

かび毒・自然毒等専門調査会

第53回会合議事録

1. 日時 平成30年11月5日（金）10：00～11：20

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、荒川専門委員、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、渋谷専門委員、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

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田委員

（事務局）

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、今西課長補佐、石井係長、山口技術参与

5. 配布資料

資料 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）

6. 議事内容

○宮崎座長 おはようございます。

それでは、定刻になりましたので、ただいまから第53回「食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

本日は12名の専門委員に御出席いただいております。御欠席の専門委員は、大藤専門委員、川原専門委員、佐藤専門委員、杉山専門委員でございます。

また、食品安全委員会からは、佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田委員に御出席い

ただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元にごございます「第53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。

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。

○今西課長補佐 本日の資料の確認をお願いいたします。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿の他に、資料として評価書（案）、参考資料1として「食品健康影響評価について」となっております。また、机上配布資料1として体内動態の図と、この後、川西先生に説明していただきます机上配布資料2という論文の抜粋をつけております。よろしくをお願いいたします。

不足等があれば、事務局に御連絡ください。

よろしいでしょうか。

また、関係資料は既に専門委員の先生方には送付させていただいておりますが、机の上のファイル、タブレットにも用意しておりますので、必要に応じてご覧いただきますようお願いいたします。

○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」に基づき、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、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捗を座長にお願いし、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と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捗を座長にお願いする前回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。

その他、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。

以上です。

○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りましたとおり、小西専門委員、久城専門委員、渡辺専門委員につきましては、発表されている論文、リスク管理機関の委員になっておられるというようなことから、本日も議論する際の各専門委員の参加については、前回と同様の取り扱いをしたいと思いますが、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。

それから、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。

(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、前回、9月21日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。

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、事務局から提出いただきました評価書案の「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」について、新たに追加した知見等について御議論いただきました。

本日の議事の「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」でございませけれども、前回の専門調査会での先生方からの御意見、また、専門調査会後にも多くの先生から事務局まで御意見をいただいておりますけれども、これらを踏まえて評価書案の修正をしていただいております。

本日は、修正等の内容について御審議いただきたいと考えております。

まず、修正いただいた内容について、事務局より説明をお願いします。

○今西課長補佐 それでは、資料に基づき、説明をさせていただきたいと思います。

まず、資料を1ページめくっていただき、目次をご覧ください。幾つかのパートに分けて説明させていただきたいと思います。

まずはⅠ～Ⅲ、「評価対象物質の概要」まで確認いただければと思っております。

8ページになります。

「Ⅰ. 背景」の「1. 経緯」になります。

こちらについては、前回の専門調査会で、豊福専門委員から御意見をいただきまして、修正をしております。19行目からになります。

2009年5月から同調査会で審議し、第356回食品安全委員会において、デオキシニバレノール(DON)のTDIを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、ニバレノール(NIV)のTDIを $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定する一方で、DONとNIVのグループTDIは各毒素の作用メカニズムの不明点が少なくないことから設定困難とし、それから、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、同日付で厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知したという形での修文をしております。

このように、修文をしているところについては、修文したことがわかるように黄色のマ

一カーをつけておりますので、このマーカー部分を中心に説明させていただこうと思っております。

続きまして、12ページからが「Ⅲ. 評価対象物質の概要」ということで、それぞれの対象物質の名称、分子式、分子量、構造式及び物理化学的特性をまとめているところになります。こちらの構造式については、合田先生と川原先生に作成いただきまして、それを今回、評価書に付けさせていただいているところです。

また、3-アセチルデオキシニバレノールについては、14ページの分光データについて、合田専門委員に確認していただき、修正しているところでございます。

17ページは、前回の専門調査会でタイトルを御議論いただきまして、「産生菌及び産生機序」といたしております。こちらについては、この後の20ページに小麦の中のDONの代謝の機構を示していた図があるのですが、こちらの図を削除させていただきまして、小麦の中のDONの動態については、17ページの26行目からまとめの文章をつけさせていただいております。

17ページに戻っていただきまして、26行目からになります。

「DONは、*Fusarium*属菌が産生する3-Ac-DON及び15-Ac-DONを前駆体として産生される。3-Ac-DON及び15-Ac-DONを産生する*Fusarium*属菌は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、表4の内容を入れております。

「これらのことから、*Fusarium*属菌は、大きく3-Ac-DON型、15-Ac-DON型又はNIV型の3タイプに分けられ、地理的に偏在している。また、DONに汚染した穀類は3-Ac-DON又は15-Ac-DONにも同時に汚染されていると考えられる」とまとめております。

ここは修正しておりませんが、37行目から、「DON-3-Glucoside は、*Fusarium*属菌の産生した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。このことから、DONに汚染された穀類はDON-3-Glucosideにも同時に汚染されていると考えられる」ということで、DONに汚染されているときは、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideにも同時に汚染されていると考えられるという形でまとめを入れているところでございますので、御確認いただければと思います。

先ほど説明した表4なのですが、もともと地理的分布と書かれていたところを、「試料採取地」と修正しております。

続きまして、20ページは、前回の専門調査会で渡辺専門委員から御意見をいただきました、*Gibberella*属菌について、「*Fusarium*属菌の完全世代」と脚注をつけております。

ここに関連して、戻りますが、17ページの10行目に「不完全時代」という言葉がありましたので、ここを「不完全世代」という言葉に修正させていただいております。

Ⅲまでの修正内容については以上です。よろしくお願いたします。

○宮崎座長 ありがとうございます。

Ⅲのところまで、事務局に修正点を御説明いただきました。

前回の議論を踏まえて、事務局に修正いただきました点について、御意見、御質問等が

ありましたらお願いします。いかがでしょうか。特に、御意見をいただきました先生方、御意見をきちんと反映しているかどうかについても確認していただければと思います。

よろしいでしょうか。

また後でも御指摘いただけますので、引き続き、その先について事務局から御説明をお願いします。

○今西課長補佐 それでは、21ページの「IV. 安全性に係る知見の概要」ということで、体内動態のまとめのところまで御説明させていただきたいと思います。

21ページの36行目ですが、前回の専門調査会で御意見いただきましたとおり「DONの分解あるいは代謝物の名称及び構造式は別紙1に示している」と追記し、別紙1については、98ページにつけております。こちらの構造式等につきましては、川原先生、合田先生に作成いただいたものをつけさせていただいているところでございます。

それでは、もう一度、22ページに戻っていただければと思います。

○宮崎座長 合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 98ページの上から3つ目のiso-DON-3-GlcAは、私は見た記憶がないのですが、これは明らかに構造式が違いますよね。

これは今、論文も一生懸命引いているのですけれども、何でこんな構造式にイソデオキシニバレノールという名前をつけたかということも気持ち悪いのですよね。本当に合っているのかどうか気持ちが悪い。

これは少なくとも、左側の六員環のところ、上は二重結合が必ずあるということが、今、見ている論文には出ているのですけれども、それ以外に、エポキシ基ここでは構造が下になってしまっているのです。上にならなければいけないのですけれども。

水酸基が入って、ケトンが水酸基に還元されていますよね。多分、それをイソデオキシニバレノールと言っているとすると、isoではないから、どこか立体が1カ所ひっくり返っているぐらいなのかなと思うのだけれども、少なくとも今、見ている論文ではそうなっているんで、この辺をもうちょっと徹底してケミストと調べないと、これについてわからないです。私はこれは調べていないです。

ですから、少なくともこれは訂正しなければいけないです。この世界でいわゆるiso-DONと言われているものが何かということについて、ほかの先生方もぜひ確認をしておいていただければと思います。これは少なくとも再訂正しなければいけないものです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

98ページの一番下のiso-DON-3-GlcAのところですね。これについては、今、合田先生から御指摘がありましたが、事務局のほうでも確認していただくのと、その他委員の先生方も、資料等をお持ちでしたら事務局のほうへお知らせいただければと思います。よろしくをお願いします。

それでは、説明のほうを続けて。

○今西課長補佐 それでは、もう一度22ページに戻っていただければと思います。

まず28行目から、DONを経口投与したブタの尿の知見になっております。ここも、原著に基づきまして、DONとDOM-1の合計量に対するDOM-1の割合が4.8、こちらが尿中です。糞便中に排泄されたDONとDOM-1の合計量に対するDOM-1の割合は97.4%であったという形で修正をしております。

続きまして、23ページの33行目については、「試験では」と追記しております。

また、24ページで、漢字の訂正で「継時」を「経時」と修正しております。

5行目ですが、渋谷専門委員からの御意見を踏まえて、「血液循環」というところを「血中に入る」と修正しております。

続きまして、26ページになります。33行目から「デオキシニバレノール-3-グルクロン酸」を「グルクロニド」という形で修正をしております。

続きまして、28ページの14行目から、ボランティアによるDON-3-Glucosideの投与について投与量の記載が抜けておりましたので、「1 μ g/kg体重の割合で」と追記しております。

続きまして、29ページ、30ページになりますが、29ページの最後の行は、「トリグリセライド」を「トリグリセリド」という形で、渋谷専門委員の御意見で修正しております。

また、30ページ、20行目の知見になりますが、「形態的傷害」となっておりましたところを「細胞傷害」という形で修文をしております。

続きまして、31ページになります。

こちらは体内動態のまとめという形でつけておまして、11行目から32行目で説明しております。この説明に関する体内動態の図について、前回、専門調査会で御議論いただきまして、その内容を踏まえまして、宮崎座長とも相談しながら、図を事務局で作成いたしました。

32ページは小さい図になっておりますので、机上配布資料1で大きな図をつけております。こちらの図について御議論いただければと思っておりますが、今回、事務局で作成した図については、1枚目がDONの体内動態の図になっております。1枚めくっていただきますと、3-Ac-DON、15-Ac-DONの体内動態の図をつけさせていただいております。3枚目はDON-3-Glucosideの体内動態の図をつけさせていただいております。

DONは門脈に入りまして肝臓で代謝された後、腎臓から排泄されるルート、胆管から胆汁を介して消化管に戻るルート、腸内微生物でDOM-1になって糞便に出るルートというような形で、それぞれのルートを図で表しております。

これから先生方にいただく御意見を踏まえて事務局のほうでも修正等したいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

「IV. 安全性に係る知見の概要」のうち、「1. 体内動態に関する知見」について修正点と、新しく作成していただいた図について御説明いただきました。

この部分の修正、特に模式図を書いていただきまして、私も一応確認しましたがけれども、

このところについてはぜひ委員の先生方にも細かく確認していただければと思います。

御意見、御質問等がありましたら、よろしく申し上げます。

この動態のところはややこしいので、ゆっくり見ていただいて、確認していただければと思います。

特に3番目の図が、ごく一部は配糖体のまま吸収されるということと、多くは腸内微生物で糖がとれてDONだけになって吸収されるというようなところが、限られたスペースなのでぐちゃぐちゃとしておりますが、多分これで間違いないと思うのです。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 多分、実験データからこう書かれているのだと思うのですけれども、2枚目の3-Ac-DONとか15-Ac-DONは一旦DONになるというのはわかるのですが、DONになった瞬間に1枚目のDONと同じような動きをするはずで、そうすると、糞便にDONそのものも出てくる可能性も十分あるだろうと思うのですけれども、これは書かなくていいのですか。

○宮崎座長 確かにそうですね。ただ、実験データでどうだったのですか。

○合田専門委員 だから、実験データで、アセチルDONは量が少ないから、DONが出なかったということがあるのだったら全然構わないです。単純に考えると、アセチル化は切れるだろうと思いますから、DONになっても問題はないのですけれども、それ以降のところ、量の関係で全部グルクロニドになるのだったら、それはそれでいいです。

○宮崎座長 ありがとうございます。

御指摘のとおりで、文献情報だけから整理すると多分こういうことになるのだろうと思いますけれども、おっしゃるとおり、量の問題はともかく、一部は恐らくDONのまま出ていくのかなと思いますので、その辺、もう一度事務局のほうで関連の論文を精査していただいて、基本的には1枚目と2枚目は、DONになってからは同じはずですので、もう一度確認をお願いします。

小西先生、お願いします。

○小西専門委員 今のところの続きなのですけれども、1枚目のDONのところでは、肝臓でDON-3-GlcAとDON-15-GlcAができるというのは、これはグルクロニドが3か15のどちらかにつくということだと思うのですけれども、2枚目の場合、消化管から2本矢印が来ていて、1本目はDONになって、1枚目と同じ代謝が行われるだろうと。2本目の線は、そのまま入るだろうということを言っているのでしょうか。

○今西課長補佐 2本目の線は小腸粘膜上皮細胞でDONになるというラインとして、上の線は3-Ac-DON、15-Ac-DONとして門脈に入って肝臓でDONになるというラインと、そこを区別して書いている図になっております。

○小西専門委員 この一部が脱アセチル化というところは、この矢印になっているのはDONだけで、脱アセチル化していないものは消化管に残っていますという意味ですか。

○今西課長補佐 ここのラインは、小腸の粘膜上皮細胞のところの一部がDONになるとい

うことを図式にしていますので、それ以外のほうはそのまま下の矢印で消化管のDONとなる形で考えております。

○小西専門委員 わかりました。

○宮崎座長 小西先生、その辺のところは、31ページの13行目あたりですね。小腸粘膜上皮細胞あるいは肝細胞で脱アセチル化が行われるというようなところを図に表現したところだと思います。

○小西専門委員 一部という言葉がここに入っていないから、全部が行くのかなと13行目と14行目が読めたものですから。済みません。

○宮崎座長 豊福先生、お願いします。

○豊福専門委員 今の関連で、2枚目の図で言うと、2本目のラインが消化管上皮で脱アセチル化というイメージにならないので、そのまま通り抜けているみたいだから、一回矢印を途中で切ったらいいのではないですか。それで、この上皮で行われているみたいなイメージにしたら、ちょっとはわかりやすくなるのかなと。

それから、2枚目でDONが直接糞便に行くというのは、3枚目にはその経路があるのですよね。そうすると、2枚目もあってもいいのかなと思ったのです。

○合田専門委員 2枚目もあるよね。

○豊福専門委員 2枚目にあっても、そのパスウェイがないというのは理論的にはおかしくないのと。

○合田専門委員 だから、それは1枚目のパターンと同じで。

○豊福専門委員 そういことです。

○宮崎座長 それはそのとおりで、それについても確認していただければと思います。

今、豊福先生から御指摘いただいた前半のほう、消化管粘膜上皮での変化というところについては、もう少しわかりやすくということで、矢印を区切って、ここで変化して、それから門脈を介して入ってくるというところですね。また、よりわかりやすく修正を検討していただければと思います。

その他、いかがでしょうか。

久米田先生、お願いします。

○久米田専門委員 まとめとこの絵を見ながらいくと、小腸粘膜上皮細胞という言葉が絵の中にないので、少しこのところを説明してあげたらどうか。胆管とか門脈があるので、ここに小腸粘膜上皮細胞という言葉を入れたらどうかなと思います。

○合田専門委員 入れて、豊福先生が言われたように、矢印を一旦切って2段階にするとわかりやすいですよ。

○豊福専門委員 このイメージ的に上皮細胞っぽくなっているなどは思うのだけれども、確かに字は書いていないのですよね。

○宮崎座長 御指摘ありがとうございます。

よりわかりやすくということで、矢印を切るということと、小腸粘膜上皮という文言を

入れるという御指摘をいただきました。御指摘を踏まえた修正を事務局に検討していただければと思います。

その他、いかがでしょうか。

荒川先生、どうぞ。

○荒川専門委員 基本的にはこの矢印の先には、変換したものが書いてあるのですけれども、1枚目のDONがそのまま肝臓でDONになっているのと、3枚目のDON-3-GlucosideがそのままDON-3-Glucosideになっているのだけが矢印の先が変わっていないので、ここら辺が混乱するかなという気はしたのですけれども。

○宮崎座長 確かに、矢印の先は変化したものということが基本だと思いますけれども、荒川先生の御指摘だと、例えば1枚目のDONが消化管に入ってきて、そのまま門脈を通過して肝臓に行くところはどういうふうに表現したらと。そのまま変化なしに行くのも、行き先のところで書いておいたほうがいいのかと思います。

○荒川専門委員 確かにそうかもしれないですね。

最終的に行き先は括弧で書いてあるので、括弧で書くとか。逆に混乱しますかね。そうしたら、このままでもいいかもしれないです。

○宮崎座長 事務局のほうでの考えは、私もこれでいいと思ったのですけれども、括弧で書いてあるところは、例えば肝臓から胆汁に排泄されるもの、糞便として外に排泄されるもの、尿として出ていくものということで、それぞれの臓器、組織から出ていくのはこういう形でということで括弧書きされていると思います。そういう整理だと思います。

事務局のほうから、何か補足はありますか。

○今西課長補佐 座長の御説明のとおりなのですが、要するに、排泄とかそういうところを括弧で書いておまして、肝臓のほうのDON-3-Glucosideについては、代謝ということもわかるような形での図式で表しています。

○宮崎座長 荒川先生、よろしいでしょうか。

○荒川専門委員 はい。

○宮崎座長 その他、いかがでしょうか。

前回の図よりは非常にわかりやすくなったと思いますけれども、いろいろ代謝過程が複雑なものですから、まだ若干の修正が必要かもしれませんので、また後でお気づきの点がありましたら、事務局のほうへお知らせ願いたいと思います。

その他の事務局に前回の指摘を踏まえて修正していただいた部分の確認をもう一度お願いしたいと思いますが、その他の部分について、いかがでしょうか。

久米田先生、どうぞ。

○久米田専門委員 文章のことなのですが、26ページの15行目です。「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」の後なのですが、「このことから、ヒトの大腸の微生物はB-グルコシダーゼ活性を有していると考えられると報告された」という結論なのですが、ここはもう少し説明ということで、ヒトの大腸の微生物の

β-グルコシダーゼによってDON-3-GlucosideがDONに変わるということが報告されたと書いたほうが良いと思います。β-グルコシダーゼ活性を大腸の微生物が持っているということが重要なのではなくて、それによってDON-3-GlucosideにDONに変わったということがその論文の結論だと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

26ページの15行目から17行目までの文章ですけれども、この論文の言わんとしていることは、配糖体が糞便と共培養するとDONに分解されるということなので、ヒトの大腸の微生物、これが意味することは、大腸の微生物のβ-グルコシダーゼ活性によってDON-3-GlucosideがDONに分解されてフリーのDONになったと考えられるという報告であるということで、微生物のβ-グルコシダーゼによる代謝というところがメインに出てくるような文章表現になっているということだと思いますけれども、今の久米田先生の御指摘を踏まえて、事務局のほうで修文を御検討お願いします。

その他、いかがでしょうか。

豊福先生、どうぞ。

○豊福専門委員 だんだんわかりやすくなってくると、さらに要求が高くなってきて。例えば一番上の図で、直進するのと右折するのとの比率はわかるのですか。

つまり、真っすぐ行くのと、そのまま消化管ですり抜けてしまうものと、消化管で吸収されて門脈のほうに行く比率はわかるのですか。

○宮崎座長 例えば、線の太さを変えるとか、そんな感じですか。

○豊福専門委員 そう。そういうデータがあるのだったら。

○今西課長補佐 こちらで確認している限りではわからないですので、もしお持ちとか、御知見があればお教えいただければと思います。

○宮崎座長 1枚目で言えば、糞便にDONがそのまま出るよりは、たしか90何%と数字がさっきあったと思いますが、DOM-1になるのがほとんどで、DONがそのまま出るというのは非常に少ないというデータもあったと思いますので、具体的な数字はなかなか入れ込めないでしょうけれども、場合によっては線の太さを変えるとか、こっちがメインだというようなところは、もし書き込めるところがあれば書き込むという御指摘だと思います。

だんだん難しくなってきましたけれども、もし可能でしたら事務局で再確認していただいて、大ざっぱに線の太さぐらいで、どちらがメインでどちらが従だというようなところがある程度わかる部分があれば、だんだん宿題が増えて申しわけないですけれども、よろしく願いいたします。

その他、いかがですか。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 エディトリアルなところですが、36ページの図3の主なNIVの変換・代謝の概要のところ、構造式の、6位の先の16位とか15位のところについて、この印刷だと、CH₂OHが脱エポキシ化ニバレノールでは消えているのですよね。要するに、構

造式が一部隠れているから、これは見える状態にしてください。

○今西課長補佐 わかりました。

○宮崎座長 これは、ワードの編集の過程で切れてしまったのですかね。途中で切れているだけで、原図はそのままあると思いますので、表示の範囲をちょっと変えていただくだけだと思いますので、よろしくお願いします。

その他、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

先ほども言いましたけれども、この模式図についてはさらによりわかりやすくということで、またお気づきの点も後にあるかと思しますので、お気づきの点がありましたら事務局へお願いします。

それでは、この体内動態に関する部分までの議論を終了して、次に実験動物等による毒性についてのところから、事務局から説明をお願いします。

○川西委員 ちょっといいですか。私は委員として途中から加わって、もともとこの模式図の作成は食品安全委員会的に言うと結構意欲的で、ぜひこういう形にしたほうがいいなと私は個人的に思っているのですけれども、そこに余りいろいろなことを持ち込み過ぎると、これは違う、あれは違うとなるので、そのあたりは御要望に沿えない部分は多分出てくると思いますが、その辺は御理解いただければと思います。

ありがとうございます。

○宮崎座長 川西先生、ありがとうございました。

御指摘のとおりで、先ほどの線の太さ云々もそうですけれども、無理に変えていただく必要はありませんので、確実な情報があって、よりわかりやすくということであればということで、御判断いただければと思います。

○今西課長補佐 よろしいでしょうか。

それでは、36ページの13行目からが毒性に関する知見になっておりますので、こちらから説明させていただきます。

前回の専門調査会で、この毒性のところについては、DON、3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideについて、まずはDONの毒性を中心にまとめて、毒性の比較については後ろの「その他」で記載すると御審議いただきましたので、23行目からになりますが、「3-Ac-DON、15-Ac-DON及びDON-3-GlucosideはDONに代謝されることからDONの毒性を中心にとりまとめた」という一文を追記しております。

それから、37ページは、渋谷専門委員からの御意見、佐藤専門委員からの御意見がございまして、7行目については「睾丸」を「精巢」、11行目がリンパ球の「腫大」と修正しております。

続きまして、42ページは、亜急性毒性のマウスの知見になっておりますが、こちらは佐藤専門委員からの御意見で、ここはもともと「心膜炎」となっておりますが、もとの論文を確認いたしまして、「心外膜炎」という形で修正しております。

続きまして、43ページになります。

15行目からになります。参照5035番の論文に基づき「3カ月齢または22カ月齢のマウスに0、1、2.5または10mg/kgでDONを14日間混餌投与した結果、10mg/kg混餌投与したマウスの体重は、月齢によらず、ほかの群に比較して有意に減少した」と修文をしております。

続きまして、45ページのサルスの知見になります。こちらも渋谷先生、佐藤先生の御意見で、脳血管の「拡張」と修文をしております。

続きまして、慢性毒性・発がん性のほうの修文ですが、48ページの15行目、16行目は、渋谷専門委員の御意見で修正しております。

49ページについても渋谷専門委員、佐藤専門委員から御意見をいただきまして、15行目になります。「生殖細胞変性」のところを「精上皮細胞変性」、「精子保持」のところを「精子停留」という言葉に修文をしております。

続きまして、遺伝毒性の50ページになります。

こちらは宮崎座長から御意見をいただきまして、27行目になります。Salmonella Typhimuriumの表記の仕方をこのような形で修文していただきまして、これ以降、この形で整理させていただいております。

続きまして、50ページの38行目からになります。こちらは杉山専門委員の御意見をいただきまして、「DONは、S.Typhimurium TA98、TA100及びTA102を用いた復帰突然変異試験、TK6及びHepaRG細胞を用いた小核形成試験及びコメットアッセイで、遺伝毒性を認めなかった」と修正をしております。

続きまして、免疫毒性の箇所になります。

54ページの8行目からの知見になります。CD19陽性細胞（B細胞）、CD11陽性細胞（単球）と、それぞれの細胞についてどういう細胞なのかわかるような形で修文をいたしております。

続きまして、58ページになります。

17行目の修正になります。ここは「糸球体間質において」というところを渋谷専門委員から「メサンギウム基質」、佐藤専門委員から「メサンギウム領域」という言葉での修文をいただいております。こちらについては、後ほど先生方に確認して修文させていただきたいと思います。

続きまして、65ページになります。

22行目になります。渋谷専門委員の御意見で、「成長ホルモンシグナル」の前に「肝臓で」を追加しております。

66ページから「③ その他」という知見をまとめているところになります。

このその他の知見のところ、先ほどご説明しましたとおり、DONと3-Ac-DON、15-Ac-DON、DON-3-Glucosideの比較の毒性を入れ込んでいただきまして、「a. リンパ球におけるDONの毒性」のような形で、それぞれの毒性がどういう毒性なのかということがわかるようにタイトルをつけております。aについてはリンパ球におけるDONの毒性の知見を

まとめているという形になります。

こちらについては、67ページの4行目ですが、渋谷専門委員の御意見で「8-」と入れております。

また、7行目からの「骨髄細胞におけるDONの毒性」ということで、いわゆる10のマイナス何乗というところが上つけになっていないということで、一部修正をしておりますが、今見ていると現段階でも11行目、12行目の-6、-8が上つけになっておりませんので、こちらはまた事務局のほうで修文をさせていただきます。

28行目からは、「消化管上皮細胞におけるDONの毒性」というタイトルで追加しております。

続きまして、68ページは新たな部分を追加しておりますが、「d. DONの消化管ホルモン分泌への影響」というタイトルで、小西専門委員から御意見をいただいた知見を追加しております。

追加しております知見については、16行目からの10004という参照番号のものを追加しているのですが、同じ著者、同じグループの知見が参照2055になっておりまして、実は2055は75ページのほうで前回から引用しております。この2055についても、この10004の知見の前につける形がわかりやすいということで、ここの部分を追加しております。

具体的には、11行目からになりますが、「水のみ与え8時間絶食したマウスにDONを0、2.5、5または10mg/kg体重で単回強制経口投与し、摂取量や6時間までの血漿中の満腹ホルモンである消化管ホルモンCCK及びPYY3-36を測定したところ、全投与群の投与後6時間まで摂取量が減少するとともに、CCK及びPYY3-36が増加した」という知見です。また、その後につき、同じグループになりますが、「水のみ与え8時間絶食させたマウスに消化管ホルモンCCK及びPYY3-36の分泌を誘発するカルシウムセンシング受容体、またはtransient receptor potential ankyrin-1、それぞれのアンタゴニストであるNPS-2143またはルテニウムレッドRRを強制経口投与し、投与30分後にさらにDONを2.5mg/kg強制経口投与して摂取量を測定した。NPS-2143及びRRはDONによる摂取量の減少を抑制するとともに、DONを投与して2時間の血漿中のCCK及びPYY3-36の上昇を阻害した」という知見でございます。

続きまして、27行目からは「DONの毒性発現の増強と抑制」というタイトルを追加しております。

(a) についてはリポポリサッカライドの知見になります。こちらについては35行目から次のページの2行目までが参照1024になっております。その後、4～22行目が参照1011、それ以降から35行目までが1023で、その後から70ページまでが1010と、4つの知見になっております。これはもとの案ではまとめて書いていたところを4つそれぞれに分けて、今回追記した形としております。

続きまして、70ページになりますが、このfから、in vitro、ex vivoの毒性の比較の知見を入れております。

こちらについては、71ページになりますが、「50%芽球形成」というところを「マイトジェン誘発芽球形成の50%」という形に、渋谷専門委員の御意見で修正しております。

また、このin vitro、ex vivoの知見については表13にまとめております。

74ページの1行目から、このin vitro、ex vivoの知見のまとめの文章を事務局で作成して入れております。「3-Ac-DON及び15-Ac-DONは、in vitro試験で細胞毒性が確認されており、15-Ac-DONの毒性はDONよりも高い例が報告されているが、IV. 1. (3) のまとめの通り」ということなのですが、これは先ほどの図の議論をしていただいた31ページのまとめを指しております。この31ページのまとめの通り、「経口投与による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として毒性が発現すると考えられた」としております。また、「DON-3-Glucosideは、in vitro試験で毒性が低いことが確認されているが、IV. 1. (3) のまとめの通り経口投与したDON-3-Glucosideの一部はDONに変換され、DONとして毒性発現すると考えられた」と入れております。

その後、10行目からになりますが、gといたしまして、in vivoの比較毒性をまとめております。

先ほど、「消化管ホルモン分泌への影響」で追記していた2055の知見については、75ページの1～16行目の知見になっておりまして、同じグループの知見というのはこの知見になっております。

続きまして、89ページ、「DONとNIVの複合毒性」になります。

こちらについては、90ページの12行目からのIPEC-1細胞に関する参照2004の知見、16行目のCaco-2細胞に関する参照2003の知見について、表20に追加されておりましたので、今回追加しております。

また、相乗効果を示したということについて御説明をいただきたいという御意見がありましたので、この後、川西委員から御説明いただきたいと思っております。

続きまして、94ページになります。

EFSAの評価の記述になっておりますが、38行目のところに、ヒトの食後30分以内の嘔吐のNOAEL26 μ g/kg体重から、EFSAがARfDを8 μ g/kg体重と設定したという知見を詳細に入れたらどうかという御意見がございまして、今、文献を収集しているところです。文献が確認できれば、「ヒトにおける知見」の疫学のところに追記しようと思っております。

以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

実験動物の知見から毒性の最後のところまで、事務局に修正の箇所を御説明いただきました。御意見、御質問等がありましたらお願いします。いかがでしょうか。

合田先生、どうぞ。

○合田専門委員 エディトリアルとかマイナーなところですけども、53ページの14行目、Salmonella Enteritidisは、Enteritidisは血清型だから、ここはイタリックにならないです。

○今西課長補佐 14行目。確認できました。修正します。

○宮崎座長 これは修正をお願いします。

その他、いかがでしょうか。

○今西課長補佐 よろしければ、川西委員のほうから御説明をしていただいてもよろしいですか。川西先生、よろしく申し上げます。

○川西委員 私が説明可能なのは、前回のときに、小西委員のほうから、相乗効果の論文に関して、Combination Index、CIというものが使われているのだけれども、それはどういうことかという問いがあって、その部分は解析をしている論文が引用している、Chouという大変この分野では高名な先生の研究に関することを簡単にコメントさせていただきたいと思います。

Chouさんは台湾の出の方で、アメリカにずっとおられるのですけれども、いろいろな薬理作用の相加相乗、アンタゴニスト、阻害の関係を数理統計的に簡便に評価するという理論を組み立てて、机上配布資料2があるかと思いますが、これがChou先生のこの辺の理論に関して実践を含めて一番まとめられた総説、Pharmacological Reviewで、これは大変サイテーションインデックスが高い論文なのですけれども、直接こういうことに興味がある先生がおられたら、これを読んでください。

ただ、これは数学が多少好きな人ではないと追いつけないところが理論の部分はあると思います。ただ、直感的に言えば、この机上配布の最後のページにFIG. 6というものがまとめられていますけれども、FIG. 6の図の下のほうに、 $CI = D_1 / (D_x)_1 + D_2 / (D_x)_2$ とありますけれども、Chouさんが非常に有名なのは、この関係、 D_1 、 D_2 というのはそれぞれ2つの薬物の濃度に当たりますかね。それから、 D_x 、 $(D_x)_1$ 、 $(D_x)_2$ というのは ED_{50} の濃度に当たって、これを $D_1 / (D_x)_1 + D_2 / (D_x)_2$ というので、 X が ED_{50} とすると、これを足して1以上がアンタゴニスト、この足したものが1になれば相加作用、1以下が相乗作用になる。

こういう関係では、受容体とアゴニストとの結合理論とか、酵素のいろいろな速度論的な理論がありますけれども、こういう形で相加相乗に関する解析ができますよということを数理統計的に証明して、これを実際に提案した。

ですから、上の図のbが非常にわかりやすいかと思いますが、この斜めの直線上に乗っていれば相加作用です。それで、それぞれ D_1 、 D_2 でデータを求めてみたときに、この直線の内側にある場合は相乗作用です。外側にある場合はアンタゴニスティックに出ていますよという形で単純化できるということを提唱して、なおかつ、これが解析できるソフトウェアを公開した。

どうも読んでみると、Chouさんの息子さんが13歳のときにつくったと書いてある。そういうものが公開されているので、これを使ってたくさんの人たちがこの相加相乗作用の解析を行っている。

この評価書の中で引用している論文も、Combination Indexを使って評価して、この

Pharmacological Reviewの635ページだったか、636に、ちょうどCombination Indexが幾つ以上の場合は強い相乗作用とか、このぐらいは普通だということで表が一応提案されているのですけれども、多くの研究、特に抗がん剤を組み合わせた療法の相乗作用なり、その組み合わせなりを非常に多くの人たちがこれを使って解析しています。

そういう具合に、この理論そのものは疑われていなくて、たくさんの方が使っていて、研究者が使いたければ、この中で引用されているサイトからダウンロードしたり、Chou先生に言えばダウンロードして使えたりというものであって、そのこと自体は恐らくこの分野ではほとんど疑問なしに使っていい方法だということになるかと思います。

ただ、その後の解釈、そういうふうに出たときにどう考えるかというのはまた別問題ということで、前回の疑問はこのCIって何だろうということでしたので、以上、簡単ですけれども、報告させていただきます。

○宮崎座長 川西先生、どうもありがとうございました。

今、御説明いただきましたように、このCIというものを計算して、1以下であれば相乗的であるという判断で、この引用の参照2003と2004はそのような解析をした結果、相乗作用を示したというような結論になっているということだろうと思います。

よろしいでしょうか。

○小西専門委員 川西先生、非常にわかりやすい御説明をしていただきまして、どうもありがとうございました。論文として評価書に入れるには十分な根拠があるということがわかりました。

また、こういう相乗作用とか相加作用の場合は、90ページに入れてあるように、NIVとDONの関係は、今回は直接的には関係ないかもしれないのですけれども、そこで新しい知見として入れるということも適当ではないかなと思っております。

ありがとうございました。

○宮崎座長 小西先生の御指摘のように、こういう解析の手法でやると赤い線のようになって相乗的であるということですが、私が個人的に思うのは、なぜこうなるのか、メカニズム的なところまではっきりわかると、実際にこの2つがどういう複合作用があるのかという理解が深まって、またこれも評価書に反映ということもできるかなと思います。

どうぞ。

○川西委員 この論文を読みますと、結果は相乗というところをもちろん強調しているわけですが、それはED₅₀の領域ではなくて、ED₁₀とかED₂₀というところは相乗的に出ますよと。それで、50を超えるところは、むしろインヒビトリーというか、そういうデータに大体なっているのです。

だから、なかなか物事は複雑で、もちろん低濃度のときには相乗ということなのだろうと思いますけれども、簡単にこれをそのままそうだよねとは。これは細胞レベルの実験ですし、実際にこういうリスク評価のときにどう考えるかみたいなのはよくよく考えなくてはと、私はデータについては感じました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま川西委員からいただいた情報も踏まえて、今回事務局から修正いただいた箇所について改めて御確認いただいて、御意見等がありましたらよろしく申し上げます。

渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 58ページですけれども、17～18行目のメサンギウム基質かメサンギウム領域かという記載なのですが、どちらでも構わないのですけれども、原著を当たりましたら、Mesangial IgA depositという書き方がメインで、1カ所Mesangial regionと書いていますので、メサンギウム領域という形で修正いただきたいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、58ページの17行目のところはメサンギウム領域ということで。

ありがとうございます。

○渋谷専門委員 もう一点、大したことではないのですが、72ページの22行目の「トリコテセン」の「セ」と「ン」の間が抜けております。

○宮崎座長 72ページの22行目の「トリコテセン」に随分スペースが入ってしまっていますね。ありがとうございます。

そのほか、お気づきの点はございますでしょうか。

豊福先生、お願いします。

○豊福専門委員 これもエディトリアルですけれども、59ページの17行目は「肝」でいいのですか。肝臓と言わないのですか。黄色でハイライトされている直前で、「肝において」と書いてあるのですが、「肝臓において」では。

○宮崎座長 ありがとうございます。

これも修正をお願いします。

資料が膨大になりますので、またお時間のあるときに改めて全体を御確認いただいて、お気づきの箇所がありましたら事務局のほうへお伝えいただきたいと思います。

その他、ございませんでしょうか。

合田先生、お願いします。

○合田専門委員 文献を調べてからと思ったのですけれども、先ほどのスペースがあった72ページ目の22行目ですけれども、「(3位、エポキシル基、14位)が水素結合」としてあるけれども、14位は水素結合しないよなと思いながら見ていたので、ちょっと論文を確認します。

14位はメチルですよ。メチルは水素結合しない。

○宮崎座長 ありがとうございます。

合田先生、確認のほう、よろしく申し上げます。

そのほか、いかがでしょうか。

ないようでしたら、本日御審議いただく内容は以上ですので、これで本日の議論は終わりにしたいと思います。

事務局は、本日もまたいろいろ御指摘いただきましたので、それを踏まえた修正の作業等をお願いします。

この後のⅣの「5. ばく露状況」については、まず打合せ会のメンバーの先生方に素案を作成いただいて、次回以降に審議させていただきますので、よろしくお願いします。

事務局は今後も打合せ委員の先生方と連携をとりながら、資料の作成についてよろしくお願いします。

また、繰り返しになりますけれども、委員の先生方におかれましては、また改めて資料を確認いただいて、お気づきの点がありましたらぜひ事務局まで御連絡をお願いします。

これで、本日予定された議事については御議論いただきました。

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○今西課長補佐 その他の議題は特にございませぬ。

○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。

次回については、日程調整の上、また改めてお知らせいたしますので、よろしくお願いします。

本日はどうもありがとうございました。