているのですが、本評価書案には構造式が幾つか出ていると思うのですが、例えば5番目の17ページのニバレノールの構造式とその上の構造式を見ていただくと、 α 位の点線の幅が少し異なる等、微妙な違い、並べてみると雰囲気が違うなということを感じるところもあるので、もし可能であれば、構造式の書き方ももう一度、見直していただけるといいかなと思います。

よろしく願いいたします。

○川西委員 そのあたり、合田先生や川原先生が一番詳しいから、試案をつくっていただくということでお願いできればと思います。

○宮崎座長 それでは川原先生、事務局と調整をとっていただいて、お手数をおかけしますが、よろしく願いいたします。

そのほか、よろしいでしょうか。

渡辺先生。

○渡辺専門委員 表4の中の種名の表記で気になることがございまして、表3に関しては、*F.graminearum*のところが、3)で注釈がついていて、s.str. (狭義)の*F.graminearum*として、*asiaticum*と分けてちゃんと書かれているのはわかるのですが、表4の中で何回も出てくる*graminearum*が、それぞれの引用文献の中で、sensu strictoなのか、sensu latoなのか、どちらを指しているのかが、まず注釈がついていなくてわからないのです。今、参照文献を見てみたところ、3,547に関してはsensu strictoでした。4,076に関しては、74%と44%というのがそれぞれの表から引用してきたものか今、ぱっとわからないので何とものですが、sensu latoなのかsensu strictoなのか、どちらの可能性もあるというか、孫引きして調べていかないと、どちらともわからないので、私もお手伝いしますので、どちらなのかということを表4の中で明確にそれぞれ文献をもって明記したほうがよろしいかと思います。

sensu latoとsensu strictoが混在していてもいいのかもしれないのですが、明記する必要があると思います。*asiaticum*と区別するためです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま表4の菌種の書き方についての御指摘がありましたので、この部分については、渡辺先生の御意見を伺いながら、事務局でまた確認していただければと思います。

そのほか、お気づきの点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、続きの部分の御説明を事務局からお願いします。

○今西課長補佐 それでは、24ページの「IV. 安全性に係る知見の概要」からになります。

25ページに、事務局のほうで、今回まとめるに当たり、整理した内容について書かせていただいています。

こちらについては、先ほどの参考資料2の2ページの一番上からの体内動態に関する知見という形でまとめている知見を入れているという形になっております。

今回、JECFA（2011年）、EFSA（2017年）で引用されていた知見を中心に追加しておりますが、それらの知見で、レビューや鳥類、反すう動物等、いわゆる飼料の関係のデータであったり、自然汚染されたDONを用いたデータであると確認できたものについては、今回、追記をせずに整理しているところでございます。

追加したものについては、赤字で示しております。

今回追加した内容として、まず、25行目からDONを豚に経口投与したときの尿の排せつが、脱アセチル化したDON（DOM-1）が4.8%で、糞便中に排せつされたDON及びDOM-1の97.4%がDOM-1であったという知見を追加しております。

また、26ページの14行目からになります。ヒトにおける知見。こちらはEFSAの評価書からとってきておりますが、スウェーデン人、イタリアの健常ボランティア、フランスのノルマンディの農家、それぞれのDONを摂取したときの尿の検査結果に関する知見を入れております。

23行目からになります。糞便がDONをDOM-1に変換しなかった英国のボランティア4人の尿からは、DOM-1は検出されなかったという知見も入れております。

続きまして、吸収の知見になります。27ページの5行目からになります。こちらは、豚にDON、3-Ac-DON、15-Ac-DONを単回経口投与し、継時的に採血して、血中のDON、3-Ac-DON、15-Ac-DONを調べた知見になっております。いずれの投与群からも、投与5分後から血漿にDONが検出されたが、3-Ac-DON、15-Ac-DONは検出されなかった。アセチル化DONは血液循環に入る前に脱アセチル化されていることが確認された。これは、豚では15-Ac-DONが、DONと同等の吸収性があることを示しているという知見になっております。

分布の知見については、28ページの19行目からになります。デンマークの*in vitro*の知見を入れております。DONの*in vitro*の胎盤通過実験の知見で、母体側に添加したDONは、4時間後に21%が胎児側に移行したという知見になります。

続きまして、生体内における代謝の知見になります。こちらについては、26行目から、*in vitro*の知見を入れておりますが、26行目が3-Ac-DON及び15-Ac-DONの消化酵素における分解、ヒト株化細胞による代謝、消化管微生物による代謝を調べております。3-Ac-DONについては、小腸上皮細胞と肝細胞でそれぞれ26%、56%をDONに変換された。15-Ac-DONについては、小腸内条件と肝細胞でそれぞれ26%と52%がDONに変換されたという知見になっております。

33行目から、こちらはDON-3-GlucosideとDONをヒトの口内、胃内及び十二指腸内の試験管内で作成した*in vitro*の知見になっております。DONは、口内及び胃内の条件に安定

で、胃内から十二指腸にかけて43%が減少したという知見になっております。

29ページの4行目からになります。これはヒトの唾液、腸液及び胆汁を用いた消化管を想定した*in vitro*の知見になっております。この結果は、7行目からになりますが、ヒトにおけるDON-3-Glucosideのバイオアベイラビリティは、DONに比較して低いと報告されております。

また、10行目からですが、DON-3-Glucosideを5人のボランティアの糞便と共培養するとDONに分解された知見で、ヒトの大腸の微生物はβ-グルコシダーゼ活性を有していると考えられるという報告になっております。

続きまして、29ページの17行目から、排せつに関する知見については、前回の調査会でも御議論いただきましたが、30ページ28行目からのヒトにおける知見が今回の考え方のポイントになった知見になっております。

30ページ29行目からになりますが、2日間、シリアル摂取を制限した20人のボランティアに、DON-3-Glucosideを1μmol/kg体重、つまり低濃度で投与して、尿に排せつされるDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、グルクロン酸抱合体及びDOM-1を調査した知見です。DON-3-Glucosideを投与した実験では、DON-3-Glucosideの58%が代謝物として尿中に検出されて、先ほどのDONと同じDON-15-GlcAが検出されたという知見になっております。

体内動態のまとめを33ページの最後の行から入れています。まとめといたしましては、34ページ7行目からになりますが、3-Ac-DONあるいは15-Ac-DONを経口投与すると、速やかに血中DON濃度が上昇した。これらの知見から、経口摂取した3-Ac-DON及び15-Ac-DONは、速やかに吸収されてDONとなって代謝、排せつされると推察したとしております。

また、11行目からになりますが、経口摂取されたDON-3-Glucosideは、実験動物の消化管からの吸収率が低いと報告されており、さらにヒトの消化管を模した*in vitro*の試験で胃あるいは小腸における脱グルコシド率が低いことが報告されている。

一方で、DON-3-Glucosideを経口投与したヒトの尿に、DON-3-Glucosideの代謝物が投与量の約60%排せつされた。排せつされた主な代謝物は、DONあるいはDONのグルクロン酸抱合体であった。この報告は、投与量は単一濃度であり、吸収率は設定できず、一方のみのために再現性などについても留意する必要があるが、ヒトにおけるDON-3-Glucosideは、低濃度域において比較的効率よく体内に取り込まれて、一部はDONに変換すると考えた。これらのことから、経口摂取した3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideは速やかにDONに代謝され、経口摂取したDONと同様に代謝、排せつされると考えたとしてまとめております。

これ以後は、ニバレノールの知見になっております。

今回、まとめるに当たって、*in vitro*と*in vivo*の知見があれば、*in vitro*の知見を前に持っていくという整理をしておりますので、35ページの21行目からの赤字部分は、36ページの18行目からの知見を前に持ってきたという整理になっております。

以上で、体内動態の説明は終わらせていただきます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、24ページの29行目から38ページまで御説明いただきましたけれども、ただいま御説明いただいたところについて、御意見、御質問等がありましたらお願いします。

合田先生。

○合田専門委員 脱エポキシ化DONのことをDOM-1とされていて、脱エポキシ化という言葉は全部そろえて文章上、つくられているというのはこれでいいと思うのですが、DOM-1の構造式が何かというのが、33ページのところだと横線で一旦切られてわからないし、我々の考え方からいうと、なぜDOM-1という名前なのかなというのが気になるのですけれども、これはこの世界では一般的なのですか。Mは何なのですか。Metaboliteですか。

○小西専門委員 義澤先生が名前をつけたのです。

○合田専門委員 少なくとも、脱エポキシ化DONについてのところには、構造式としてDOM-1をどこかで1カ所入れないと、どこかがエポキシ化されたらどうなるかというのはわからないですね。ケミカルな情報が抜けてしまいましたね。

本当は、DOM-1が出たときに、索引でもつけて、33ページの構造式を参照などとしないとわからないかもしれないですね。

○今西課長補佐 説明不足で申しわけないです。

実は94ページに、別紙1ということで代謝物の名称をつけておりまして、案内できるように注をつけたりなどで対応させてもらえればと思います。

○合田専門委員 要するに、ここに飛ばせば大丈夫だと思うのですが、最初のDOM-1が出てきたときに、脱エポキシ化としか書いていないので、これは何なのだろうかと調べて探すのに、今の状態は時間がかかるなと思って指摘したまでです。

ここを参照と書かれれば、問題ないと思います。

○宮崎座長 それでは、今、合田先生の御指摘については、94ページの別紙1に、最初に出てきたところで参照するよというところを追加していただければと思います。

それから、合田先生からも御指摘がありましたけれども、33ページの図でDONとDOM-1のところに見え消しの線が入っているのは。

○今西課長補佐 実は図3のほうは、反すう動物の代謝や吸収の経路も入っておりまして、反すう動物の場合は、いわゆるルーメンのところでの反応がありますので、今回、35ページのほうの新たなヒトにおけるということで図をつくっておりますので、こちらに入れかえるというか、なので、2つあるというのは誤解を生んでしまいますので、片方の反すう動物を含んでいるものものを消したという経緯がございます。

図は全部、削除という意味です。

○宮崎座長 33ページの図3は、全体を削除という意味ですか。

○今西課長補佐 全体を削除で、35ページの図のほうにということですか。

○宮崎座長 わかりました。

合田先生、こういうことです。

○合田専門委員 わかりました。どちらにしても構造だけのお話であったので大丈夫です。

○宮崎座長 そのほかいかがでしょうか。

前回の評価書から新しい知見が入っているのと、あとは34ページから、まとめとして、DON以外のものについてもまとめられているということです。

○合田専門委員 今、94ページの図を初めて意識してみたら、グルコースの立体は多分、違うと思いますので、これも直しておいたほうがいい。グルコースというか、グルクロン酸ですよ。

○宮崎座長 ありがとうございます。94ページの構造式についても、合田先生、川原先生の御意見を伺って、適宜、修正をお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

○合田専門委員 もう一つ、今、94ページのところの左側の略称が、真ん中はDON-3-GlucAですね。その下はDON-15-GlcAなのですけれども、これはどちらに統一するのですか。GlcAにするのですか。本文上はGlcAになっていましたね。だから、それもあると思います。今、このページは初めて意識したのですが。

○宮崎座長 そうですね。本文はGlcAになっていますね。

それでは、94ページの表については、今、御指摘のあった部分を含めて再確認をお願いします。

そのほか、いかがでしょうか。

豊福先生。

○豊福専門委員 35ページの新しい図3なのですけれども、それと34ページの記述との関連性で、35ページの図で、例えば小腸と書いてあるのは、上皮細胞のことですか。それとも、小腸の中なのですか。

なぜそのようなことを聞くかという、例えば、肝臓のほうは恐らく肝細胞に該当するのだらうけれども、34ページの5行目には、脱アセチル化が消化管ではなくて小腸粘膜上皮細胞あるいは肝細胞で行われることが示唆されたと書いてあるので、消化管の中なのか、細胞の中なのかで話が違ってくるのではないかと思ったのです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりで、例えば新しい図3の大腸のところも、括弧書きで腸内細菌と書いてあるので、これは上皮細胞ではないということですので、管腔の中で変化するのか、あるいは上皮細胞なり、細胞の中に入って変化するものなのかということをもう一度、確認していただいて、消化管の中なのか、細胞に入ってからなのかということも、どのように修正したらいいのか悩ましいところもありますけれども、少なくとも、大腸のところを書いてあるのは腸内細菌と、それからDONからDOM-1になるのも多分、腸内細菌だと思うので、細胞の中ではないと思います。

○今西課長補佐 図が小さくて、見にくくなっていて、すみません。

一応、この図をつくるに当たっての整理といたしまして、左の下で少し矢印の種類を示しているのですが、実線で書いているのが消化管内で、点線の幅が広いほうが生体内ということで、細胞の中に入ったということ。点線の幅が狭いものが、腸内細菌の中という形で、図が小さくて見にくくて申しわけないのですが、そういう整理を図の中ではしております。図を大きくすればよかったですのですが、こういう整理なので、いいのかどうかというのもありますので。

○合田専門委員 これはオリジナル作品ですか。

○今西課長補佐 これは事務局のほうで作成したものになります。

○宮崎座長 わかりました。

十分見ていなくて申しわけありませんでしたけれども、ただ、ちょっとわかりにくいところはありますので、具体的にどうしたらいいかなかなか悩ましいところですが、事務局ですらにもう少しわかりやすくということを再検討していただくのと、先生方からも、ぜひ積極的にアドバイスいただいて、新しい図3をよりわかりやすいものにしていきたいと思います。

特に新しい図3の書き方について、今のところでお気づきの点がありましたら、さらに追加していただければと思います。

○豊福専門委員 少なくとも、胃はいいのかもしれないけれども、小腸は、小腸の消化管の中と上皮細胞は分けたほうがいいのかと思います。大腸も、大腸の消化管の中と、さらに大腸の中にいる腸内細菌の中の話と、吸収される細胞とはステップを分けたほうがわかりやすくなるのではないかと思います。

ただ、そうするともうちょっと図を大きくしなければいけないかもしれません。

○宮崎座長 ありがとうございます。

久米田先生。

○久米田専門委員 ここに腸内細菌という言葉があるのですが、下の矢印は腸内細菌内となっています。これも意味が違って、腸内細菌が β -グルコシダーゼを出して、外で分解するのか、中に取り込んで分解するのかで違うので、多分、外に出すと私は思っているのですが、その辺も確認をお願いします。

○宮崎座長 そうですね。これは細菌の中ではないと思います。

それから、この図でも、先ほど合田先生から御指摘があった94ページと同じで、DON-3-GlucAとなって、DON-15-GlcAとなっているので、この辺のところも確認をお願いします。

○合田専門委員 これは全部グルクロン酸ですよ。

○宮崎座長 そうですよ。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 私の知る限りなのでありますが、四角に囲まれているのは、腔だと思うのです。腸管腔。上皮細胞でどうのこうのということは、今のところ、データとして上皮

をとってメタボライトをみたという報告はなくて、Caco-2などを使って上皮から出てきたものとか、それから血液を通してもう肝臓に行ってしまった後のものをはかったというデータから作った図ではないかと思うので、小腸から肝臓の間の矢印のところでは血液が介しているとか、大腸から糞の間、これは血液を介さないでそのまま腔のまま出ていったとか、そういうことが普通だったらわかるだろうと。尿に関しては、これは血液を介していったなどとわかるだろうと思って矢印をしているのだろうと思うのですが、そのところの説明が、組織とか生体内の代謝に余り通じていない方が見たらわからない場合もあるので、補足を必要とするのであれば、必要と思います。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございます。

皆様の御指摘を伺っていて、つくるのは難しいかもしれないですが、例えば、消化管の中と上皮細胞があって、吸収されて、肝臓があるというような、臓器のイラストも入れて、どのように移っていくのかというのを入れると、かなり大きな図になってしまうかもしれないし、イラストを使うとなるとなかなか難しいかもしれませんが、そのようにするとわかりやすくなるのかなと、ふと思ったのですが、その実現可能性も含めて、今日の御指摘を踏まえて、この新しい図3が正確でよりわかりやすくなるようにというところを、事務局のほうで御検討いただければと思います。

○今西課長補佐 わかりました。

また先生方も相談しながら、こちらの図についても作っていきたいと思います。

○宮崎座長 適宜、御指摘いただいた先生方にもまた確認していただいて、進めていただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

あと、私からのお願いですが、新しい知見も大分つけ加えていただいておりますので、それぞれ御専門の先生方に、元論文の中身との整合性を確認していただいて、追加した記載の表現についても、また改めて御確認いただければと思います。よろしくお願ひします。

そのほか、この部分までについてお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局、引き続き説明をお願いします。

○今西課長補佐 それでは、38ページからが実験動物等における毒性ということで、いわゆる毒性試験の知見をまとめております。

こちらのまとめ方について、まず説明させていただきます。

前回の調査会で、3-Ac-DON、15-Ac-DONは体内動態の知見から、吸収されると速やかにDONに変換され、DONとして毒性を発現すると考えられ、DON-3-Glucosideについては、DON-3-GlucosideとDONが1対1のモル比でDONとして毒性を発現すると仮定すると考えるということで、整理させていただいたところです。その中で今回、DON、アセチル化のDON、配糖体のDONの毒性の比較という部分についてまとめているのですが、そこをどのようにまとめるのかというところについて、まず説明させていただければと思いま

す。

該当箇所については、現状は、ページ数としては68ページからで、目次では毒性試験のその他の中にこのまとめを入れています。現状の考え方としては、体内動態の知見より、DONとして毒性を発現することから、TDIとしては、DONとしてのTDIで評価をといることを前回の調査会で確認いただきましたので、まずはDONについての毒性を中心に、前半をまとめている構成になっております。

ですので、39ページの(1)の急性毒性以降は、DONとしての毒性知見をまとめている形になっております。比較の部分は後ろで示しているという整理にしております。

方法としては、毒性の比較のところをその他のような形で書くという方法と、もう一つは、例えば72ページから、*in vivo*における3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideのこういった知見もあるので、こういったものについては、先ほどの最初のほうの毒性のところから、それぞれのものについて書いていって、最終的なまとめをつくるというやり方。2つやり方があると思っております、そこで39ページに案1、案2という形で示させてもらっております。

案1が現状の形になっております。案2になれば、後ろから前に持ってくる作業をさせていただきたいと考えております。

この比較の毒性のところは、EFSAの知見が結構たくさんありまして、見ていただくとおろ、68ページから*in vitro*の知見と*ex vivo*の知見、非常に数が多い知見を今、ここにを入れております。

この中で、15-Ac-DONがDONよりも*in vitro*で毒性が強いという知見が得られているのが69ページの7行目から21行目の参照2032番。

ただし、72ページからになるのですが、*in vivo*のほうの知見においては、15-Ac-DONが強いことが見えているものではないといった形にはなっております、EFSAのほうは、いわゆるTDIを出すときに、グループのTDIという観点で考えていることに対して、今回、食品安全委員会専門調査会としては、毒性についてはDONとしてTDIを出すという違いがありますので、そのあたりを踏まえた上で、毒性知見をどのようにまとめていくのかということについて、まずは御議論いただきたいと思っております。

実際に追加している知見については、39ページ目からになります。これはこちらのほうで確認できた知見も含めて追加しているところでございます。

まず、まとめのほうだけ御議論いただきました上で、知見について、後ほど紹介させてもらえればと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたように、39ページの上の囲まれた2番目のところ、記載整備方法として2案あって、現状は第1案でまとめているということですがけれども、このまとめ方がいいのかどうか。あるいは、第2案も提案されていますけれども、この辺について、御意見はいかがでしょうか。

今、事務局から説明がありましたように、今回の評価では、アセチルDON、それから配糖体もDONに変化して毒性を示すということで、DONとして評価するというので、このような構成にしているということですが、いかがでしょうか。

特に御意見はございませんでしょうか。御意見がないようでしたら、評価書の構成としては、今回お示しいただいた案1の方向でまとめていただくということよろしいでしょうか。

それでは、全体の構成としてはこの原案のとおりということで、よろしく申し上げます。
○今西課長補佐 それでは、DONの知見を含めて、追加した知見を御説明いたします。

39ページからが急性毒性になっておりまして、急性毒性は特に追記がありませんで、42ページからが亜急性毒性試験になります。

亜急性毒性試験については、1報だけ追加をしております。45ページの36行目からになります。マウスにDONを14日間混餌投与した結果ということで、2.5 ppmまたは10 ppmを混餌投与した22カ月齢のマウスで、体重は3カ月齢群に比較して有意に減少したという知見になります。

続きまして、慢性毒性・発がん性ということで、47ページになります。追加したのは48ページの11行目からになります。こちらもマウスの知見になりますが、DONを0、1、5、10 mg/kg飼料で26週間飼育した試験の結果、5または10 mg/kg投与群のマウスの体重増加率の有意な減少が観察されたという知見になっております。

48ページの表の上の参照129番がNOAELの0.1の知見になっておりまして、このNOAELが最も小さいNOAELであるということは、前回の調査会でも確認いただきました。今回追加した知見においても、このNOAELよりも小さい知見は確認できておりません。

続きまして、遺伝毒性について52ページ28行目からになります。DONはTK6及びHepaRG細胞を用いたコメットアッセイで、遺伝毒性は認めなかったという知見になります。

続きまして、免疫毒性についてです。55ページの23行目から、マウスに0、0.5または2 mg/kg体重でDONを14日間経口投与した試験になっております。30行目になりますが、これらの結果からは、DONの経口ばく露は腸内の免疫機能の環境を乱し、易感染性を導くものと考えられているという知見を入れております。

また、32行目から、こちらもマウスにDONを経口投与した知見になっておりますが、マウスに0、0.25、0.5、1または2 mg/kg体重でDONを14または28日間飼育し、末梢血及び脾臓の白血球のサブセット解析を行った知見になっております。こちらでは、末梢血中のCD19陽性細胞は1または2 mg/kgの14日間処理群で減少した。一方で、28日処理後では、対照群とは差がなかった。末梢血の単核細胞の割合は、1または2 mg/kgで14日間飼育した雌で減少したという知見となっております。

続きまして、66ページのその他の知見となりますが、67ページの1行目から、ヒトの末梢血リンパ球でDONを培養したような知見になっております。24時間後の細胞生存率は

79.84%から12.11%であった。コメットアッセイは6.25 ng/mL以上でテールが延長した。また、6.25 ng/mL以上で染色体異常が観察された。酸化ストレスマーカーの上昇やDNA修復関連酵素の発現増加も観察されたという知見となっております。

続きまして、68ページからが、先ほどの比較した毒性の*in vitro*と*ex vivo*の知見になっております。15-Ac-DONのほうがDONよりも毒性が強いという知見があるというのが、69ページの7行目からの2,032の知見になっております。IPEC-1の細胞を0~30 μMのDON、3-Ac-DON、15-Ac-DONで24時間培養した結果、15-Ac-DON、DON、3-Ac-DONの順で細胞増殖を抑制した。

また、11行目からですが、10 μMの15-Ac-DONはclaudin-3及びclaudin-4の発現をそれぞれ43%及び34%減少させた。一方で、10 μMのDON及び3-Ac-DONは減少させなかったという知見になっております。

同じように、IPEC-1細胞に3-Ac-DON、DON、15-Ac-DONで培養した結果としては、15-Ac-DON群でのみMAPKがリン酸化されたという知見になっております。

ここの*in vitro*の知見に関する部分のまとめを、72ページの2行目から入れております。3-Ac-DON及び15-Ac-DONは、*in vitro*の試験で細胞毒性が確認されているが、経口投与された体内動態の知見から、吸収されると速やかにDONに変換され、DONとして毒性を発現すると考えられた。また、DON-3-Glucosideは、*in vitro*の試験で毒性の低いことが確認されているが、経口投与したDON-3-Glucosideの一部はDONに変換され、DONとして毒性が発現すると考えられたというところを入れております。

8行目から、*in vivo*の知見を入れております。

9行目から、マウスに3-Ac-DON、15-Ac-DONを単回経口投与した知見で、16時間まで継時的に摂餌量を測定しております。

DONを用いた既報との比較をここでは行っているのですが、15-Ac-DON、3-Ac-DONは2.5 mg/kg体重以上の群で投与後2時間以内の摂餌量の減少、その後の回復が観察されたが、1 mg/kg体重群では影響は認められなかった。この結果としては、DONと同様と著者らは述べていますという知見になっております。

嘔吐に関する知見もございまして、20行目の途中の「また」というところから始まるのですが、こちらは後ほど改行しようと思っております。また嘔吐への影響を検討するため、水のみを与え24時間絶食させたミンクに、DON及びDON-3-Glucosideを単回強制経口投与後3時間まで観察した結果になっております。嘔吐に関する所見が、DONの0.05 mg/kg体重以上の群及びDON-3-Glucosideの2.0 mg/kg体重群で増加しているということで、DON-3-Glucosideの嘔吐誘発作用はDONよりも低いと考えられた知見になっております。

また、27行目から豚に関する知見を入れております。豚にDON、3-Ac-DONまたは15-Ac-DONを混餌して、2~3週間投与した結果、3-Ac-DON及び15-Ac-DONの添加による毒性の増強は認められなかったという知見になります。

また、同じ豚の知見ですが、30行目からになりますけれども、去勢の豚にDONを単独飼

料またはDONと15-Ac-DONの混合飼料を投与した結果、両投与群とも摂餌量及び体重増加量の減少が認められた。こちらは、空腸の病理組織学的検査を見ておりました、毒性病変の数及び程度が両群で抑制され、混合投与群でより明らかであったという知見がございます。

*in vivo*のところの知見のまとめといたしましては、73ページの5行目からになりますが、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideの全てを同時に比較した試験はなく、試験条件も単回投与、単一用量あるいは検査項目が摂餌量測定のみなど限られた情報であったが、3-Ac-DON、15-Ac-DONあるいはDON-3-GlucosideがDONより明らかに強い毒性を示す結果は得られてないとまとめております。

続きまして、DONとNIVの複合毒性に関する知見が、EFSAの*in vitro*の知見で2報ありましたので、追加をしております。87ページの8行目からです。IPEC-1細胞をDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV及び4-Ac-NIVの単独あるいはその組み合わせで24時間培養し、MTTアッセイで細胞活性を調べたところ、DON及びNIVの組み合わせは相乗効果を示したという知見になっております。

また、Caco-2細胞にDON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、NIV及び4-Ac-NIVを単独あるいは組み合わせで24時間培養した結果ということで、DONとNIVの2種の組み合わせ群の細胞増殖抑制は相乗効果を示したという知見がございます。

続きまして、89ページから国際機関、諸外国における評価を入れております。主に追加した部分は、90ページからのEFSAの評価を加えております。91ページ18行目から、2017年にDONの再評価が公表されて、経口摂取された3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-GlucosideがDONに代謝、吸収されると仮定された。また、3-Ac-DON及び15-Ac-DONは、DONと同様の毒性を示すと判断された。さらに、DON-3-Glucosideを評価対象物質から除外できないとした。これらのことから、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideの毒性をDONと同等として、DONのグループTDIを1 µg/kg体重/日と設定しております。

また、ヒトの食後30分以内の嘔吐のNOAEL 26µg/kg体重から、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-Glucosideのグループ急性参照用量8 µg/kg体重を設定したといったEFSAの評価を追加しております。

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38ページから91ページまで御説明いただきましたけれども、御説明いただいた内容について、御意見、御質問等ありましたらよろしくお願ひします。

佐藤先生、お願ひします。

○佐藤専門委員 55ページなのですけれども、BALB/cマウスのCD19、CD11陽性細胞について、23行目と32行目の2つ、文献を載せられているのですけれども、下のほうは一応、CD19陽性細胞（B細胞）とか、CD11のほうは陽性細胞（単球）と書かれていますけれども

も、上の文献のほうはその説明がないので、人は上から読んでくるので、多分、元文献に括弧づけがなかったからだと思うのですけれども、ここにも入れたほうがわかりやすいのではないかと思います。

それと、58ページの表についても、その文献の説明に書かれている要約についても同じことかなと思いました。

68ページの32行目、「マウス繊維芽細胞」の「繊」が違います。「線」のほうの「線維」です。

72ページの終わりから73ページにかけて、空腸の毒性病変（萎縮、絨毛の癒合、壊死性の残差及び腸上皮の融解）というのがよくわからないなと思ったので、元文献を見て確認させてもらって、何かいい御提案ができればと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

先生、どうですか。わからないですね。

○渋谷専門委員 いろいろあり過ぎて、ここで言うと結構時間がかかってしまうので、後で見直して、まとめて事務局にお伝えします。

○宮崎座長 佐藤先生、渋谷先生、ありがとうございます。

今、御指摘があったところも含めて、毒性の知見についての記載の詳細については、御指摘があったことも含めて、今後、佐藤先生、渋谷先生等の御意見も伺いながらブラッシュアップしていただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 ちょっと教えていただきたいのですけれども、87ページの8行目から15行目まで、2004と2003の論文で相乗作用、相加作用を加えましたね。

この相乗作用、相加作用というのは、薬理的にはきっと当たり前の評価をされていて、isobologramというので評価しているのですけれども、相乗、相加を決定する根拠というのが、この論文を見てもなかなか理解できなくて、どなたか専門の先生に御説明していただけると大変ありがたいと思うのです。

○宮崎座長 先生の御指摘は、相乗効果というふうに、ここでは表現しているのですけれども。

○小西専門委員 言い切っているのだけれども、この論文が正しいかという検証が欲しいと思ったのです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

○今西課長補佐 知見自体はiPadのほうに入っております。2003、2004が入っております。

○宮崎座長 論文の表現としては、どうなっていたのですか。

相乗効果というか相乗作用と相加効果とかいうそもそもの定義から含めて、再確認が必要だという御指摘ですね。ありがとうございます。

今、参照2004と2003の記載について、小西先生から御指摘いただきました。これはもう

ちょっと元論文を細かく当たるといふことも含めて、今回、御出席いただいている専門委員の方で、おわかりになる方がいらっしゃれば一番よろしいのですが、場合によっては、専門委員以外の先生にも確認いただいて、この日本語の表現を含めて、もうちょっとわかりやすく追記するということですね。

○小西専門委員 はい。

○宮崎座長 ありがとうございます。

結果の解釈について、御専門の先生に確認していただいて、この表現もさらに正確なものにしていくということで、よろしくお願ひしたいと思ひます。

そのほか、いかがでしょうか。

豊福先生。

○豊福専門委員 まず、69ページの7行目から21行目のところで、15-Ac-DON群において毒性が強いという話があつて、まとめの72の先ほど説明してもらつた2行目から6行目のところは、そこはスルーしてしまつて居るのですけれども、何か書かなくていいのかなと思ふ。

結論的には、最終的にはDONになってしまうということで、発現するから気にしないでいいと。そう考えたならばそう考えたと書いておかないと、途中を読んでいたら、15-Ac-DONは毒性が強いみたいな前振りをしておきながら、まとめのところはスルーして居るのも何だかなというのが一つ。

それから、今の相乗、相加の話も、それを受けて何も。これはEFSAに入つて居るのですか。EFSAはそれに対して何か言つて居ないのですか。

○今西課長補佐 そこは確認させてください。

○豊福専門委員 あと、91ページ、EFSAがARfD8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を設定したと書いてあるのですけれども、これの元の話は前のほうでどこかに書いてあるのですか。それは見逃したのかもしれないけれども。

このヒトの食後30分以内の嘔吐のNOAELが26 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重からのところ。

○今西課長補佐 ヒトの嘔吐の知見については、今回の資料にはまだ入れて居ないということですね。

○豊福専門委員 この中に入つて居ないですよ。突然出てきたので、どこにあつたのだろうと思つたのです。書くのであれば、入れたほうがいいのではないですか。

○今西課長補佐 わかりました。

○宮崎座長 それはヒトの知見のところ追加するということですね。

○豊福専門委員 そのほうがいいですね。

○宮崎座長 確かにそうですね。ここで突然出てくるのはあれですね。

その辺の構成についても検討をお願いします。

それから、相加効果とか相乗効果について、たしかどこかで定義したのがあつたと思ひます。その辺は、先ほどの御専門の先生に御意見を伺ふこと等を含めて、事務局のほうで

確認していただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

杉山先生。

○杉山専門委員 遺伝毒性のことについて、少しコメントをさせてください。

53ページになりますけれども、これは多分、新規でDNA損傷（コメットアッセイ）ということで、表の下に追記されていると思うのですが、後ほど私のほうからまたメールも送りますので、この書きぶりの修正案を提案させてください。

この論文は、ここにもお書きになっているように、3種類の遺伝毒性試験を使っています。サルモネラは確実に、復帰突然変異試験のほうに加えないといけないということで、別に書かないといけません。

あと、TK6、HepaRG、コメットアッセイはもちろん入っていますけれども、小核の試験も一応、データとして入っておりますので、それは整理して書き分けるということが必要になるかと思います。これは後日、メールで送らせてもらいます。

○宮崎座長 杉山先生、ありがとうございました。

御指摘の点は、杉山先生の御意見を伺いながら確認していただければと思います。

そのほか、いかがでしょうか。

合田先生。

○合田専門委員 前のところでまた見つけてしまったのですけれども、グルクロン酸のところ、例えば94ページは、3-グルクロン酸と書いていますね。それから、29ページのところの27行目とか28行目とかもグルクロン酸と書いていますけれども、ほかのところ、グルコシドは、グルコースと書かないでグルコシドと書いてあるのです。これをやるのであれば、グルクロニドにしておかないと、統一を図るという意味からまずいですね。

それから、94ページの参照7001の論文を今、見たら、論文自身が構造式を間違えていますね。糖の立体が完全に逆転をしているので、これは正しく直したほうがいいです。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございました。

○合田専門委員 書き方を、これは全部、DONのほうは3-Glucosideとずっと本文中に書いているのだから、ほかのところも、そこをグルクロン酸と書くよりも、グルクロニドに変えたほうが多分いいですね。

○宮崎座長 その辺の統一についても、確認をお願いします。

そのほか、お気づきの点はございますでしょうか。

川西先生。

○川西委員 今、眺めていたら気がついたことで、忘れてしまうとあれなので。

46ページ、47ページの赤いところで、新しい文献として1個赤字で加えていますけれども、これは72ページの27行目から29行目にかけてと同じことなのです。これは、どのように整理するかはあれなのですが、両方にひっかけたのは何か理由があったのでしょうか。なければ、恐らく前が必要ないのかなと。

○今西課長補佐 今、御説明いただいたところでは、前を消して、後ろだけ残すというほうがいいのかと思います。

○川西委員 両方入れておく必要はないですね。

○今西課長補佐 同じ知見ではありますので、同じ内容は必要ないということです。

○川西委員 はい。

○宮崎座長 それでは、47ページのほうを削除するということですか。

○川西委員 はい。

○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。

渡辺先生。

○渡辺専門委員 75ページから79ページにかけて、例えば75ページの19行目から21行目にかけて、試験に用いたNIVはというところから、産生しないとされているという文章が繰り返し5回ぐらい出てくるのです。文献207から215が同じオーサーなのかもしれませんが、何回も何回も出てきておりましたので、なので、ちょっと記述を整理したほうが良いのではないかと。

それに加えて、内容に関して、まず一つ、今、*Fusarium nivale*というのが*Fusarium*属から外されて、*Microdochium nivale*という名前を使うのが一般的なので、そこまで詳しく書かないにしても、「(=*Microdochium nivale*)」と書くとか、何か注釈があったほうが良いと思う。

あと、今、文献が見られないので、後ほど確認したいと思うのですが、精米で株を培養して、そのかびが生えた米を丸ごと粉末にして、その粉末を分析して、NIVや4-Ac-NIVが入っていないことを確認したのか、それとも、その株について、何かパイロットスタディーか何かで、米では、NIV以外のトリコテセンを産生しないとされておりという記述が、このストレインに限ってそうなのか、それとも米では*Fusarium*全体がNIV以外のトリコテセンを産生しないのか、不明瞭な書き方で、もし後者だとすると、そのようなことはないような気がするのですが、もうちょっと文献を調べる必要があると思います。

この試験に使ったサンプルに、本当にNIV以外のトリコテセンが入っていないか。4-Ac-NIVが不検出というのが、どのレベルで分析して、そういう結論になって使われているのかは結構重要な気がするのですが、文献を精査して、確認して、記述も改めたほうが良いような気がします。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○今西課長補佐 今回、厚生労働省からの諮問がDONの諮問なので、NIVの知見については今回、追加などもしてなくて、基本的には修正等はしないという方向性で考えているのです。

○宮崎座長 基本的には今、事務局から説明があった方向でいいと思うのですが、前回の評価書で、NIVにかかわる部分で明らかに修正したほうが良いという箇所があれば、当然それは修正していくべきだと思いますが、いかがでしょうか。

○吉岡評価第二課長 専門委員の方や座長とも御相談しながら、必要最小限の修正を考えていきたいと思えます。

○宮崎座長 そういう対応をとりたいと思えますので、渡辺先生、この部分については、論文精査いただいて、また改めて修正すべき点がありましたら、御指摘、御提案いただければと思えます。

よろしいでしょうか。そのほか、いかがでしょうか。

ないようでしたら、本日予定しております部分までは済みましたので、いろいろ御指摘いただいたところは、事務局で修正いただく、あるいは個別にそれぞれ御専門の先生と御相談、調整させていただいて修正するというところで、作業をお願いします。

その後のばく露状況については、この後、打ち合わせ委員の先生方に草案を作成していただいてから、次回以降に審議させていただきたいと思えますので、よろしくお願ひします。

事務局は、打ち合わせ委員の先生方と相談の上、資料作成等の協力をお願いします。

先生方におかれましては、本調査会後でも、追加、修正等お気づきの点がありましたら、事務局まで連絡をお願いします。

これで本日予定していた議事については一通り御議論いただきましたが、そのほか、事務局から何かございますか。

○今西課長補佐 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、よろしくお願ひいたします。

本日は、どうもありがとうございました。