

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第58回会合議事録

1. 日時 令和7年7月16日（水） 14:30～17:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) オクラトキシンA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)

渋谷座長、荒川専門委員、内山専門委員、大城専門委員、久城専門委員、
佐藤専門委員、津田専門委員、山下専門委員、吉成専門委員

(専門参考人)

小澤専門参考人、川口専門参考人、渡辺専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、祖父江委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、古田評価第二課長、蟹江評価調整官、
水野課長補佐、小財評価専門官、山口技術参与

5. 配付資料

- 資料1 令和7年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案）
- 資料3 オクラトキシンAのリスク評価に引用可能な文献選定の方法（第57回
かび毒・自然毒等専門調査会資料6（更新版））
- 資料4-1 吸収、分布、代謝、排泄に係るOTA評価書第1版以降の追加知見
（案）
- 資料4-2 亜急性毒性・急性毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）
- 資料4-3 慢性毒性・発がん性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）
- 参考資料1 食品健康影響評価について「食品中のオクラトキシンAの規格基準の

設定について」(令和6年2月28日付け厚生労働省発健生0228第1号)

- 参考資料2 平成26年1月27日付け「かび毒評価書オクラトキシンA」
参考資料3-1 食品中のオクラトキシンAの規格基準の設定に係る評価の考え方
(案)(第56回かび毒・自然毒等専門調査会資料)
参考資料3-2 Risk assessment of ochratoxin A in food (EFSA, 2020)
参考資料4 文献リスト等一覧

6. 議事内容

○渋谷座長 定刻となりましたので、ただいまから第58回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

事務局から、現在の出席状況の報告をお願いいたします。

○水野課長補佐 事務局の水野でございます。

先生方におかれましては、お忙しいところを御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日の会議は、ウェブ会議システムを併用した形で公開で開催をしております。本専門調査会の様子につきましては、食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

本日の会議につきましては、9名の専門委員に御出席いただいております。

荒川専門委員は後ほど入られる予定でございます。

また、小澤専門参考人、川口専門参考人、渡辺専門参考人に御出席をいただいております。

本日、食品安全委員会からは、山本委員長、浅野委員、祖父江委員が御出席です。

続きまして、事務局の人事異動について御報告をさせていただきます。

事務局次長でありました及川が異動しまして、7月1日付で後任として前間が着任をしております。

○前間事務局次長 7月から事務局で勤務をしております前間です。よろしく願いいたします。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

続いて、評価調整官であった寺谷が異動しまして、7月8日付で蟹江が着任しております。

○蟹江評価調整官 蟹江と申します。よろしく願いいたします。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

本日、ウェブ会議システムを併用して行いますので、会議を始める前に、ウェブ会議形式で御参加いただく方への注意事項を簡単にお伝えいたします。

発言者音質向上のため、発言しないときはマイクをオフとさせていただきますようお願い

いたします。御発言いただく際ですけれども、ウェブ会議画面上の挙手ボタンを押していただきますようお願いいたします。発言の最後ですが、「以上です」と御発言をいただき、マイクをオフとしてください。

音声接続不良や通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにすることや再入室により改善する場合もございます。マイクが使えない場合には、ウェブ会議システムのメッセージ機能によりお知らせをお願いいたします。全く入室できなくなってしまった場合には、事務局までお電話いただきますようお願いいたします。

また、議事中、議決事項等に関する意思確認をいただくことがございますが、御賛同の場合には手で丸をつくる、御意見がある場合には挙手ボタンを使用していただくなど、意思表示のほうをいただきますようお願いいたします。

以上がウェブ会議における注意事項となります。

本日はどうぞよろしくようお願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、事務局から、本日の議事と配付資料について説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 それでは、本日の議事と配付資料について確認をさせていただきます。

本日の議事ですけれども、「オクラトキシンAに係る食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本日の資料ですが、議事次第、専門委員名簿のほかに、資料が資料1から資料4-3までの6点、参考資料が参考資料1から参考資料4までの5点、机上配布資料が机上配布資料1から5までの5点となっております。

不足等ございませんでしょうか。不足がございましたら、事務局までお知らせをいただければと思います。

○渋谷座長 続きまして、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行ってください。

○水野課長補佐 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をいたします。

先生方から御提出いただきまし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でした。

以上です。

○渋谷座長 御提出いただいた確認書について相違はなく、ただいまの事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

(専門委員首肯)

ありがとうございます。

本日は、本年度の運営計画についての説明があると聞いていますので、事務局から説明をお願いいたします。

○古田評価第二課長 それでは、資料1に従いまして、令和7年度の食品安全委員会の運営計画を簡単に説明いたします。

資料1の1枚目をめくっていただきまして、まず目次でございます。第1、第2から第9までございまして、第1、第2は総論的な事項、第3以降は各論的事項が記載されております。ここで4つほど主要なポイントがありますけれども、第3の「食品健康影響評価の実施」、第5の「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、第6の「リスクコミュニケーション・情報発信の促進」、第8の「食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」といったところが主要なポイントとなっております。

2ページを御覧いただきますと、第1のところに「令和7年度における委員会の事業運営方針」が記載されておまして、ここでは国民の健康の保護を最優先として、所掌事務を円滑かつ着実に実施するという基本方針を記載してございます。

第2「委員会の運営全般」に関しましては、変わったところと申しますと（5）ですけれども、「リスク管理機関との連携の確保」ということで、令和6年4月、厚生労働省から消費者庁へ食品衛生基準行政が移管されたことを踏まえて、引き続き、リスク管理機関との連携を確保するということが記載されております。

（6）につきましても、委員会においてDXを進めていくということで、毒性評価結果等のデータベース化に向けた検討を進めるでありますとか、AI等活用してきた機械翻訳などの実用化を進めていくということが記載されております。

次のページなのですが、第3「食品健康影響評価の実施」のところなのですが、リスク管理機関からの要請を受けて、評価を着実に実施、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正なリスク評価を推進するということが書かれてございまして、下の「評価ガイドライン等の策定等」の一番下のところなのですが、国際水準に準拠したばく露評価の実施を目指し、食事由来の化学物質のばく露評価に関する課題の整理を行って、技術文書の策定に向けた検討を進めるとあるのですが、今年の3月に食事由来の化学物質のばく露評価ワーキンググループを設置いたしまして、この中で、この技術文書の策定に向けて検討を進めているといった状況でございます。

4ページになりますけれども、第5「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」です。5ページの1の（3）に食品健康影響評価技術研究課題の選定とありまして、食品安全委員会ではおおむね5年ごとの方向性をロードマップという形で取りまとめておまして、去年6月にそれが改正されております。そのロードマップを踏まえ、食品健康影響評価技術研究課題については、優先実施課題を策定して、別紙4のスケジュールで公募審査を行っているところでございます。

次のページに行きますと、6ページの第6「リスクコミュニケーション・情報発信の促

進」というところですがけれども、引き続き、様々な媒体・機会を活用して、リスクコミュニケーションや情報発信を積極的に行うということになっております。

飛んでいただきまして、10ページでございます。第8「食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」ということで、国際機関、海外の政府関係機関の公式発表とか学術誌に掲載された論文等の情報を毎日収集しているところですがけれども、引き続き、将来起こり得る課題を可能な限り早期に検知する観点から、情報の分類及び構造の改革に取り組むとともに、リスク評価の実施に向けた必要な視点・情報の明確化等を意図し、議論の深化を図るということになっております。

以上、駆け足ではございましたけれども、令和7年度の運営計画の説明でございました。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

今の説明について、御質問等ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

それでは、議事（1）の「オクラトキシシンAに係る食品健康影響評価について」でございます。

まず、これまでの経緯について簡単に振り返りたいと思います。

本件は、2024年（令和6年）2月28日に、現在の所管は消費者庁ですがけれども、厚生労働省から、食品中のオクラトキシシンAの規格基準設定に係る食品健康影響評価について諮問があったものです。

第56回「かび毒・自然毒等専門調査会」（令和6年3月21日開催）におきまして、評価の考え方について御審議いただき、リスク管理機関からの補足資料の提出を踏まえて、本件の審議を進めていくことで皆様より御了承をいただきました。

その後、前回、第57回「かび毒・自然毒等専門調査会」では、評価対象物質はオクラトキシシンAとすること、審議内容を踏まえて評価書（案）の審議を順次進めること、各種試験データの選定については、各専門分野の専門委員及び必要に応じて専門参考人を招致し、選定作業を進めることについて御同意をいただいたところです。

本日は、前回調査会での審議を踏まえた評価書（案）の審議と、今般、各種試験データの選定作業を行いましたので、その結果について御報告をいただくとともに、これらを踏まえた審議を進めてまいりたいと思います。

まずは事務局から資料の説明をお願いいたします。

○小財評価専門官 事務局の小財です。

それでは、説明をさせていただきます。資料に関しましては、資料2と資料3を御用意いただければと思います。

まず現状の評価書（案）としまして、資料2の3ページの目次をお開きいただければと思います。前回の第57回「かび毒・自然毒等専門調査会」では、第I章及び第II章について御審議をいただいております。

2 ページ、また12ページに記載しておりますけれども、本評価書（案）につきましては、原則としまして第1版の記述を維持しつつ、追記や文言の統一等を行うこととしております。

また、第1版からの修正箇所につきましては赤字で、また、事前に専門委員の先生方と専門参考人の先生方からいただいた御意見につきましては青字で記載しているという状況でございます。

なお、第I章及び第II章に関しましては、本日御審議いただく予定の第II章の「3. 産生生物」以外の箇所につきましては、前回の調査会の御意見を踏まえた反映版となっております。

また、24ページから73ページにかけましては、この後御審議いただきます第III章「安全性に係る知見の概要」のうち、体内動態、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性に係る知見のパートですけれども、こちらにつきましても基本的に先ほど申し上げた内容と同様の修正等を行っているという状況でございます。

そのほか、一部いただいた御意見を踏まえて、カテゴリーが異なると思われた知見ですけれども、例えば急性毒性の項目にありましたけれども、代謝の項目に該当するのではないかといったような知見などにつきましては、場所を移動している箇所があるという状況でございます。

また、53ページ、61ページ、62ページ、65ページ、67ページに関しまして、渋谷座長と佐藤専門委員から御修文の御提案をいただいておりますので、そちらに関しましても見え消しの黄色ハイライトでお示ししているという状況でございます。

さらに58ページを御覧いただければと思うのですが、こちらには佐藤専門委員より、がんを腫瘍へ変更することについても御提案いただいておりますので、こちらは一部修正いただいている箇所もあるのですが、評価書（案）全体を通じましてこの後も修正が必要になってくる箇所かと考えております。

以上が評価書（案）の現状の説明という状況でございます。

続きまして、資料3を御覧いただければと思います。

今般、厚生労働省から食品健康影響評価の依頼を受けましたオクラトキシンAの評価に当たっては、リスク管理機関が実施しました汚染実態調査の結果等を踏まえて、2014年1月評価の見直しを検討するといった評価の考え方に基づき、2014年1月評価以降の各種試験成績の更新について、2020年に公表されたEFSAの評価を中心に、新たな知見を確認することとなっております。前回の第57回「かび毒・自然毒等専門調査会」では、新たな知見の収集に関しまして、今後、評価書（案）の作成に当たって科学的根拠となる文献の選定方法について御審議をいただいたという状況でございます。

まずは前回の御審議を踏まえた作業状況について御報告させていただきます。

資料3が前回の第57回調査会で御審議いただいた資料ですけれども、黒字でお示しした部分につきましては御審議をいただきまして、先生方の御同意をいただいたものとなっております。

ります。その後、現在の作業状況を赤字で更新したものが資料3となっております。

前回の振り返りも含めまして簡単に説明させていただきますけれども、まず1ページの中段にあります「1. 2014年1月評価以降の主な知見」ですけれども、こちらは先ほど御説明しましたとおり、EFSA, 2020の関連項目に記載されている文献の確認と追加調査としまして、別紙1に基づき関連文献の収集を行ってまいりました。

3ページの別紙1ですけれども、こちらが追加調査の詳細ということで、まずステップ1において、商業データベースによる「ochratoxin」の検索ワードにより9,550件を抽出、ステップ2としまして、各項目の検索ワードを追加して再検索を実施しまして590件を抽出、その後、EFSA, 2020に引用されている文献を追加しまして、前回の調査会の時点では656件となっております。

赤字部分なのですが、前回の調査会での御意見を踏まえまして、検索ワードを追加して抽出しました文献の追加につきましては、5ページの表に記載しておりますけれども、遺伝毒性に関するワードを追加しております。また、そのほか重複があった文献などの処理を行いまして、3ページに記載しておりますように、659件が文献リストとなっております。こちらの文献リストにつきましては、参考資料4としてお配りしているものとなっております。

次にステップ3としまして、本調査の目的から外れるもの、つまり、スクリーニング方針にありますように、測定手法に関するもの、ほかの分野やほかのかび毒にフォーカスされているといった文献につきましては、事務局にて機械的に除外しまして、122件を確認対象文献としております。

続きまして、資料3の1ページ目にお戻りいただきまして、「2. 文献の選定方法」になりますけれども、1において収集しました知見から、各項目の御担当の先生方に（1）の視点に基づきまして、評価書（案）に採用する候補となる文献を選定いただいております。前回の調査会では、調査会以外の先生にもお願いするということでしたので、こちらにつきましては座長に御相談の上、2ページにお示ししておりますように、赤字でお示した先生方に分野ごとの文献を御確認いただいております。その際、3ページにお示ししております確認対象文献122件に加えまして、不採用リストとしました536件についても御確認いただいております。不採用リストのほうに関しましても、必要な場合には候補文献としてお示しをさせていただいております。こちらにつきましても、その結果につきましては参考資料4で御確認いただけます。

続きまして、同じく資料3の4ページを御覧いただきまして、ステップ4ですけれども、ステップ4としましては、こちらの文献を専門委員、専門参考人の先生方に御確認いただいた結果となっておりますが、候補文献としまして77件、内訳としては、確認対象文献から73件、不採用リストから2件、そのほか先生方に御提供いただきました文献が2件となっております。

本日は、参考資料4にお示ししております文献リストの全体像を御確認いただきつつ、

候補文献のうち体内動態及び急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性試験に係る知見の評価書（案）への追加について御検討いただきたいと考えております。

なお、今般再確認を行いましたところ、事務局における文献リストの作成の過程で幾つかの文献が文献リストから漏れておりましたので、本日、そちらに該当するものにつきましては、参考資料4の46ページと47ページにお示ししております。こちらにつきましても、大変申し訳ないのですけれども、再度、選定作業いただいた先生方に改めて御確認をお願いしたいと考えているという状況でございます。

説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの説明につきまして、御質問、御意見等がありますでしょうか。

内山専門委員。

○内山専門委員 よろしくお願ひいたします。

先ほど御説明いただいた資料3の2.の「(1)リスク評価に使用可能な文献選定の視点」に基づきまして、専門委員、専門参考人の先生方に候補文献を選んでいただいたということなのですが、1つ目のポツ、「データの信頼性の確認できず、明確などができない文献は原則除外する」とございますが、これは具体的にどのような観点で確認いただいたのか教えていただけますでしょうか。よろしくお願ひいたします。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

こちらは前回の調査会でも少し議論になりましたけれども、例えば投与と影響の関連がしっかりしているか、ドーズレスポンス、用量反応性がきちんと追えているかということになるかと思えます。毒性データの信頼性検討に広く用いられているKlimisch基準では、「試験系被験物質またはばく露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から、エキスパートジャッジのためには許容できないと考えられる試験・データ」については信頼性がないとされております。この後の議論では、そのような観点も考慮しつつ、調査会の先生方にも御確認をいただきたいと思えます。

ほかはいかがでしょう。山下専門委員。

○山下専門委員 資料3の3ページ、ステップ3のスクリーニングの結果については、どの資料を確認したら採用結果の詳細が分かるか教えていただけますでしょうか。

○渋谷座長 ありがとうございます。

事務局、確認できる資料はどれになりますでしょうか。

○水野課長補佐 事務局でございます。

不採用結果につきましては、参考資料4の右側のところで丸がついていないということで、結果については御確認をいただけるのですけれども、今回の審議につきましては、体内動態から慢性毒性、発がん性までの議論を予定しておりましたので、詳細に関する資料というのは本日御用意をしていない状況でございますので、こちらについては次回以降の

調査会でお示しをさせていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

では、項目ごとに分けて確認をしていきたいと思います。

進め方ですけれども、最初に文献選定作業を行っていただいた先生から、選定のポイントや重要な文献についてレビューをいただいた上で、文献ごとに審議を行っていきたいと思っています。

それでは、最初の項目として、実験動物等における体内動態に係る知見について、まずは事務局から資料について説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料の説明を最初にさせていただきますので、資料4-1及び机上配布資料1から3までを御準備いただければと思います。この後に御審議いただくものも含めて、資料4-1から4-3に関しましては、項目ごとに、今般、候補文献としていただいたそれぞれの知見の内容について記載をしているという状況でございます。

資料4-1は、*in vitro*試験と*in vivo*試験といった順番でまず書いておきまして、また、資料4-1から4-3もそれぞれそのようなのですが、動物実験に関しましては、動物種、例えばマウス、ラットといった順番で記載しております。

こちらの中で、先生方からいただいた御意見につきましては、点線の四角といった形で特に御議論いただきたい事項としてお示しをしております。青字が先生からいただいた御意見となっております。

また、資料4-1から4-3まで含めてですけれども、検討いただきたい記載内容についての箇所に関しまして、一部斜体となっているところがございますので、そちらは記載箇所を検討していただきたいといったものになっております。

今、御説明させていただくのが資料4-1と机上配布資料1から3となります。よろしいですか。

資料4-1につきまして、それぞれの知見の概要ということで、簡単に内容を御説明させていただきます。資料4-1を御準備ください。

まず*in vitro*試験としまして、一番最初のNo. 019はサルモネラ菌を用いたSOS/umu試験になっております。こちらについては四角の枠内に小澤先生からのコメントを頂戴しております。

次に、1ページ10行目からがNo. 183となりますけれども、こちらはCaco-2細胞、HepG2細胞を用いて、OTAのばく露による細胞生存率、代謝物といったものを確認した知見となっております。

続きまして、次のページへ行っていただきますと、No. 277となりますけれども、こちらはHK-2細胞を用いまして、OTAばく露による細胞生存率ですとか、あと代謝酵素の遺伝子発現といったものを確認している知見となっております。

続きまして、13行目からのNo. 475につきましては、NCI-N87細胞、あとCaco-2細胞を用い

まして、消化管におけるOTAの吸収、排泄率を見た知見となっております。

続く22行目から、476番につきましては、消化管モデルとしまして、模擬消化液にOTAを添加して、消化管におけるOTAの吸収を見るとともに、被吸収画分が腸内細菌叢に与える影響といったものを検討した知見となっております。

続きまして、3ページへ行っていただきますと、5行目から文献No. 592となっておりますけれども、様々な動物やヒトの肝ミクロソームを用いてOTAを代謝した知見となっております。

続きまして、17行目からが*in vivo*試験ということで、18行目からが277番となっておりますけれども、マウスにOTAを経口投与しまして、腎臓組織の代謝酵素のmRNA発現量やタンパク質の増加を確認しているものとなっております。

続きまして、27行目からがNo. 226ですけれども、マウスにOTAを経口投与しまして、腸内細菌叢をゲノム解析したものといった知見になっております。

続きまして、次の4ページへ行っていただきますと、6行目からNo. 234となっております。こちらは非アルコール性脂肪性肝炎誘発マウスと健常マウスにそれぞれOTAを経口投与しまして、臨床状態やOAT、トランスポーター、P糖タンパク質の発現量を見たものといった知見となっております。

続きまして、5ページへ行っていただきますと、ここからがラットの知見となりまして、No. 389になりますけれども、ラットにOTAを経口投与しまして、トランスポーターの発現量といったものを見ている知見となっております。

続く19行目からがNo. 592になりますけれども、ラットにOTAを経口投与しまして、尿と糞便における代謝物を見ているものとなっております。

続いて、30行目からが630番、それから次のページが200番となっておりますけれども、それぞれウシにOTAを経口投与、混餌投与しまして、血漿や組織中のOTAを分析したといった知見となっております。

続きまして、7ページへ行っていただきまして、190と575を載せております。こちらはラットにOTAを経口投与しまして、糞便中の細菌のDNAを解析したもの、あと尿及び血漿を分析した知見となっておりますけれども、こちらの2つの知見につきましては、小澤先生からOTAの由来についての記載が不明瞭であるということで、採用の可否について検討の必要があるといったコメントをいただいております。具体的には四角で囲ってある青字のところに御意見をいただいております。

机上配布資料1から3なのですけれども、こちらは今回ご確認いただいた先生に確認文献対象から候補文献として抽出いただいた際の理由をまとめております。左側のほうは書誌情報ということで、真ん中辺りに文献の概要が書いてありまして、その次にスクリーニング結果、それから、いただいた先生のコメントと、どれを候補文献としたかといった形で丸をつけていただいているという状況でございます。

資料の説明は以上となります。よろしくお願いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

小澤専門参考人から、文献選定のレビューをお願いいたします。

○小澤専門参考人 小澤でございます。

文献の選定の理由について、そんなに長い時間はかけられないようではございますけれども、順番どおりに説明させていただきます。

先ほど事務局から御説明をいただいた机上配布資料1から3に、薬物の体内動態についての分野の文献が載せられています。

まず机上配布資料1、体内動態【吸収・排泄】の部分から順番に、手短かに御説明させていただきます。

真ん中よりちょっと右の辺りの「資料3に基づくスクリーニング結果」及び一番右側の列の私の判断ということで、◎をつけている文献に関しては、OTAの評価に用いる可能性がある文献ということで、あまり説明の必要はないかと思えます。今回、評価に用いるにはちょっと問題があるのではないかということについてだけ手短かに申し上げます。

387に関しては、動物への投与に用いたオクラトキシンAの入手経路等が書かれていないのです。恐らくこの研究グループが以前の論文で書いたみたいなことになっているのかもしれないのですが、そういうものを私たちのほうの評価の俎上に上げていいのかわかるかというのは、私も今日初めて参加させていただくので、御議論を聞かせていただきながらまた考えたいと思っておりますが、387に関してはそういう問題はあると思えます。

それから、389はいいとして、その次、417に関しては、これもOTAの由来に関して少し記述が不足しているのではないかと考えています。この文献に関しては、この文献を読んで第三者が実験を再現できるかという点について非常に心もとないと私としては考えるので、これを用いるのは適当ではないのではないかとということで、一番右の採用の理由のところも空欄になっています。

それから、次のページに行きます。475と476が採用ということでよいかと思うのですが、539に関しても、実験に用いられたOTAの詳細が不明であると考えます。

以上が吸収と排泄ですが、その次、机上配布資料2を御覧になっていただきたいのですが、体内動態のうち薬物の体内分布に関して書かれたものですが、196番の文献に関しては、組織分布の測定法について書かれているもので、OTAのリスク評価に使う文献として適切なかと言われると、そんなことはないのではないかとということで、空欄とさせていただきます。

次に行きますと、234はいいですね。

そうしたら、机上配布資料3を御覧ください。体内動態のうち代謝に関する文献でありますけれども、一番上の19から3報オーケーで、次のページに行ってください、これも採用したくないと私が考えた文献はないのですが、机上配布資料3の最初にお戻りいただいて、19番の文献に関しては、よろしいかと思っておりますけれども、先ほど事務局から御説明いただいた資料4-1の19番に関するコメント、資料4-1の一番最初の文献なので

すけれども、SOS/umuという試験は遺伝毒性試験の一つなのです。この論文にオクラトキシンAの代謝に関する詳細な知見が述べられているわけではないので、薬物代謝動態を主に研究している私としては、これは代謝のカテゴリーに入れるべき文献ではないのではと考えます。しかも、S9、代謝的活性化の画分を加えても、遺伝毒性陰性ということになっていきますけれども、それであっても代謝の文献ではないなと感じますので、所在としては遺伝毒性であり、遺伝毒性ネガティブということで分類したほうがいいのではないかと思います。

私の担当させていただいた文献についての説明は以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、御質問、御意見等をお願いいたします。

サマリーを申し上げますと、机上配布資料1、2、3の中で、文献番号387番、417番、539番が、OTAの詳細情報が不足のため、採用するには不適切ではないかということ。

また、文献番号196番が、OTAの組織分布の測定法に関する論文であるために、これも採用するには不適切であろうと考えているということでもあります。

また、文献番号19番が、扱っている研究内容がSOS/umu試験ということで、主に遺伝毒性を扱っている試験なので、薬物の代謝動態の項目の中にも含めるべきではないのではないかと御意見でございます。

御意見等ございますでしょうか。

あと、小澤専門参考人より、文献番号190番と575番の扱いについてもコメントをいただいていると思いますけれども、小澤先生、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 私の申し上げたところについては、御確認いただきましてありがとうございます。おっしゃっていただいたとおりで結構かと思えます。

それから、今おっしゃった190と575に関しても、190に関しては、OTAの由来ということが問題ではないかなと。両方そうですね。190、575ともに、OTAの由来についての記述が見当たらないのです。そこをどう考えるのかということをお議論いただいて、お知恵を拝借したいと思っています。

純粹に研究者として見てしまうと、OTAの由来というのは、この種の学術論文では、当然ちゃんとしたものを使っているという目で見えてしまうので、全体的に科学的にインパクトがあるかどうかということで判断をしたくなってしまうのですけれども、OTAの由来に関する記述が見られないものをリスク評価という観点から用いるのはどうかなということで、ここでは190、575については保留とさせていただいております。

以上です。

○渋谷座長 190番、575番については、OTAの由来については不明なので、保留にさせていただきたいということでもあります。

○水野課長補佐 補足させていただいてもよろしいですか。事務局でございます。

小澤先生からいただいたところで、少し補足をさせていただければと思うのですけれど

も、今おっしゃっていただいたように、OTAの由来が不明というところで、文献の190と575を御覧いただければと思うのですが、会場の皆様はiPadのほうに文献を入れておきまして、ウェブ参加の先生方はお送りしている資料から見ていただけるかと思います。

190のほうだと、右上に315ページと書いてあるMaterials & Methodsのところ、第2段落目ぐらい、after weekと書いてあるところからになるのですけれども、ここにOTAとcorn oilの後ろにAladin Shanghai, Chinaという記載がございます。同じく575のほうも、ページで言うと1,905ページになります。2ページ目だと思うのですけれども、右側の上のほうの段落で、同じような形でAladinというようなことで記載があるかと思います。

この辺りが不明瞭ではないかということで、小澤先生のほうから御懸念をいただいたので、その辺りの取扱いをどうされるかというところを議論いただければと思います。お願いいたします。

○渋谷座長 いかがでしょうか。

小澤先生、よろしく願いいたします。

○小澤専門参考人 ありがとうございます。

今、事務局からAladdinということについての補足をいただいて、今になって思い出したのですけれども、Aladdinというのはすごく特殊なもので、この記載が、いろいろ私もウェブ上とかで調べたのですけれども、結局よく分からないのです。なので、今日のところは一旦保留にさせていただいて、この調査会の後、190と575のAladdinをめぐる記載についてどうなのかということの後で追加させていただいてもよろしいでしょうか。その点、お願いします。

以上です。

○渋谷座長 よろしいですか。

たしかほかの文献でもAladdinのオクラトキシンAを使った文献がありまして、私のほうでも調べましたら、どうもShanghai Aladdin Biochemical Technology Corporation Limitedだと思うのです。この会社はほかのかび毒も販売しておりまして、ほかのかび毒も含めて、オクラトキシンAを使った研究論文が別のグループから発表されております。

190番と575番のAladdinの記載なのですが、そもそもAladdinの「d」の字が1つ足りなくて、ちょっと怪しい印象なのですけれども、オクラトキシンAの説明記載のところ、オクラトキシンAの記載の直後ではなくて、調整液としてcorn oilに溶かしたと記載した直後にAladdinの企業名が来ているわけでありまして。ですので、記載の方法が若干違和感がある程度かなと思っておりまして、会社としてもそんなに怪しいものではないのではないかと私は思いました。

大城専門委員。

○大城専門委員 基本的なところで恐縮なのですけれども、由来が不明瞭なため採用できるかどうかというところの議論なのですが、使用しているオクラトキシンAの精製度、不純物が要は毒性を持っている、あるいは毒性を阻害するような物質が含まれている可能性

が否定できない、あるいは純度です。例えば水とか金属が入ったときに純度が下がりますけれども、毒性が強いとか弱いとか評価する際に、それを含めての純度が明確でない場合は比較することが難しくなる。だから、由来が明確でないものは採用すべきではないという理解でよろしいでしょうか。

○渋谷座長 ありがとうございます。

純度情報は非常に重要なのですけれども、ほとんどの文献が純度の記載がないのです。それは事務局としては、ちゃんとしたメーカーが販売しているものは純度も担保されているだろうということで、文献を選定しているのではないかと思っております。

○大城専門委員 ですから、由来が明確でないというのは、その辺りの担保が取れないという理解でよろしいですか。例えばよくあるのが、この物質に毒性がありましたということで報告しているけれども、その中に含まれる非常に毒性の強い物質の毒性を評価していた。不純物の毒性を毒性として、誤って報告してしまったという事例はたまに聞いたりするのです。そういう意味合いで、そういったことを排除したいという理解でよろしいでしょうか。

○水野課長補佐 事務局でございます。

以前、第56回の調査会で御審議いただいた際にも、基本的には精製品を用いるというところで御同意をいただいている、御審議いただいておりますので、基本的にはそのところで担保ができるのではないかといたったところで理解をしております。先ほど座長がおっしゃったように、販売されているものを購入しているということで、そのような形で精製品であるということが確認できるのではないかとという形で整理をしているところです。

○渋谷座長 小澤先生、よろしくお願ひいたします。

○小澤専門参考人 大体今の事務局の説明でよろしいかと思ひます。例えば539番の文献になるのですけれども、純度が明確に示されている化学用試薬の製造会社から入手したものではないということで、この文献に関しても、先ほど私ちらっと申し上げましたとおりますが、過去の文献に頼っているのです。過去の文献でOTAの精製をして使っている。その方法に従ってやっていると記述があるのですけれども、過去の文献をさらにたどっても、どれなのかということがきちんとたどれないのです。そういう場合は、どうしても不採用の方向で判断するしかないのではないかとということで、そういったことも私の空欄には含まれております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

それでは、190番と575番につきましてはいかがでしょうか。

○小澤専門参考人 190と575は、やはり来歴がはっきりしないのです。なので、私としては、これはパス、評価に当たって使用しないほうがいいのではないかと思っています。

以上です。

○渋谷座長 190番と575番につきましては、小澤専門参考人のほうから、由来はやはり明

確ではないということで、採用しないという御意見をいただきました。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

吉成専門委員。

○吉成専門委員 こういった毒性試験の場合、恐らくかなり大量に投与しますので、先ほどの論文なんかコーンから精製したとかそういう形になるのが多いと思うのですが、そういった場合、今回の論文を純度が分からないから抜かすということもあるのですが、これまでの文献のときもそういった判断はされていたのでしょうか。オクラトキシンの第1回目のときは、毒性試験はかなり論文が採用されていますが、その辺りはどうなっていたのでしょうか。

○水野課長補佐 事務局でございます。

基本的には同じような考えで採用しているかと思えますけれども、ただ、それ以外のものも載っている可能性もあるかと思えます。すみません、全部確認が今できるわけではありません。

○吉成専門委員 全部、純度までは見ていないということですか。

○水野課長補佐 そうです。基本的には同じような方針で採用しているかと思われます。

○吉成専門委員 その方針が違わないならば、今回新たな方針を定めると、過去のものももう一度確認するという事までしないと。過去のもので純度が分かっていないものをどうするかということは考えないといけないのかなと。

○渋谷座長 前回のオクラトキシンの審議のときは、培養したモールドを動物への投与に用いた試験はやめましょう。精製品を使った試験は採用しましょうという程度でした。

○大城専門委員 精製したと今おっしゃっていたのは、自家製も含めてということですか。

○渋谷座長 含めてであります。

○大城専門委員 そうなると、今回の選定基準と差が出るような気がするのです。要するに先生がおっしゃっているのは、それを許容するかどうかということですよ。

○渋谷座長 内山専門委員、よろしくお願ひいたします。

○内山専門委員 私、今、190番の論文のところで確認させていただきたいのですけれども、4ページ目、黄色でハイライトしていただいているMaterials and Methodsの左下のところに、理解が合っているか教えてほしいのですが、Test compoundというのがあって、そのところでは、84%のOAと7%のOBはTLCで決めましたと書いてあって、そのmaterialは9%と書いてあるのですけれども、OAが84%入っている、あとOBが7%入っているものを使って、84%の純度のものを投与したという理解で合っていますか。これは事務局にお聞きしたらいいのか、どうしましょう。私の理解が間違っていたらあれなのですが、そういう話で合っていますでしょうか。希釈して使ったという理解で、動物に投与したという理解で合っていますか。そこを教えていただきたいのです。

○水野課長補佐 申し訳ございません。190番ですか。

○内山専門委員 ファイル名が190となっているのですけれども、違う論文かな。190とい

うファイル名だったら190ですよ。違いますか。

○水野課長補佐 Combination of metagenomics and culture-based methods to study the interaction between ochratoxin A and gut microbiotaという論文名なのですけれども。

○内山専門委員 違う論文だったらすみません。全然違うものを見ていたかもしれないです。ochratoxin A Carcinogenesis in 何たらマウスというものとは違うのですね。

○水野課長補佐 それは現状の評価書の参照かと思われます。

○小財評価専門官 ウェブ参加の先生方は、シェアポイントでお送りしております3の資料4-1から4-3と書いてあるフォルダの中にありますさらに1のほうのフォルダ内にそれぞれ体内動態ですとか毒性試験ということでフォルダ分けしておりますので、そちらも御確認いただければと思います。こちらは机上配布資料の番号と一致しております。大変失礼しました。

○水野課長補佐 先ほどの吉成先生からの御意見なのですけれども、2014年1月の評価に関してはもう既に評価を終えて出しているものですので、それを踏まえて、今回どういう形で評価をいただくかということについて、第56回の調査会で御審議をいただいているところです。参考資料3-1にそちらで御議論いただいた資料もおつけしておりますけれども、こちらの3ページ目に今回の評価に関してということでおつけをしております。今回、アップデートをするというところに当たって、先生方からいただいた御意見を踏まえて、各種試験については2014年1月評価時と同様の成績を用いたものを基本とするということ御意見をいただいておりますので、そちらに基づいて今、進めているところですけれども、2014年についても全部見直したほうが良いということで再度御議論いただくのであれば、そこは先生方の御判断かなと思いますので、よろしく願いいたします。

○渋谷座長 いかがでしょうか。

○吉成専門委員 正直、過去の論文で、自家製品で純度まで書いていないのは多いのかなと思いますので、それを振り返ったときにどうするか。もし今見て、過去の文献で純度がなかったときにどうするか。

あと、先ほど内山先生が見ていた論文はかなり純度が低い感じでしたよね。内山先生は別の話で、80%といったものを使われているものをもう既に採用しております、どう判断するか私の一存で決めることではないので、もう一度議論し直したほうが、今回の小澤先生の御判断と過去の判断の違いをどう埋めるかを考えないといけないのかなとは思いますが。

○渋谷座長 小澤専門参考人、何か御意見ございますか。

○小澤専門参考人 小澤です。

私、過去の議論を存じ上げていないので、その点ちょっと困ってしまうのですが、過去で例えば先ほどお話があった84%という純度のものを毒性試験に用いた場合はどう判断するかということも実際教えていただきたいところです。

それからもう一つは、自家製の場合、純度が書いていなかったらどうするのかということに関して、どういう判断基準を持っていらしたのかということも教えていただいて、また改めて考えたいというのが正直なところなのです。ですので、1回、事務局から、過去の判断についてどうなっているのかというのを、今回から参加している委員に共通認識の材料として頒布していただくと非常にありがたいかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

小澤専門参考人より、過去の評価書で純度等に関してどのような選定基準を持って選択したかについて、一度事務局のほうで調べていただいて、もう一度議論いただければという話ですか。

○大城専門委員 吉成先生がおっしゃっているのは、試薬も含めて、精製度は確認されていると思うのですけれども、純度とかという概念がここ10年ぐらいで非常にシビアになってきた。定量NMRが入ってきて、特に天然物とかですとなかなか重さを量ってというわけにもいかないケースもありますし、そこに水が入ってきたり、金属が入ってきたりしますので、昔のHPLCで99%ですとかといったものであったとしても、それは実際には水とか金属とかが含まれていてもっと低い。20年ぐらい前ですと、農薬の標準品として売られている試薬がメーカーによって大分違っていた。同じものを測っても結局大きく違っていたという話も聞いたことがございます。なので、そこまで厳密にしまうと、使えるデータがなくなってしまう可能性はあるかと思えます。

恐らく吉成先生がおっしゃりたいのは、そういった中で、いかに整合性を取って積み上げてきた評価書と、今回新しく追加した文献のデータの整合性をどうやってすり合わせていくかということのをこの場で整理したほうがいいのではないかなということではないかなと思うのです。

何度も申し上げますが、試薬とか標準物質の純度という概念は、ここ10年で大きく変わっていますので、10年前の評価書とか10年前の文献とかだと、そこまで詳しいことは書かれていないと思います。だから、同じ物質でも人によって特性が違うのです。そういったことが出てくるかと思えます。

追加ですけれども、ただ、そうは言いましても、ある程度の傾向みたいなものはつかめると思うのです。なので、どこまで純度とかそういったものの正確性を許容できるかどうかという話になるのかなと個人的には思うのです。

○渋谷座長 その議論をし出すとここで扱っている文献はほとんど全てアウトになると思います。そこをどうするかだと思うのです。

○大城専門委員 例えば、過去のものはもうどうしようもない。ですので、これから集めるものについては、ちゃんと基準を設けて、データを情報収集しましょう。その場合に、過去のデータとの比較とかということが出てくると思うのですけれども、そのときには注

意して評価しましょうというようなやり方もあり得るのかなと思うのですが、いかがでしょうか。とにかく整合性、折り合いをどこでつけるかということだと思います。

○渋谷座長 どのように整合性を取ったら一番スムーズな形になれるかということですが、いかがでしょうか。

吉成専門委員。

○吉成専門委員 この場ではなかなか決まらないと思いますが、取りあえず今回新しく文献を追加するというものに関しては、ある意味、過去は過去で、こういったクライテリアを先ほどの小澤先生側の判断だと入手経路が不明なものは除くとしておりますので、そういった判断のものを加えたときちんとしっかり書くというふうにして、過去のを総チェックというよりは、そういったふうにきちんと今回はこうしましたとある意味、区切りをつけてやるのも手かなとは思いますが。

○渋谷座長 と言いますか、それしかもはやないわけですので、メーカーなりプロバイダーがちゃんと記載されているものを精製品と判断して、そういったものを使った論文・研究につきまして採用するという形でよろしいでしょうか。

小澤専門参考人、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 小澤です。

今日のところは、先に進めてみないと、例えばこの後、毒性の先生方が見てくださった論文が出てくると思うのですが、そこで使われたOTAがどのようなものだったのかということも注意しながら見ていって、先に進めるということではいかがでしょうか。吸収分、分布、代謝、排泄のところは、これ以上のことは今日のところは出てきませんので、私としては先に進めていただいて、使われた物質がどうだったのかということに注意しながら議論を進めていくということではいかがでしょうか。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

小澤専門参考人より今、これから議論に上がる文献については、こういったふうな扱いになっているのかを注視しながら見ていこうということでもありますけれども、実際、私はもう見ているのですが、ほとんどの文献が精製度については全然言及がなくて、メーカーなりプロバイダーの記載のみなのです。なので、今回につきましては、やはりメーカー、プロバイダーの記載がちゃんとしたものを精製品として扱って、評価を進めていくという形で致し方ないのかなと思っておりますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 同意します。メーカーが書いてあれば、それはもうそれだけでもかなりよくて、今はどうかな。私も実験研究に最近携わっていないので自信がないところがありますが、メーカーのカタログには、販売されているものの純度についての記載があると思うのです。それは参考になるのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○渋谷座長 メーカーのほうにはちゃんと純度情報等があるので、メーカー記載をした論文につきましては、純度等が担保されているという判断で議論を進められるのではないかとのことです。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのような形で進めさせていただければと思います。

そのほかの文献につきましては、19番の文献については、遺伝毒性のほうに移す形でいければということですが、津田先生、よろしいですか。

○津田専門委員 津田です。

私、遺伝毒性を担当している者なのですけれども、SOS/umu、たしかバクテリアの遺伝毒性の有名な試験ですけれども、これを遺伝毒性のほうに移動させるのは賛成であります。

○渋谷座長 津田専門委員より、19番については遺伝毒性のほうで扱うということで賛成ということですが、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。

そのほかの文献につきまして、いかがでしょうか。

小澤専門参考人に質問ですけれども、資料4-1の2ページ目の文献277の最後の行ですが、NRF2転座の活性化と書いてありますけれども、転座ではなくて、NRF2は転写因子ですので、NRF2の核転移による活性化のことでよろしいのですよね。

○小澤専門参考人 御指摘ありがとうございます。

核転移ですね。それが入っていないといけないと思います。

以上です。

○渋谷座長 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。どうしても採用したくない文献等ありますでしょうか。

もう一つ、小澤専門参考人に質問ですけれども、3ページ目の*in vivo*試験の277ですけれども、2行目ですが、6週間経口投与後、何からトータルRNAを取ったのか記載がないので、採取した腎臓からRNAisoPlusを用いてトータルRNAを抽出し、でよろしかったでしょうか。

○小澤専門参考人 確認します。

渋谷先生、これの問題点をもう一度繰り返しいただけますか。すみません。

○渋谷座長 マウスを使ってOTAを投与した後に、トータルRNAを抽出しているのですが、何から抽出したのか記載がないので、採取した腎臓から抽出したという文言を加えなければいけないのかなということになります。

○小澤専門参考人 分かりました。そのとおりです。採取した腎臓です。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかにもございますでしょうか。

あと2点ありますけれども、小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

5 ページ目の文献389の2行目ですが、主語がないです。ATPのエネルギーを用いずに共輸送、逆輸送及び単輸送をするトランスポーターとあるのですが、腎臓において、ATPのエネルギーを用いずという記載にしないといけないのかなと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 すみません。主語を抜かしてしまっていますね。おっしゃるとおりです。これは腎臓ですね。

以上です。

○渋谷座長 最後ですが、同じ5 ページ目の630番の文献、一番下の文献ですけれども、最後から3行目の複数のスーパーマーケットでからとあるのですが、「で」は要らないですよ。

○水野課長補佐 失礼いたしました。確認不足で申し訳ございません。修正いたします。

○渋谷座長 私の気づいたところは以上ですけれども、ほかにございますでしょうか。

大城専門委員。

○大城専門委員 今の630なのですけれども、どこの国とか、どこの地域とか、スーパーマーケットですけれども、その辺りの記載は特に必要ないでしょうか。

○水野課長補佐 事務局でございます。

こちらは文献を御確認いただければ内容が分かるかなとは思いますが、中国の上海だったかと思いますが、もし必要であるということであれば追加をしたいと思えます。

○大城専門委員 今、これを伺ったのは、国とか地域によって汚染の具合というのは異なってくる、規制の具合とか、あるいは管理の状況は違ってくるので、国・地域で管理がしっかり行き届いているところは出てこないかもしれないですけれども、管理が不十分かなというところとかだと出てくる可能性とかも考えられるので、一応重要かなと思ったのですけれども、的が外れていたら申し訳ないです。

○渋谷座長 環境化学物質の汚染状況を検討するようなときでも、論文を見ているとどの地域のというのは必ず記載しておりますので、こういうふうにして陽性が出ている場合には、地域はちゃんと記載したほうがよいかと思いますけれども。記載はなかったですか。

○水野課長補佐 では、地域を追加するという形でよろしいでしょうか。

承知いたしました。ありがとうございます。

○渋谷座長 もう一度、最初のほうの議論ですけれども、190番と575番については、私が調べた感じでは、Aladdinという会社の文献の記載の仕方がちょっと特殊ただけで、Aladdinという会社はちゃんとした会社で、ちゃんと記載していると思えますので、プロバイダーは不明瞭ではないのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 小澤です。

以前にAladdinが関係した文献を渋谷先生あるいはほかの先生方で御覧になったと。それで、あまり問題にしなくても大丈夫なのではという結論であれば、それでよろしいかと思えます。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

では、190番、575番については、どちらもToxicological Sciencesとか、Food Additives & Contaminantsという、毒性系では有名なジャーナルに掲載されている、インパクトのある研究内容であると判断できる論文でございますので、採用する形で進めたいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進めさせていただきたいと思います。いただきました御意見を踏まえまして記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思います。

ただいま御審議いただいた内容を踏まえますと、全体的な方向としては、2014年評価を修正すべき知見は認められないことから、2014年以降の新たな知見として現状の評価書（案）に追記する形で進めたいと思いますが、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

ただ、今、御検討いただいた2014年以降の知見について、体内動態のまとめとして特に追記すべき事項があればお願いいたします。

小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 追加はないと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

それでは、事務局は評価書（案）の修正をお願いいたします。

続いて、実験動物等における毒性の項目に進みたいと思います。

最初に、事務局から資料について説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料の御説明をさせていただきます。資料は資料4-2、4-3、それから机上配布資料4及び5となっております。お手元、御用意いただければと思います。

初めに資料4-2から御説明をさせていただきたいと思います。こちらも過去の知見について簡単に概要を説明させていただきます。

まず資料4-2、1ページの3行目からNo. 161になりますけれども、マウスに0または3.5mg/kg 体重/日のOTAを35日間経口投与した結果、投与群で体重増加抑制、不規則な形状を示す肝細胞核が認められております。また、肝障害マーカーや肝臓の対象物、血清中の代謝物についても検討をしております。

こちらにつきまして、下の括弧書きで佐藤先生から、アフラトキシンとの複合投与について主眼を置いているということで、OTA単独投与の知見として採用するか検討の余地があるとのコメントをいただいております。

なお、こちらは次の557番と同一の試験かと思われまして、161番のほうが肝毒性、557番のほうが腎毒性を報告したものといたった形で考えられます。

557番ですけれども、腎臓の相対重量が増加した、血清クレアチニンが増加した、尿細管細胞の変性、浮腫等といった形で記述をされているところでございます。

続きまして、31行目からが414番ということで、こちらはマウスに0、0.2または1.0mg/kg 体重/日のOTAを12週間経口投与しまして、高用量群で血清BUNクレアチニンが増加、低用量分で腎尿細管の炎症及び腎臓の線維化が確認されたといったものでございます。

続きまして、2ページへ行っていただきまして、479番ですけれども、こちらはマウスに6種類の投与量でOTAを7日間飲水投与しまして、腎臓と肝臓の組織病変及び両臓器における組織障害メカニズム解析を行った知見となっております。

続きまして、31行目の582番になりますけれども、マウスに0または5 mg/kg 体重/日のOTAを27日間経口投与しまして、臨床状態や組織病変について確認をしたといった知見となっております。

3ページ目の1行目のほうから、斜体となっている記述につきましては、佐藤専門委員より、肺について記載をされている知見が少ないので、参考として入れてもよいのではないかと、その下の括弧書きで書いてございますけれども、こちらの御意見を頂戴しております。

続きまして、3ページの19行目からが229番になりますけれども、ここからラットの知見となりまして、0、0.025または0.1mg/kg 体重/日のOTAを28日間経口投与しまして、組織病変を見たものとなっております。こちら後半、斜体となっている記述に関しまして、佐藤専門委員と川口専門参考人より記載の案文をいただいております、そちらを下の点線の四角括弧書きで記載をさせていただいております。

こちらが資料4-2の記述となります。4ページの表につきましては、こちらの試験をそれぞれまとめたものとなっておりますので、文章のほうを確認した後で、適宜修正をさせていただきたいと思っております。

続きまして、資料4-3となります。

一番最初の266番につきましては、p53欠損マウスと非欠損マウスに0または5 mg/kg 体重/日のOTAを経口投与しまして、コメントアッセイにてDNA損傷を見ているものでございます。佐藤専門委員より、こちらは腫瘍形成の機序等の項目に該当するのではないかと御意見をいただいております。

続きまして、次のページ、2ページへ行っていただきまして、105番につきましては、ラットに0または0.21mg/kg 体重/日のOTAを270日間経口投与して、組織病変を見たものとなっております。こちらそれぞれ机上配布資料4と5に先生方に確認いただいたコメント等をまとめておりますので、そちらも併せて御参照いただければと思っております。

御説明は以上です。よろしくお願いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

最初に急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性に係る文献につきまして、佐藤専門委員、川口専門参考人より、文献選定のレビューをお願いいたします。

佐藤専門委員、よろしくお願ひいたします。

○佐藤専門委員 よろしくお願ひします。佐藤です。

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性もそうなのですけれども、毒性評価という観点から考へて、それを満たす内容が表記されているかということで判断しました。先ほどから論議になっている純度どうのこの言われたら全部選定したものがどうなるのだろうとときどきしながら聞いておりましたが、その辺はちょっと考へが至っておりませんでした。

まず細胞毒性とか、培養によるものとか、メカニズム解析に特化した論文は省きました。それから、選んだもの、特にドーズ設定が1ドーズしかないとかいうものに関しても、以前の評価書というのはどちらかというオクラトキシンで有名な腎毒性について書かれているものがほとんどだったのですけれども、腎毒性以外、肝臓とか、それから肺なんかも今回新たに検索しているものもありましたし、腎毒性は腎毒性でも少し投与が長期になって、前の評価書で記載がされていない腎臓における線維化なんかも新たな病変として記載されているもの、そういう変化に触れている論文については採用いたしました。そういう基準で選んでおります。

簡単ですが以上です。

○渋谷座長 佐藤専門委員、ありがとうございました。

次に、川口専門参考人、よろしくお願ひいたします。

○川口専門参考人 川口です。

佐藤先生とほぼ同じなのですけれども、ちょっと不安なのが先ほどのOTAの純度のことで、一般的に純度よりも、渋谷先生がおっしゃられていたように再現性が取れる、すなわち販売メーカー等が記載整備されているというのを確認しながらチェックしたつもりなのですが、もし間違いがあったら不安だなと思っているところです。

細かく、これはこういう理由で採用しませんでしたという説明を小澤先生みたいにしたいほうがよろしいですか。

○水野課長補佐 特筆すべきところがあればお願ひします。

○川口専門参考人 不足があったら、佐藤先生、フォローしてください。

机上配布資料4の表に従って簡単に説明していきます。不採用になったところだけをかいつまんで説明します。

1 ページ目の一番最初、文献リスト28番というところで、リコピンの効果評価試験で、毒性試験ではないということから採用しておりません。

次の120番は、OTAのメーカーのメーカー情報が入っておりませんでした。

168番は、OTAとCTNの複合毒性のため採用しませんでした。

続きまして、2 ページ目です。

202番は、静脈内投与のため採用しませんでした。

220番は、複合毒性なので採用しませんでした。

229番は、採用です。事務局にも確認したいのですが、この論文は、動物の詳細情報不足のためということで、△で回ってきたものなのです。しかし論文を読むと「Wistarラット」という記載がありまして、それ以上の何か詳細情報が不明なことがあったのか、後で確認させていただければと思います。

続いて、242番は複合毒性、それから片性のみの研究内容でありましたので不採用にしております。

264番は、細胞毒性の内容です。

285番は、動物の性別不明というところから不採用にしました。

続きまして、3ページ目です。

文献リスト300番からですが、300番は細胞毒性で、続いて350番も細胞毒性の内容ということで不採用にしました。

飛びまして、426番、443番、これらも細胞毒性の内容ということから採用しませんでした。

ページをめくりまして、4ページ目です。

真ん中の538番は、細胞毒性の内容ということから採用しませんでした。

次のページに行きまして、5ページ目です。

595番は、OTAの情報不足と片性のみの研究であるということから採用しませんでした。

それから、597番も、OTAの情報不足と片性のみの研究だということから採用しませんでした。

616番は、メラトニンとの併用投与なので採用しませんでした。

623番は、僕自身は細胞毒性ということで不採用にしましたが、佐藤先生のコメントが気になります。

続きまして、6ページ目です。

632番は、投与経路不明などで不採用としました。

634番は、実験方法が不明ということから、不採用にしました。

最後です。7ページ目です。

652番ですが、OTAの情報不足、それから実験の方法等が不明ということから不採用にしております。

以上です。

○渋谷座長 机上配布資料5のほうもお願いします。

○水野課長補佐 机上配布資料は、4が急性、亜急性で、5が慢性、発がん性でして、机上配布資料5が両方とも採用でいただいているので、今、御説明いただいたものとしては不採用とした理由ということで、机上配布資料4の御説明だったかと思います。

先ほど川口先生からいただきました机上配布資料4の2ページ目の229の動物の詳細情報不足のためということで、事務局のほうで判断しているということで、大変申し訳ございません。「Wistarラット」というところを見逃していたということで、川口先生のおっし

やるとおりですので、御指摘ありがとうございます。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明につきまして、御質問、御意見等ございますでしょうか。

では、一つ一つ文献を見ていったほうがよいかと思います。

資料4-2、1ページ目の一番最初の文献161番ですけれども、佐藤委員より、この文献を採用するには、実際にデータはあるのですけれども、論文中の文章になっていないので、データから読み込んでいくのはどうなのかなという意見があって、採用するにはちょっと疑義があるということですのでけれども、この論文は、OTA単一用量でしか見ていない論文ですので、用量反応性を見ていないことから、採用するにしても参考程度なのかなと私は思っておりますが、佐藤委員、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員 参考程度でよいかと思います。私も、どちらかという参考にしないほうがいいというのではなくて、逆に、不備はあるけれども、肝臓についての記載はあまり前の評価書でなかったのので、載せてもいいかなと思って私は○をつけておいたのですけれども、それでよろしいでしょうかという問いかけという意味であります。

以上です。

○渋谷座長 川口専門参考人、いかがでしょうか。

○川口専門参考人 参考資料で同意いたします。

○渋谷座長 ということは、次の文献557番も参考程度という扱いでよろしいでしょうか。

○大城専門委員 今の件ですけれども、先ほどの議論とも関連するのですが、採用論文、不採用論文、参考論文のカテゴリー3つになるということではよろしいですか。

○渋谷座長 はい。

○大城専門委員 そうなりますと、先ほど議論したのも、採用はできないけれども参考程度にとどめてみるができるということが言えるかと思うのです。物によってですけれども、全てがそうだとはいえませんが、ですので、カテゴリーをちゃんと明記して残していたほうが、今あるのは採用、不採用だけですので、正式な採用ではないけれども、評価する上での参考として取り扱うという、補助的な情報として取り扱うというのを明確にしていったほうがいいかなと思いました。

○渋谷座長 参考として扱う文献のカテゴリーをもう少し明確化したほうがいいということですが、今までのニュアンスから申し上げますと、投与する物質と試験系が明確なのだけれども、例えば用量設定が1用量だけで用量反応性が追えないような文献については、そこに現れた変化が本当に真実を反映して出ているのか、偶然なのか分からないので、そういうものは参考程度にすべきかなという判断だと思います。よろしいでしょうか。

では、557番の文献について、参考程度ということですが、修正したいのですけれどもよろしいですか。3行目で「尿細管細胞の変形」とありますけれども、尿細管上皮細胞の変形になるかなと思います。読み替えれば巨大核の形成だと思うのですけれども、尿細管上

皮細胞の変形で、次に「浮腫」とありますけれども、浮腫というのはヒトの臨床とか病理での表現で、皮膚とか脳に使う表現なのです。ということで、浮腫ではなくて水腫に置き換えていただければと思います。

佐藤専門委員、よろしくお願いたします。

○佐藤専門委員 私もここが気になって、元の英語を見たのですけれども、直訳すると尿細管細胞の変形になってしまうのです。だから、どういう病変なのか想像がつかなくて、変形はほとんど病理用語で使わないので、形がおかしくなる。なので、渋谷先生の言われるように、今までの論文を見ますと核の巨大化とかがよく出る病変であるので、そのことを指しているのかもと、推測でしかないのですけれども、そう推理するしかないですよ。もうこれしか記載がないので。

○渋谷座長 推測するしかないのです、そこまでは記載できないということなので、できるだけ正確な表現に。

○大城専門委員 今の件ですけれども、表現はそのままにして、括弧書きで原文を記載してはいかがでしょうか。現記載をそのまま。

○渋谷座長 ちょっとそれは危険かもしれないです。

○佐藤専門委員 原文自体がおかしいのです。日本語にできないとかではなくて、原文の英語が病理学所見を表していないので。

○大城専門委員 そもそも病理学的にこの評価は間違っている可能性があるという判断ということですか。信頼性が低い。

○佐藤専門委員 そういうことではなくて、何の病変を指しているかというのが、病理の専門家が書かれていないのかもしれない。毒性のほかの分野の方が書かれたのかもしれないので、病理屋としては想像しにくい表現なのですけれども、何かしらの変性というか形の違いが起こっていると推論されて、影響は必ず出ているであろうと思います。けれども、その詳細な像が思い浮かばないというところです。

○大城専門委員 今、私が申し上げたかったのは、何らかの影響が確認されていることは間違いないのであれば、それはそれで先ほどの参考資料ではないのですけれども、そういった形でというわけにはいかないものですか。

○佐藤専門委員 これは参考資料という形になります。

○大城専門委員 実際の採用資料ではなくて、参考にとどめるという位置づけで。実際に病変は起きているということですよ。

○渋谷座長 そうです。

○大城専門委員 投与したことによって病変が起きているという事実は間違いないと考えていいのですよね。

○佐藤専門委員 そう思います。腎臓の相対重量も。

○大城専門委員 それが病理学的な観点から見たときにちゃんとカテゴライズできないと。

○佐藤専門委員 表現がおかしい。論文を書いた人が病理用語を使ってきていないから、

推測し難いという結論なので、一応先ほど渋谷先生が表現してくれたような形にしておけば、何らかの形態異常があったのだらうなという記載にはできる。

○大城専門委員 今こちらに書いているものと表現を変えるということですか。

○佐藤専門委員 そうです。「上皮」を入れるというところですか。

○大城専門委員 原文にそのように書かれているのですか。

○水野課長補佐 今、原文を共有させていただきます。こちらの左側のパラグラフの真ん中ぐらいから、「In OTA group」というところかと思いますが、合っていますか。

○渋谷座長 訳すとそういうことになるのですが、ただ、さっき私が申し上げたのは、尿細管細胞の変形はちょっと違和感があって、尿細管上皮細胞のと、上皮を入れたほうがいいという話だけです。ただ、この変形の意味することがどういうことなのか具体的なではない。

これは中国の論文なので、中国で毒性病理学の分野がまだあまり発達してなくて、日本の毒性病理学会がかなりてこ入れしている部分があるのです。なので、病理診断名が曖昧になっているのは仕方がないのかなと。

○大城専門委員 そういう意味で、原文の英語を括弧書きで入れておくというのもありかなと。というのは、推定とか推測が入ってはいけないと思うのです。確実な記載であるべきだと思いますので、例えば今、先生がおっしゃったような、上皮細胞のことだと思われるみたいな、追記みたいなものにするとか。

○渋谷座長 ですので、これについては変形で間違いはないです。

○佐藤専門委員 尿細管細胞は上皮細胞なので、推測ではないです。

○渋谷座長 さっき私が、これは巨大核を意味することだろうと説明したわけですが、そこまでは踏み込まないでいたほうがいいかなと思っております。

川口専門参考人。

○川口専門参考人 川口です。

今、見ている2行目から「with cell swelling and loose cytoplasm hyperchromatism in toxin treatment」とあるので、これがほとんどcell deformationだと思うのですが、細胞の腫大とか細胞質の変性のような所見と思われれます。

○佐藤専門委員 変形ではなくて、変性。

○川口専門参考人 本来変性なのですよね。残念です。

ちなみに、black arrowが前の4ページのPig2にあるのですが、これが残念なことに写真のクオリティーが悪くて、よく分からない状況でございますので非常に残念です。deformationを使うと、渋谷先生のおっしゃるとおりだと思います。ただ、中身は細胞腫大だと思います。

以上です。

○渋谷座長 この後の文献にも似たような議論が出てくるのですが、この文献については参考程度ということで、筆者らが確認した形態像は信じるという方向でいきたいと

思います。

文献の414番については、何かコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

大城専門委員、どうぞ。

○大城専門委員 文献の28番なのですけれども、リコピンの効果に関するためということで削除されているのですが、これを見ますとコントロールを置いて、OTAだけ投与というのもある、ただ、これはドーズが1つということで、素人考えでいきますと、コントロール、corn oilだけのやつとOTAだけのやつを単純に比較して、リコピン投与のほうを無視すれば毒性のデータとして使えるような気もするのですけれども、1ドーズだから駄目という理解でよろしいですか。

○川口専門参考人 川口です。

私はそのように考えています。doseがある程度振られていないと、用量の違いが分かりません。

○大城専門委員 だから、リコピンの評価をするためであったとしても、ドーズが複数あった場合は、その部分だけのデータを採用することができると理解していいですか。

○川口専門参考人 そのように考えております。

○大城専門委員 ありがとうございます。

○渋谷座長 川口専門参考人に質問ですけれども、この文献はOTA単独群もあるのですよね。

○川口専門参考人 あります。

○渋谷座長 ということは、参考程度になるのだと思うのですが、そのデータだけは載せることは可能になるかと思えます。そうすると、これはコメットアッセイなので遺伝毒性のほうに行ってしまうのですかね。

○水野課長補佐 そうしましたら、ここはもう一回、また遺伝毒性のところも含めて再検討いただくということでよろしいでしょうか。

○渋谷座長 津田委員、よろしいでしょうか。

○津田専門委員 アッセイしているものを見たら、全てコメットアッセイですので、これは遺伝毒性です。

○水野課長補佐 また遺伝毒性のところでも改めて御検討いただくというような形でよろしいでしょうか。

○渋谷座長 よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に文献番号479番ですが、いかがでしょうか。7日間の投与試験なので非常に短いのですけれども、一応7日間も亜急性毒性のカテゴリーに入るので、亜急性に含めてもよいのかなとは思いますが、これは酸化ストレス絡みで検討をちゃんとしている文献ですので、発がんのメカニズムのほうにシェアしてもいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員 この試験、細かくドーズが区切られているということと、短いですが、最高用量はかなり高い用量でちゃんとした毒性を出そうとしている実験だと思えますので、メカニズムの解析もしっかりやられていて、どちらに入れるかは別として、前半の記載は毒性評価として問題ないと思います。

後半のところ、誤字ではないですが足りないところが、「Caspase-3が増加し」の「が」がないかなと。それと27行目、「フェロトーシスを抑制する」と思います。「フェロトーシス抑制する」だとちょっとおかしいかなと。ちょっと気づいたので。

○水野課長補佐 失礼いたしました。ありがとうございます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

○大城専門委員 また素人質問で恐縮なのですが、7日間飲水投与と書かれているのは、水に溶かしてということではないのでしょうか。

○渋谷座長 水に溶かしているのですかね。体重とかはモニターしていますでしょうか。

○大城専門委員 経口投与ではなくて飲水投与とは。

○渋谷座長 飲水投与の場合には、摂取量がちゃんと分かっていないといけないので、これは違いますね。0.5124または8 mg/kg 体重/日相当と書いてある。計算して投与しているのだと思います。

○大城専門委員 飲水というのはどういう意味ですか。

○渋谷座長 オクラトキシンを水に混ぜて投与しているのですが、ちゃんと1日当たりに。

○大城専門委員 corn oilとかが出てくるような感じなのですが、論文の資料のマテメソのanimal preparationのところのneedleですよ。経口投与のような気がするのですが、

○水野課長補佐 失礼いたしました。そこは修文をさせていただきます。ありがとうございます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

○水野課長補佐 再度確認して修正をさせていただきます。よろしく願いいたします。

○渋谷座長 あとこの文献について何かございますでしょうか。

この文章ですが、4行目の端っこのほうに「近位尿細管に沿って尿細管細胞壊死」と書いているのですが、「に沿って」は「に一致して」ですね。英語でalong withと書いているのですが、「一致して」でよろしいと思います。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 ほかにこの文献について御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、次の文献です。582番ですが、佐藤専門委員は、これはたしか1用量ですね。単一用量のOTA投与をした実験ですが、肺毒性を見ている文献なので、参考程度でも入れたらどうでしょうかという内容ですが、用いたマウスの性別が不明で、C57は正式名称ではないですよ。C57blackが正式名称なのですが、論文でもC57としか書いていないです。採用するにしても参考程度かなと思います。肺毒性というのが、オクラトキシンの毒

性としては、種をまたいで見られる毒性とは認識されておられませんので、それほど重要性はないのかなと思っております。よろしいでしょうか。

3 ページ目の上のほうの斜線の記載ですけれども、これはこれで載せても構わないのではないかなと思っております。所見としては、肺において酸化ストレスが増加して、抗酸化能が低下して炎症が起こっていますよというような証拠となるデータを示しているものです。

○水野課長補佐 事務局でございます。1つ確認させていただいてよろしいですか。

こちらの文献については、最初の32行目のところから含めて、全体として参考として記載するという認識でよろしかったでしょうか。

○渋谷座長 はい。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 次が、文献229ですが、斜線の部分の記載をどうするかということですがけれども、この文献を確認しましたら、この所見の記載もちょっと曖昧な部分があって、あと文献の中身で、この所見との整合性が、写真で見られる形態像と合っていない部分がありまして、どうしたらいいのかなというのがありまして、記載方法として、案1と案2が出ているわけでありましてけれども、変化が現れているのは間違いないようなので、採用するのでしたらまるっとまとめて記載したほうがいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

川口専門参考人。

○川口専門参考人 あまり詳細に細かく書くよりは、要約として書いたほうがいいかと思えます。

○渋谷座長 佐藤専門委員、よろしいでしょうか。

○佐藤専門委員 渋谷先生のおっしゃるように、文献を見ますと病理写真に矢印をして、この病変がこの像だよと表しているのですけれども、それが書いてあるものと一致しないというところもあって、でも何か変化が出ているよなというところは写真に収められているので、細かく書いてもあまり理解されないところも多いと思うので、necrotic changeという記載もあるので、変性、壊死という感じにとどめておいたらよいのではないかと思います。

脾臓のリンパ濾胞どうのこうのというのも、写真を見る限りマージナルゾーンを含めて白髄全体の減少があるようなので、「白脾髄領域の」という記載が適当ではないかと思いました。

あと、係蹄の「係」の字ににんべんがなかったので、誤字がありました。

○水野課長補佐 失礼いたしました。ありがとうございます。

○渋谷座長 この文献については、所見の記載を簡便化するというので、採用する方向でいきたいと思えます。

○水野課長補佐 案1ということでよろしいでしょうか。

○渋谷座長 案1です。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 次に、慢性毒性、発がん性ですけれども、文献266番についてはいかがでしょうか。この文献は国立衛研の黒田先生の論文でありまして、オクラトキシンAによる腎臓がんのメカニズムを議論する上で重要な論文かなと思っております。

黒田先生のもう一つの論文を発がんメカニズムのほうで取り上げていて、この論文ともう一方の論文が対となって、発がんメカニズムを説明する文献として重要なのかなということで、発がんメカニズムに移動するということではいかがでしょうか。

○川口専門参考人 同意します。

○渋谷座長 よろしいでしょうか。

この実験は、記載をちょっと直さないといけないのですが、p53ノックアウトマウスという記載しかないのですが、これはそういうことではなくて、Spiマイナス突然変異も見ているので、正確にはp53欠損gpt delta transgenicマウスが正確なところです。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

こちらはまた確認して、追って御確認いただくというような形でよろしいでしょうか。

○渋谷座長 よろしくお願いたします。

最後ですが、105番の文献ですけれども、これは単一用量を270日ラットに投与した実験でありまして、そうすると前がん病変がもう出てくるような状況なのですけれども、そういう実験であります。

これは腎臓の線維化に係るメカニズム解析で、尿に現れるエクソソーム解析によって、オクラトキシンAによる腎臓の線維化には、尿細管上皮が分泌するエクソソーム中のシグナルとしてTGF- β SMAD2/3 signaling pathwayが重要だというようなことを記載している論文であります。

これは扱っているのが線維化であって発がんメカニズムのカテゴリーには入らないのですけれども、オクラトキシンAによる腎の線維化というのは、ラット、マウスではあまり強く出ないのですけれども、ブタが一番感受性が高くて、非常に低用量から線維化を起こし、オクラトキシンAの亜急性毒性のNOELを与える根拠所見となっておりますので、腎線維化のメカニズムを説明する文献の一つとして、この文献はメカニズムのほうに移動してはどうかなと思うわけではありますが、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員 実は最初、この下に腎線維化メカニズムのこともば一っと書かれていましたよね。書いていませんでしたか。もっと長かったですよね。

○水野課長補佐 そうですね。もう少し記載が。

○佐藤専門委員 私が要らないのではないかとって抜いてしまったところなのですけれども、完全に線維化のメカニズムだったので、毒性のところには要らないのではないかとって抜いてしまったところでもありますけれども、復活させることに異論はありませんので、よろしくお願いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

○水野課長補佐 事務局です。

そうすると、文献全体を機序のほうに移すということですか。それとも、毒性のところは毒性で記載した上で、また別に同じ論文を機序のほうで記載するという意味ですか。どちらでしょうか。

○渋谷座長 毒性はブタのほうで線維化の所見がちゃんと取れていますので、そっちのほうでいいと思います。これは単一用量の試験ですので、メカニズムのほうにそのまま移して、エクソソーム解析のデータをちゃんと加えて、記載していただければと思います。

○水野課長補佐 承知しました。ありがとうございます。

○渋谷座長 よろしいでしょうか。

では、これで急性、亜急性毒性、慢性毒性、発がん性について議論が終了しました。

今までの説明について、ほかに何か御質問等ございますでしょうか。

よろしく願いいたします。

○川口専門参考人 川口です。

先ほど急性、亜急性のところ参考にしようと言った文献リストNo. 582なのですが、論文の原著を見てみると、MDPIの論文になるのです。MDPIの取扱いは何か注意しているところがあるのであれば共有していただきたいと思います。MDPI論文の取扱いについて、何か共有したほうがいいことがあればそれもお願いします。なければなしで結構です。

○渋谷座長 MDPIジャーナルですけれども、ハゲタカジャーナルという疑義が最近かかってきておりましたが、その後、MDPIがオープンアクセスジャーナル協会にちゃんと入会したということです。ということで、ハゲタカ化を免れたという情報が入っております。

このかび毒関係の論文ですが、MDPIジャーナルに掲載されている論文は結構多いのです。ですので、それらをばっさり削ってしまうと、かなり評価に支障が出てくる可能性はあるかなと個人的には思っております。

○川口専門参考人 分かりました。ありがとうございます。

○渋谷座長 荒川専門委員、お願いします。

○荒川専門委員 途中からの参加ですみません。

もしかしたらもう既に指摘があったことかもしれませんが、非常に瑣末なことで申し訳ないのですが、全体を通して、例えばオクラトキシンA、OTAというような略称が非常にたくさん出てくるのですけれども、略称のフルネームが書いてあるものと書いていないものがある、それから書き方も、「オクラトキシンA (OTA)」という書き方をしているところと、「OTA (オクラトキシンA)」というような、オクラトキシンについてではないのですが、そういう順序で書いているところと混ざっている、そこら辺は統一したほうがいいと思いました。

以上です。

○水野課長補佐 事務局でございます。

御指摘ありがとうございます。こちらの文言については、大変申し訳ないのですけれども精査できていないところもございますので、そこは評価書（案）全体を通じて再整理させていただければと思いますので、よろしく願いいたします。御指摘ありがとうございます。

以上です。

○渋谷座長 残った文献としては、川口先生から、597番、632番、634番、652番の文献は参考になるかもしれないというコメントがございますけれども、私のほうで調べた感じですと、597番、632番、634番は、OTAの詳細が不明だったり、用いた動物、ウサギの性別とか系統が不明だったり、不備が目立つかなということで、採用には向かないかなと思っております。

ただ、652番については、OTAの詳細情報不明ということですが、これもまたさっきの議論に出たAladdinの会社のものを使った論文で、どこかの論文と同じ著者の論文だっと思っておりますけれども、これはたしか佐藤委員も指摘していて、肝毒性も見られている論文なので、採用してもいいのではないかなということだったと思っております。

ですので、肝臓の病理所見は不十分ですが、血液生化学的なデータでたしか毒性が出ていて、腎毒性の所見も明らかな論文で、複数用量を設定して解析している実験ですので、これは採用してもよいのではないかなと思っております。宜しいでしょうか。

では、597、632、634は参考にもしないということで、652については採用するという形で進めさせていただきたいと思っております。

○水野課長補佐 事務局でございます。

そうしましたら、652に関しては、文章の記載案についてはまた追って確認いただくということでよろしいでしょうか。

○渋谷座長 よろしく願いいたします。

ありがとうございます。それでは、いただいた御意見を踏まえて記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思っております。

また、ただいま御審議いただいた内容を踏まえますと、当該項目において2014年評価を修正すべき知見は認められないということから、2014年以降の新たな知見として現状の評価書（案）に追記をする形で進めたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

全体的な毒性評価のまとめについては、この後の項目の審議を踏まえた上で、総合的に判断をしていくこととなると思っております。

また、参考資料4で示されているように、作業の過程で今回の選定作業に漏れてしまいました文献があるということでしたので、再度、事務局によるスクリーニング作業を行った上で、項目ごとに御担当の先生に確認をいただくことにしたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。御担当の先生におかれましては、お忙しいところ申し訳ありませんが、御協力をよろしく願いいたします。

それでは、次に、前回調査会での審議で御意見をいただいた「3. 産生生物」の項目について審議をお願いしたいと思います。

まずは事務局より説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 それでは、説明をさせていただきますので、資料2の評価書（案）を御覧ください。

最初に経緯について御説明させていただきます。15ページの18行目からになりますが、「3. 産生生物」となっております。こちらの項目につきましては、OTAを産生するかびについての記述やその変遷といった内容となっております。

前回の第57回「かび毒・自然毒等専門調査会」にて御審議いただいた箇所となっておりますが、当該箇所の御専門でありました渡辺専門参考人が御欠席であったことから、再度、渡辺専門参考人に御確認いただきながら修正を行うということに前回の調査会でなっておりますので、このため、ここの箇所の記載につきましては、前回の調査会の内容そのままとして資料とさせていただきます。

振り返りを含めて概要について説明をさせていただきますが、既に御審議いただいた部分でもございますので、細かい部分は省略をさせていただきます。

青字につきましては、前回の調査会以前に事前に先生方よりいただいた御意見といった形で、四角の枠に書いております。

まず15ページの23行目からになりますけれども、ここにつきましてはOTAの産生菌種についての記載箇所となっております。各種食品におけるOTAの自然汚染の原因となる主要な糸状菌の分布ですとか汚染食品等については表2に示しているということで、21ページ以降に表2ということでまとめております。

続きまして、16ページへ行っていただきまして、18行目からがOTAの産生菌の変遷についての記述となっておりますけれども、もともとの評価書が内容がかなり大部となっておりますので、こちらも事前に記載内容について先生方にお伺いをしていたところでございます。戻っていただきますけれども、15ページの一番最後のところから、大城専門委員と津田専門委員と渡辺専門参考人よりいただいた御意見を青字で記載しております。

御意見、基本的には皆さん理解しやすいようにまとめてはいかかかという御趣旨であったと思っております。現時点では、渡辺専門参考人よりいただいた御意見を踏まえまして、渡辺専門参考人からは、真菌の分類に関して、今後も変更が想定されるということで、変遷についての細かい記載は不要ではないかと。ある時期以降の*Aspergillus*属、*Penicillium*属については、菌種名が厳密ではないので注意が必要だといった内容を基本に、重要と思われる記述以外を削除しまして整理する案といった形に今させていただいているところでございます。

16ページの18行目から、OTAの産生菌種の記載と、各種食品への各菌の汚染といったもの

が、それぞれの生態や宿主となる農作物及び食品の特異性、地理的分布及び発育条件によって大きく異なるといったことが記載をされており。

一番下の脚注に3番と4番としまして、節の説明と種複合体の説明を追加しております。

また、OTAの産生菌種につきましては、ここに列挙されているもの以外のものもあるということで、21行目の*nordicum*の後に「等」といったことで追記をしております。

こちら以降、24行目から次のページの2行目、それから18ページの9行目まで、取り消し線がついている部分に関しては、渡辺専門参考人から削除の御提案をいただいた箇所でごさいます、17ページの17行目から緑で書いてある文字につきましては、残したほうがよいのではないかといった御意見をいただいた部分となっております。

いただいた御意見を踏まえまして、例えば17ページの20行目辺りから、これまで多くのOTA自然汚染に関する報告では、*A. ochraceus*の種名の中に*A. westerdijkiae*、*A. steynii*が含まれている可能性がある。例えば、ある食品のOTA汚染の原因菌が*A. ochraceus*であると記述があっても実は*A. westerdijkiae*であるといった形で書いております。

28行目からが*Penicillium*属の記載になります。ここはOTAとシトリニン産性能について分けて記述をしております。

18ページへ行っていただきまして、11行目から同じく、以上のとおりOTA産生*Penicillium*属の分類については、変遷が認められるため、2000年以前のOTA産生菌については、*A. ochraceus*の場合と同様に種名に十分留意する必要があるといった形で書いております。

18ページ目以降になりますけれども、全体を通じて黒コウジ菌群 (Black aspergilli) の記述は不要ではないかといった御意見をいただいております、理由としましては、こちらが*Aspergillus Nigri*節と同意のためどちらかでもよいといったところと、それから、「黒色コウジカビ菌群」という記載について、OTA非産生の日本語名の「黒麴カビ」と混同する可能性があるということで、和名は入れないでBlack aspergilliにしたほうがよいということで、日本語は削除しまして、Black aspergilliに統一する案という形で今、記載をさせていただいております。

続きまして、19ページから22ページにかけましては、*A. awamori*につきましては*A. luchuensis*に修正をいたしまして、OTA非産生であるということと、醸造菌であるといったような記述が必要ではないかという御意見を踏まえまして、こちら20ページの一番下に脚注といった形で追加をしております。

また、20ページから21ページまでの取り消し線につきましても、削除の御提案をいただいております。

21ページの20行目から24行目の記述を簡略化した上で、その上の4番といった形で、1から3に加えるということで追加をするような形となっております。

前回の調査会では、かび毒産生菌の変遷、主に16ページの18行目から18ページにかけての記述といったところに関して、分かりやすくするといった観点から、例えば年表や図表で整理をしたほうがよいのではないかというような御意見をいただいたという御審議で

ございました。

前回の御審議を踏まえまして、本日なのですけれども、まず現時点の評価書（案）にお示ししている渡辺専門参考人からいただいた修正案について、削除となっている部分についても記載が必要なのかどうかといったところと、必要な場合については、これらを含めて年表等の作成を行うのか。もしくは、評価書（案）の記載については、御修文いただいた内容のものを採用した上で、それらを理解するための例えば菌の名称の対応表のようなものを御検討いただくといった形なのかといったところを御検討いただきたいと考えております。

御説明は以上です。よろしくお願いいたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

Ⅱの評価対象物質の産生菌に係る知見については、前回、渡辺専門参考人が御欠席でしたので、改めまして専門的な見地から御意見をいただいた上で、審議をお願いすることとなっております。

渡辺専門参考人により補足の御説明をお願いいたします。

○渡辺専門参考人 渡辺です。よろしくお願いいたします。

私の意見、もともとの評価にこういった修正を加えたほうがよいと思っている意見に関しては、事務局から今、共有いただいているとおりの修正案になっていますし、私の考えとしては、かなりかび毒の食品における評価としては細か過ぎる菌学的な表記が多く、結構混乱するのではないかと思いますため、かなり削除することを御提案しています。

ただ、青字で先生方からいただいている御意見では、ほとんどがこの文章の記述のみではとても分かりにくいので、何か補足的な資料があったほうがよいということは、私も分かりにくいという点では同意します。ただ、年表などは、何年に種名が変わったというようなはっきりした記述は不可能なことから、種名の対応表のようなものでお示しすることは可能なのではないかと考えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明について、御意見、御質問等ありましたらお願いいたします。

大城専門委員。

○大城専門委員 私もよく生物の学名とかを調べていて、論文を調べていると全然違う学名がついていたりとかというのがありまして、調べているときに混乱したりするのです。ですので、そういった観点から、評価書はただ単に厚労省に返すだけではなくて、この評価書を参考にしてかび毒、オクラトキシンについて調べてみたりとか、勉強したりということもあると思います。なので、要はここで引用されている文献の学名、評価書に記載されている学名と元論文の学名が違っていたら混乱を招く可能性があると思う。意味は分かりますよね。学名が変わったりとか表現が変わったりしているのが何かあってもいいかなと思ったのですが、評価書にはそぐわないというのであれば、そこまでは必要ないかなと

思っています。ただ、私が後で見返して勉強したいなとか、どういったかびが作っているのかなとか、そういったことをしたいときに、そういうものがあると便利だなと思っただけです。

○渋谷座長 渡辺専門参考人も、菌の名称の対応表を作るのはやぶさかではないということでしたので、そういう形で対応する形でよろしいでしょうか。

○大城専門委員 私はこういうコメントを出させていただいたので、そういう補足説明のつもりで、皆様の御判断に従います。

○渋谷座長 この点につきまして、いかがでしょうか。

吉成専門委員。

○吉成専門委員 私、見ていまして、もともとのOTAの1回目の評価書の生産菌のところは確かに非常に長くて、分かりにくくて、整理してほしいという意見が出たのはごもっともだと思ひまして、それを踏まえて今回、渡辺専門参考人がかなり古い情報を整理して、修正履歴がついているので、どれくらい短くなっているのかまだ分からないのですが、かなりシンプルになって、読みやすいものになったと思います。一応今の最新の情報を反映しているので、私としては、これで今、かなりすっきりして、リニューアルされて、よいものになったなとは思っています。

○渋谷座長 菌の名称の対応表は。

○吉成専門委員 ほかのかび毒の評価書と比較して、そこまで必要か。絶対に必要かと言われると、必要不可欠ではないとは思っています。

○水野課長補佐 事務局でございます。

今、吉成先生が、今の修正案ではかなりすっきりしているとおっしゃっていたので、1回、今の修正案で直した上で、それを御覧いただいた上で、もう一回本当に必要なかどうかといったところを御検討いただくということも可能なかなと思いますが、いかがでしょうか。

○渋谷座長 よろしいでしょうか。

ほかに御意見ございますでしょうか。

歴史的な年表については、よろしいでしょうか。

○大城専門委員 種の分類に関してですけれども、様々な方々が様々な主張をして、入り乱れた形でいくというのが常ですので、それを整理するとなると、分類体系全体を見渡してという、本来のオクラトキシシンAの評価から大分外れた部分に行ってしまうのかなと思いますので、年表というのは分類学者にお任せすればよろしいのではないのでしょうか。

○渋谷座長 座長も非常に同意しているところであります。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ただいまの審議を踏まえて、当該事項については、渡辺専門参考人に御提案いただいた内容を基本として修文するという形でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

本日の審議を踏まえて、資料については事務局のほうで修正等を行い、必要に応じて専門委員への回付等の作業をお願いします。また、本日の内容を踏まえてさらなる御意見や御質問等がございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

予定されていた議事については一通り御議論いただきました。

続きまして、議事（２）の「その他」ですが、事務局からほかに何かありますでしょうか。

○水野課長補佐 特にございませぬ。

次回については、日程調整の上、お知らせいたしますので、よろしくお願ひいたします。

○渋谷座長 それでは、座長の不手際で10分超過してしまいましたけれども、本日の審議は以上で終了いたします。

本日はありがとうございました。