

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第59回会合議事録

1. 日時 令和7年9月29日（月） 10:00～12:07

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)

川口専門参考人、高橋専門参考人、森田専門参考人、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 かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案）
- 資料2-1 代謝に係る追加の確認文献の知見（案）
- 資料2-2 急性毒性・亜急性毒性 候補文献記載（案）（第58回かび毒・自然毒等
専門調査会の審議による追加分）
- 資料2-3 急性毒性・亜急性毒性に係る追加の確認文献の知見（案）
- 資料3-1 生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）
- 資料3-2 遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）
- 資料3-3 免疫毒性に係る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4-1 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))
- 参考資料4-2 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59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、お忙しいところ会議に御参加いただきまして、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。また、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、内山専門委員が御出席可能となりましたので、9名の専門委員に御出席いただいております。大変申し訳ございませんが、議事次第は後ほど修正をさせていただきたいと思っております。

また、荒川専門委員が遅れてお入りになる予定となっております。

本日、川口専門参考人、高橋専門参考人、森田専門参考人、渡辺専門参考人に御出席いただいております。

また、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。

本日、ウェブ会議形式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に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。発言の最後には「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には、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事務局までお知らせをいただければと思います。全く入室できなくなって

しまった場合には、お手数ですが、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、御賛同いただける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御使用いただくなど、意思表示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3-3までの7点、参考資料が参考資料1から参考資料4-2までの6点、机上配布資料が机上配布資料1及び2の2点でございます。

また、会場の方々ですけれども、参考資料2の2014年の評価書と参考資料3-2のEFSA 2020につきましては、iPadのほうにお入れしておりますので、よろしくお願いいたします。

資料の不足等ございませんでしょうか。不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

○渋谷座長 続いて、事務局から、平成15年10月2日食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○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項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。

ありがとうございます。

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。最初に、これまでの経緯について再確認をしておきたいと思います。

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けれども、厚生労働省から食品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。令和6年3月21日に開催しております第56回かび毒・自然毒等専門調査会において、評価の考え方について御審議をいただき、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、令和6年11月15日開催しております第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。

前回、令和7年7月16日開催、第58回の専門調査会では、各種試験データの選定作業に基づく結果の御報告と、それらを踏まえた評価書（案）の審議を項目ごとに行いました。本日は、前回の審議結果を踏まえた修正等と、新たな項目に係る試験データの選定結果に基づく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 事務局でございます。それでは、説明いたします。

前回の審議結果を踏まえた修正等の御説明の前に、前回調査会で御質問いただきました文献選定方法に係るスクリーニング結果について御説明いたします。

まずは参考資料4-1と4-2を御用意ください。文献収集後のステップ3、事務局におけるスクリーニング結果については、全体を確認できる資料がなかったため、参考資料4-1の3ページ、スクリーニング方針にそれぞれ番号を付しまして、該当する番号を参考資料4-2の右側に追加する形でお示ししております。その際、実際にスクリーニングを行った結果が今般の毒性評価の文献選定作業の趣旨に当てはまらなかったものの、該当する項目がなかったものにつきましては、⑩としまして、例としましては疫学に関するもの、書誌情報が不明なものなどですけれども、このように整理をしております。

それでは、前回調査会の審議結果を踏まえた修正等について御説明させていただこうと思います。

続きまして、資料1、資料2-1、2-2、2-3、参考資料4-2と机上配布資料1を御用意ください。

まずは資料1を御覧いただければと思います。おめくりいただきまして、2ページ目と12ページ目に記載しておりますけれども、本評価書（案）では、原則としまして、第1版の記載は維持しつつ、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版からの修正につきましては赤字で、事前に専門委員及び専門参考人からいただいた御意見は赤字で記載しております。

資料1の3ページの目次をお開きください。第57回かび毒・自然毒等専門調査会では、I章及びII章について御審議いただきました。前回、第58回かび毒・自然毒等専門調査会では、文献選定結果について概要を御報告した上で、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について、評価書記載（案）としまして、文献選定として候補文献となった知見を御検討いただきました。前回、既に御説明している内容としましては、一部カテゴリーが異なると思われる知見については記載場所を移動しております。また、佐藤専門委員及び渋谷座長から

御修文の御提案をいただいた箇所につきましては見え消しとしておりますけれども、これに加えて、前回調査会以降に川口専門参考人より御修文の提案をいただいた箇所につきましても、見え消しとさせていただきます。

I章及びII章につきましては、II章の「3. 産生生物」以外の箇所につきましては、基本的に前回調査会の御意見を踏まえた反映版となっております。II章の「3. 産生生物」につきましては、渡辺専門参考人からの御修文を反映した上で、一旦御検討いただくこととなっておりますので、こちらにつきましては資料1の15ページをお開きください。該当する箇所としましては、15ページの28行目からになりますけれども、こちらの修正した内容につきまして、読み上げさせていただきます。「OTA産生菌種は*Aspergillus*属の*Circumdati*節である*A. ochraceus*、*A. westerdijkiae*及び*A. steynii*、*Flavi*節である*A. alliaceus*、*Nigri*節である*A. carbonarius*、*A. niger*種複合体（特に*A. niger*、*A. tubingensis*）並びに*Penicillium*属の*P. verrucosum*及び*P. nordicum*等である。各種食品への各菌の汚染は、それぞれの生態、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（温度、湿度など）によって、大きく異なる。生コーヒー豆のOTA汚染に関与するとされる*A. westerdijkiae*及び*A. steynii*はかつて*A. ochraceus*に含まれており、最近になって形態的な特徴の僅かな違いとともに、生育温度の差異によって、*A. ochraceus*から独立した。したがって、これまでOTA汚染の原因または産生菌として報告されてきた*A. ochraceus*の中には*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。）日本では、アズキ及び唐辛子粉から分離した*A. ochraceus*から最初にOTA産生が報告され、次いで、国産米から分離した*A. ochraceus*についてOTA産生が認められている。*Penicillium*属のOTA産生菌に関する最初の報告は、1969年にカナダにおいてハムから分離した*P. viridicatum*の菌株によるものである。その後、*P. viridicatum*のかび毒産生について、多数の菌株の検討が行われた結果、本菌は生育速度や集落の色調などの形質並びにOTA及びシトリニン(CIT)の産生性を指標として再分類され、OTA及びCITを産生しない菌を*P. viridicatum*、OTA及びCITを産生する菌を*P. verrucosum*、OTAを産生し、CITを産生しない菌を*P. nordicum*とされた。なお、*P. verrucosum*及び*P. nordicum*は酵母エキス・スクロース寒天培地の集落裏面の色調の違いによって識別できるとされている。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」と修正しております。

また、当日、一部文言の修正をいただいております、こちらを16ページに見え消しでお示ししております。

続きまして、20ページを御覧いただければと思います。こちらはIII章「安全性に係る知見の概要」でございます。前回の御意見を踏まえて、2014年1月評価以降の知見については、原則OTAに関する入手経路が明確なものについて採用するというを追記しており

ます。

また、前回、文献選定結果を踏まえて御審議いただいた体内動態の知見につきましては、39ページ以降に（3）としまして「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）」として追加しております。御指摘いただいた文言の修正については、赤字、見え消しとして記載しております。

続きまして、参考資料4-2の43ページを御覧ください。前回、事務局の選定作業に漏れていました文献13件につきましては、再度、事務局におけ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御確認いただくことになっておりましたことから、再度スクリーニングを実施しました。

そのうち、資料が行き来して申し訳ないのですけれども、机上配布資料1の8ページを御覧いただければと思うのですけれども、体内動態に係る追加確認文献のNo. 9につきましては、前回、体内動態について御検討いただきました小澤専門参考人にお伺いしたところ、候補文献として採用との御意見をいただいております。

こちらは評価書記載（案）についてもお示ししていただいております、そちらにつきましては資料2-1となっております。こちらの内容につきましては、ラットに0、0.125又は0.250mg/kg 体重のOTAを21日間胃内投与後に腎臓を試料としたOTAのタンパク質発現量の増減を確認した知見となっております。

続きまして、資料1にお戻りいただきまして、急性・亜急性毒性に係る知見となっております。こちらにつきましては、資料1の59ページ以降に（3）としまして「急性毒性・亜急性毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）」として追加しております。また、前回の審議の結果、No. 161、557、582につきましては、単一用量のものでありまして、用量反応が確認できないということで参考資料として追加しております。このうち60ページからのNo. 161と557につきましては、同じグループの知見ということでまとめた形で記載しております、腎臓に関する所見と肝臓に関する所見に分けて記載しているという状況でございます。そのほか文言の修正についても御意見をいただいておりますので、そちらも見え消しでお示ししております。

また、59ページにお戻りいただきまして、2行目からにありますNo652につきましては、机上配布資料1では14ページとなっております。こちらにつきましては、前回調査会で採用となりましたので、こちらの内容についても御確認いただきたいと考えております。

今回、資料2-2に新たに評価書記載（案）を作成いただいておりますので、こちらの内容につきましても御確認いただきたいと考えております。こちらはラットに0、1又は4mg/kg 体重/日のOTAを7日間経口投与した結果、投与群で体重低下が認められ、各種バイオマーカーや病理学的所見を検討した知見となっております。細胞周期やストレスに関する指標も確認しております。佐藤専門委員、川口専門参考人から、副腎に関する所見についても記載の要否、記載する場合の内容についてコメントを頂戴しているという状況でございます。

続きまして、再度、参考資料4-2の43ページと机上配布資料1の15ページを御覧いただければと思います。こちらは急性毒性・亜急性毒性に係る追加の確認文献No. 1及び4については、佐藤専門委員からは不採用、川口専門参考人からは採用の御意見をいただいておりますので、知見の要否及び知見として評価書（案）に記載する場合には、記載（案）についても御検討いただきたいと考えております。

記載（案）につきましては、資料2-3としてお示ししております。追加確認文献No. 1につきましては、各種細胞をOTAとともにインキュベーションし、IC50、細胞発育、遊走率等を検討した知見となります。

追加確認文献No. 4につきましては、各種細胞をOTAとともにインキュベーションし、レポーター遺伝子試験とステロイド生成試験を実施した知見となります。

追加確認文献につきましては、ほかの項目についても引き続き御担当いただいた先生方に依頼して、順次進めることを予定しております。

なお、慢性毒性・発がん性に係るものにつきましては、御確認いただいた知見について、前回の審議を踏まえて発現機序の項目に移動することとなりましたので、現時点では知見としては追加していないという状況でございます。

前回の調査会の審議結果を踏まえた修正等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。

では、これから資料1の文言の確認と追加分につきまして御確認いただき、審議いただきたいと思っております。

まず、前回の調査会で御同意いただいた内容、特に産生菌の項目については資料1に反映済みでありまして、先ほど説明がありましたとおり、資料1の15ページ以降に産生生物の記載内容について、渡辺専門参考人から修正したものを反映させていただいております。

この文言につきまして、再度検討することになりました。16ページの上段については修正をしております。いかがでしょうか。この文言の修正等で記載内容はよろしいでしょうか。

大城専門委員。

○大城専門委員 8行目の「例えば」からの部分なのですけれども、これは*A. ochraceus*と書いてあるものは全て*A. westerdijkiae*であるという意味と捉えることができると思うのですけれども、それでよろしいのでしょうか。それとも、そういった例があるというふうに記載するほうが適切なのでしょうか。

○水野課長補佐 事務局でございます。

ここは例えばとあるので、全てがというわけではなくて、そういったものも考えられるということかと思いますが。

○大城専門委員 申し上げたかったのは、ミスリーディングを防ぐために、明確にそういった例があるというふうに記載したほうがいいのではないかという御提案です。例がある

といいますか、例えばある食品の中には、こういったものとされているけれども、こういったものである例が含まれていますというような表現ということです。より丁寧な説明という意味合いです。

○水野課長補佐 事務局でございます。

そうすると、大城先生のほうから修文（案）をいただくような形になりますか。それとも、渡辺専門参考人と御相談した上でという形でしょうか。

○大城専門委員 要は、最後の「である」という部分を、「である例が含まれる」というふうに追記していただければいいのかなと思います。

○水野課長補佐 承知いたしました。ありがとうございます。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

前回調査会で議論になった対応表の作成は必要かということもありますけれども、いかがでしょうか。それも含めて審議願います。

荒川専門委員。

○荒川専門委員 途中からの参加ですみません。

1つ質問なのですが、本文で16ページの11行目までは*Aspergillus*属の説明があって、次から*Penicillium*属になって、またその後、*Aspergillus*属に戻るような形になっているのですが、これは特に何かそういう順番にしなければならないような理由があるのでしょうか。そうでないのであれば、表も最初は*Aspergillus*属になって、その後、*Penicillium*属になっていますので、そういう順番で記載したほうが良いような気がしたのですが、いかがでしょうか。

○水野課長補佐 事務局ですけれども、よろしいでしょうか。

今、荒川専門委員のおっしゃっていただいた16ページの23行目までは、あくまで経緯の話を書いております、その後の24行目以降がどちらかというと汚染分布ですとか産生の話、どういった食品に認められるかというような形で書いてあるかと思われませんが、その辺りも修正が必要ということでしょうか。

以上です。

○荒川専門委員 単純に、まず*Aspergillus*属について全部記述して、その後に*Penicillium*属について記載したほうが読みやすいかなと思っただけなのですが、

○渋谷座長 この件、いかがでしょうか。渡辺専門参考人、何か御意見ございますでしょうか。

○渡辺専門参考人 今改めて見たところ、少なくともその後の表と同じ順番に修正したほうが読みやすいようにも思われます。その辺りも含めて、各段落の順番を入れ替えるような形で一部修正したほうが良いようにも思えますので、そのような作業は私のほうでこの後させていただくことは可能です。

以上です。

○渋谷座長 では、渡辺専門参考人よりいただいたとおり、段落の組換えを少しして修正

を加える形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。

○荒川専門委員 荒川です。またいいですか。

17ページの28行目で「2～3倍低く」という表現があるのですが、ちょっとよく分からなかったのです。「2～3倍高く」なら分かるのですが、**「2～3倍低い」というのはどういうことなのか**など。

もう一つ、細かいことですが、19ページの表の下なのですが、「完全時代」というのはよく意味が分からなかったのです。

以上です。

○渋谷座長 ここは、渡辺専門参考人と協力して文言修正するという形でしょうか。荒川専門委員、それでよろしいでしょうか。

○荒川専門委員 結構です。

○渋谷座長 「完全時代」は「完全世代」ですか。渡辺専門参考人、いかがでしょうか。

○渡辺専門参考人 そのとおりです。「完全世代」が適当だと思いますので、修正が必要です、それを改めて御提案したいと思います。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかにございますでしょうか。

ないようでしたら、次に進めさせていただきたいと思います。

次は、前回御審議いただいた体内動態の知見に関してでございますが、39ページ以降に「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）」として追加しております。それで、前回、事務局での選定作業で漏れた文献がございました。その文献につきまして、再度スクリーニングを行って、追加確認文献の9番が出てまいりましたので、その文言について再検討したいと思います。これは資料2-1になりますけれども、これは小澤専門参考人に既に御確認いただいた内容になっておりますが、この内容について御審議いただければと思います。いかがでしょうか。

では、私から、最後の行で「OAT5タンパク質発現は、投与による影響が無かった」ですが、これはちょっと細かい修正になりますが、カンマを取って、「投与による影響が無かった」を「る」から削除して、「投与により変動しなかった」でいかがでしょうか。

吉成専門委員。

○吉成専門委員 今の渋谷座長に加えて、OAT3もOAT5と同じ動態という意味ですか。これはどちらも変化がなかった。

○渋谷座長 そうですね。

○吉成専門委員 最後を「OAT3とOAT5タンパク質発現は」で、あとは渋谷座長の文言のとおり。

○渋谷座長 そうですね。「OAT3とOAT5タンパク質発現は投与により変動しなかった」で修

正をお願いします。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

ないようでしたら、次に、前回御審議いただいた急性・亜急性毒性に係る知見に移らせていただきたいと思います。これは59ページ以降に知見を追加しております。

このうち161番、557番、582番の文献につきましては、単一用量のものであって、用量反応が確認できないということで参考資料として追加しております。60ページの下段に参考資料15として、161番と557番の文献をまとめて記載しております。これは同じ実験のものでありますため、2つ一緒に記載しているものであります。まずこちらのほうから御確認ください。川口専門参考人より、「コラーゲン線維の増加と軽度の線維化」は同義であると思われるということで、これをまとめて、「軽度の間質の膠原線維の増生/過形成」へ修正してはいかがかという提案でありますけれども、いかがでしょうか。

よろしいですか。ありがとうございます。

次に、61ページの下段に参考資料16として582番の文献を記載してあります。これも川口専門参考人より、「肺の充血」というのは一般的には肺のうっ血ということで、それに置き換えてはいかがかということでありまして、これはちょっと病理総論的な話になりますけれども、充血というのは急性の炎症等で起こる動脈血の末梢循環床に血液が流入することでありまして、これは27日間連続してOTAを投与している実験でありますので、起こり得ない所見でありまして、大体におきましてはこういう所見を示す内容はうっ血に相当するものと思われまして、ですので、うっ血という記載に書き換えてはいかがかということでありまして。

川口専門参考人、いかがですか。よろしいですか。

○川口専門参考人 同意いたします。

○渋谷座長 あと、「出血」とありますけれども、これは論文の中身を見ましても、肺胞内に対する出血でしたので、正しくは肺胞内出血に書き換えたほうがよいと思います。それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、資料2-2です。これは前回調査会の審議の結果、採用文献となった急性・亜急性毒性の知見、652番の文献について、新たな記載（案）を作成いたしました。案1と案2となっております。まずこの文献から、佐藤専門委員と川口専門参考人より補足があれば説明をお願いいたします。

○佐藤専門委員 案1が多分、私が主に書いた文章ではないかと思うのですが、この文献の中で腎臓と肝臓の相対重量が増加したというのは、そのままほかの文献とも相違がなくいいと思うのですが、脳と精巣の相対重量の増加についても本文中には書かれているのですが、それは恐らく、これは体重減少しているもので、そのせいだろうと考えて、毒性ではないのではないかと思い、記載から外しております。

それから、副腎の重量増加、これは何か表が変な、事務局から書かれているように renicapsule といって腎皮膜の重量というふうに書かれているのですけれども、皮膜の重量はそもそも量れるのかどうかも分からないですし、毒性学的に意味がなくて、少なくとも私は量ったことなど一度もないので、多分 adrenal、副腎の間違いではないかと思っております。となりますと、副腎の重量増加と胸腺の重量低下というのはストレスに起因した変化であろうと考えられますので、これも載せなくてもいいのではないかと思います、省いております。

その他、いろいろ細胞の周期に関するもの、それからストレスの指標に関する記載がありましたので、それは載せていいのではないかと思います、そのまま記載という方向にしております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

川口専門参考人、よろしく願いいたします。

○川口専門参考人 川口です。

今、佐藤専門委員からお話があったとおり、脳と精巣の相対重量、それから、多分論文の誤植だと思うのですけれども、副腎の重量についてはいずれも記載しないということに同意いたします。

以上です。

○渋谷座長 ということで、脳と精巣の相対重量、これは絶対重量ではなくて相対重量でよろしいと思います。表1のタイトルが絶対重量と書いてあるのですが、説明している内容が相対重量で、実際のデータが相対重量ですので、相対重量でよろしいと思いますけれども、この精巣と脳の相対重量増加は体重減少のせいであると、また、副腎と胸腺の重量の変動はストレスに起因するので、記載する必要はないという形で記載をするということで、どちらかというとな案1の記載にすればよいかと思います、よろしいでしょうか。

それで、私のほうから、案1にさせていただいた場合の修文がありますけれども、よろしいでしょうか。下から4行目ですが、「障害マーカーのKim-1が腎臓で用量依存的に」と書いてありますが、これは腎臓の「臓」を消して、「尿細管上皮細胞」に書き換えてください。実際に尿細管上皮細胞で発現の変動を認めております。

あと、その下の行で「腎臓（ROS及びSOD）と肝臓（SOD及びGSH）において、いくつかの酸化ストレス指標が変化したが」ですけれども、ちょっとこれは分かりにくいので、腎臓の次の括弧の中を消して、肝臓の後の括弧の中を消して、次に「いくつかの酸化ストレス指標が変化した」と書いてありますけれども、データを見ると用量に応じた変動が認められていないので、そういう書きぶりにして、「いくつかの」を消して、「酸化ストレス指標（ROS、SOD、MDA、GSH）の用量に応じた変動は認めず」でカンマして、その後続く文章で修文したいと思います、佐藤専門委員、よろしいでしょうか。

○佐藤専門委員 渋谷先生の言われるとおりだと思います。用量に応じていなかったのも、

そのような表現でよろしいのではないかと思います。

以上です。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

○森田専門参考人 森田ですけれども、よろしいでしょうか。

○渋谷座長 森田専門参考人、お願いします。

○森田専門参考人 ありがとうございます。

今の17行目のところに「DNA損傷および酸化DNA損傷は認められなかった」という言葉がそのまま残るような修文だったかと思います。遺伝毒性の書きぶりとも関係するのですが、一般の方にはDNA損傷と酸化的DNA損傷の違いをどのように捉えるかが分からないと思います。また、その手前の文章は、いわゆる酸化的DNA損傷について書かれているので、ここは少なくとも「DNA損傷および」というのは要らないと考えます。

以上です。

○渋谷座長 DNA損傷を省くのですね。前段が酸化ストレス指標について記載しているので、それを受けた形で、酸化ストレスに応じたDNA損傷は認められなかったという記載にするということ。

○森田専門参考人 はい。そのほうが明確でいいかと思います。

○渋谷座長 では、そのようにさせていただきたいと思います。

ほかにございますでしょうか。

では、次に移らせていただきたいと思います。資料2-3、追加確認文献の1番と4番についてです。これは佐藤専門委員から不採用の御意見で、川口専門参考人から採用の御意見でありますけれども、佐藤専門委員、川口専門参考人から御意見をいただきたいと思います。

○佐藤専門委員 この2つの論文は、細胞毒性に関する論文でありまして、毒性といえどもいろいろな指標変化しているところを出しているのですけれども、この結果が果たして生体における毒性にどのように関与するのかとか、意味を持つものかというのが分かりませんので、私は不採用というふうに判断しました。

以上です。

○渋谷座長 川口専門参考人、よろしいでしょうか。

○川口専門参考人 川口です。

確かに*in vitro*なのですけれども、文献リストNo. 1のほうについては、発がん機序を考える一助になる。4のほうについては、内分泌攪乱機序を考える一助になるのではないかなと考えて採用にしました。もちろん*in vitro*は、かび毒のほうでは、原則、*in vivo*ではないからというような取り決まりがあるのでしたら従います。

以上です。

○渋谷座長 川口専門参考人より、これらの文献はどちらかというとならOTAの毒性のメカニズムに関する内容を記載してあるということで入れてはどうかということですが、

急性毒性・亜急性毒性試験の項目では、LD50とかNOAELを求める根拠となる文献記載が主だと思いますので、この項目に含めるよりは、メカニズムに入れていい文献であれば、メカニズムのほうに移動させる形になるかと思いますが、その目で内容を私は見ていなかったもので、いかがでしょうか。メカニズムのほうに移したほうがよろしいでしょうか。

○川口専門参考人 川口です。

今の座長の説明でよく分かりましたので、ぜひメカニズムのほうで検討いただければと思います。

以上です。

○渋谷座長 いかがでしょうか。佐藤専門委員、よろしいですか。

では、メカニズムのほうに移す。移して採用するかどうかは分かりませんが、メカニズムのほうで検討するという形にさせていただきたいと思います。

次に、慢性毒性・発がん性に関する知見として確認いただいた知見については、前回の審議を踏まえて、発現機序、メカニズムに移動することとなっておりますので、現時点では資料1に知見としては追加をしておりません。

それでは、追加確認文献No. 9及び文献リスト652については、いただいた意見を踏まえて、記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思います。

では、続いて、以降の項目について、文献選定結果を踏まえた各種試験データについて確認をしていきたいと思います。

進め方ですが、前回と同様に、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きたいと思います。

それでは、実験動物等における毒性の項目として、評価書の順とは前後しますが、佐藤専門委員と川口専門参考人に確認いただいた内容ですので、免疫毒性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 それでは、説明をさせていただきます。資料3-3と机上配布資料1を御用意いただければと思います。

資料3-3ですけれども、項目ごとに今回候補文献としていただいた個々の知見の内容について記載をしていただいております。資料に関しましては、基本的に*in vitro*試験、*in vivo*試験の順で記載をしているという状況でございます。

こちらの資料3-1から3-3に共通する事項ですけれども、先生方からいただいた御意見について、特に御審議いただきたい事項としまして、四角の点線をつけているものがございまして、適宜そちらを御覧いただければと思います。

机上配布資料1なのでございますけれども、御担当いただいた先生方に確認対象文献から候補文献として抽出いただいた際の理由を記載していただいておりますので、それぞれ机上配布資料の該当箇所を御参考いただきながら御覧いただければと思います。

資料3-3につきましては、こちらに該当する机上配布資料が23ページとなっております。

すので、資料3-3と机上配布資料1の23ページを併せて御覧いただければと思います。机上配布資料のほうには、左側が文献の概要になりまして、右側がコメントですとか先生方に確認いただいた結果をお示ししております。

資料3-3について知見の御説明をさせていただきます。こちらは免疫毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見の案ということで、こちらは*in vitro*試験のみとなっております。

まず1つ目、文献リストNo. 493ですけれども、3D4/21細胞を用いて様々な濃度でOTAにばく露し、細胞生存率やLDHの放出、炎症性サイトカインの増減、遊走試験や貪食能力を確認した知見となっております。

続いて、その下の580番につきましては、こちらと同じ細胞を用いまして様々な濃度でOTAにばく露した結果、免疫毒性を示したといった知見となっております。また、抗酸化物質のNACによる処理がこれらの毒性を減弱した各種シグナル伝達に関連する因子の関連性について検討した知見となっております。

御説明は以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

最初に、この免疫毒性に係る文献につきまして、佐藤専門委員と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 佐藤です。

私は、文献のNo. 493のほうは採用でよいのではないかと思います。実験条件が非常に明らかですし、用量も複数用量設定されていますし、結果も比較的明瞭であるかなと思われましたので、採用ということに丸をしております。

以上です。

○川口専門参考人 川口です。

今、佐藤専門委員のほうからありました493は、私も同意いたします。

580についても、やはり免疫毒性のメカニズムを考えるのに有用な文献と理解しました。実験条件の記載、Doseも振られており、ただ、OTAの詳細情報が不足と書いてありましたが、これは製造企業の記載があったかなと思うので、OTAの情報もある程度はしっかりしていると考えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

580番について、ちょっと私は文献を確認しましたがけれども、入手先は全然書いていないですね。ということで、選定方針からすると、この文献はちょっと採用しづらいという形になるかと思います。

○川口専門参考人 川口です。

失礼しました。よく分かりました。同意します。

○渋谷座長 493番につきまして、書きぶり等はいかがでしょうか。

それでは、ちょっと私のほうから。下から4行目の最後のほうで「最も増加して経時的に」とありますが、「最も増加して、その後、経時的に」と変えていただければと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、いただいた御意見を踏まえて、493番の文献につきまして、記載内容を修正の上、評価書（案）に追記したいと思います。

ただいま御審議いただいた内容を踏まえますと、当該項目については、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）に追記をする形で進めたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続いて、同じく実験動物等における毒性の項目として、生殖発生毒性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 それでは、御説明させていただきます。

資料3-1と、同じく机上配布資料1を御用意いただければと思います。机上配布資料1は17ページをお開きいただければと思います。17ページから18ページにかけて机上配布資料を御参照いただきながら、資料3-1を御覧いただければと思います。

資料3-1は、まず*in vitro*試験からということで、1つ目、No.103につきましては、羊の卵丘細胞複合体を各濃度のOTAでインキュベーションし、細胞分裂の状態やアポトーシスの割合を観察したといった報告となっております。

続きまして、15行目から文献リストNo.164ですけれども、H4IIE細胞を用いて細胞生存率を見ているものになりますが、コメントにも記載のとおり、生殖発生毒性に係る知見について、哺乳動物の細胞を用いた記載がなく、枠内に高橋専門参考人から頂戴したコメントも記載しております。

続きまして、次のページへ行っていただきまして、No.216につきましては、ICRマウスの胚盤胞を各濃度のOTAでインキュベーションし、アポトーシスの割合や着床率、またこれらの胚をマウスに移植して、対照群と着床率や吸収率、胎児体重を比較したもの、併せて胚盤胞のROS含量やアポトーシス関連因子の増減といったところを見ている知見になります。

続きまして、17行目からが622番になりますけれども、こちらはブタの顆粒膜細胞を各濃度のOTAでインキュベーションしまして、細胞生存率やDEGの変化を見たものとなっております。こちらについては、DEG以降の記載について御検討いただきたいと思っております。こちらについても高橋専門参考人よりコメントを枠内に記載しております。

続きまして、3ページへ行っていただきますと、ここからが*in vivo*試験となっております。まず1つ目、文献リストNo.48ですけれども、こちらはFischerラットに各濃度でOTAを70日間混餌投与しまして、胚の着床への影響ですとか胎児毒性といったものについて検討した知見となっております。

次は、13行目からが高橋専門参考人から御提供いただいた文献ということでNo.1と書

いてありますけれども、ラットに各濃度でOTAを138日間混餌投与しまして、妊娠ラットの出産数や着床数を対照群と比較し、その後、F₁ラットへの生体影響を雌雄それぞれで検討した知見となっております。

以降は、この知見を表にまとめたものとなっております。

資料についての御説明は以上となります。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。

最初に、生殖発生毒性に係る文献について、高橋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。

○高橋専門参考人 高橋でございます。

まず、*in vitro*の文献を幾つか並べておりますが、これらの中で対象の細胞が生殖系列もしくは配偶子系列の細胞である場合は、採用していいのかなということで選定してまいりました。

164番についてなのですが、こちらはちょっと私のほうで誤認があって、肝細胞と書いてあったのをstem cellかなと思っていたのですが、よく読むとHepatocyteでしたので、164番に関しては生殖系列の細胞ではないので、こちらは不採用ということで変更していただきたいなと思っております。

ほかの論文については、103番が卵丘複合体ということで、卵丘複合体の中には卵子が含まれておりますので、卵子に対する被験物質の影響。

216番については、胚盤胞ということですので、受精後、受精卵が卵割を経て、内細胞塊と栄養膜細胞という2つの胚に分化した状態で着床の直前の胚ということですので、こちらも配偶子、受精卵への影響ということで、採用ということでよいかと思います。

622番については、顆粒膜細胞ということですので、こちらは生殖系列のものではないのですが、卵巣の中で卵子の発育に寄与する顆粒膜細胞への影響ということで、こちらも採用でいいかと思います。

コメントボックスが622の下にあるのですが、*DEG*以降の記載が必要かどうかということに関して、ちょっと私、正直こちらは専門ではないので、記載が必要かどうかという判断が私にはできかねましたけれども、影響のメカニズムの説明に寄与することであれば、評価委員の先生方の御審議によっては採用ということでよいのではないかなと思っております。

*in vitro*については以上です。

次に、*in vivo*試験について2つ挙げております。まず、文献リスト48のほうですが、こちらは事務局のほうからいただいた文献リストに記載されていたものなのですが、カナダ保健省が行ったラットを用いた繁殖試験ということで、比較的匹数は少ないのですが、用量を広めに振ってみたところ、上のほうの用量では胚胎児毒性が見られたという結果になっております。

もう一つ、こちらは私のほうから追加で差し上げた論文ですが、実はこれはさき

の論文と同じグループ、カナダ保健省がもう少し長いタームで被験物質をもう少し多い動物に投与した実験結果ということなので、よく考えると、最初のほうが予備試験、次の論文が本試験という形で考えていいのかなと思っております。これは2つとも並べて記載する必要はあるかどうかについては、先生方に御判断いただきたいと思うのですけれども、さきの論文で見られておりました胎児毒性は、より投与期間を長くして、より動物の数を多くして調べたところ、2つ目の論文では見られていなかったということになっているようです。

つけ加えるとすれば、*in vivo*実験の2つの試験ともに、Fischerラットは近交系のラットなので、アウトブリードに比較すると近交系はそのものが繁殖性が低いので、繁殖試験に適しているかどうかということに関しては若干疑問があります。なので、その点を割り引いて考えていただくのかなというふうに思っております。

私のほうからは以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

*in vitro*試験におきましては、164番はラットの肝細胞を用いた試験でありますので、これは除外するという形で、622番につきましては、*DEG*以降の記載については入れたほうが、そのまま採用したほうがいいだろうという意見であります。

あと、*in vivo*試験は同じグループから出た2つの試験でありまして、文献リスト48番が高橋専門参考人から提供いただいた文献1の予備試験的な内容ということで、近交系のFischerラットを用いているという違和感もありますけれども、両方とも採用してはどうかという意見だったと思います。先生方のほうで御意見等ございますでしょうか。

それでは、1つずつ見ていったほうがよいと思いますので、まず、文献リストの103番の文献ですけれども、記載内容はいかがでしょうか。

私のほうからよろしいですか。この卵丘細胞複合体ですけれども、ネットで検索したところ、Cumulus-Oocyte Complexなのですが、卵丘卵母細胞複合体と書いているのですね。高橋専門参考人、それでよろしいですか。

○高橋専門参考人 高橋です。

それで結構だと思います。よろしく申し上げます。

○渋谷座長 要は、成熟卵胞の卵丘を構成する細胞ですよね。顆粒膜細胞と卵母細胞を込みでということですね。では、そのように記載をお願いします。

あと、用量ですが、0、0.0001、1または10 μ Mと書いていますけれども、途中の用量が抜けておきまして、0.0001と1の間に、0.001と0.01と0.1の用量を書き加えてください。

○水野課長補佐 大変失礼いたしました。

○渋谷座長 高橋専門参考人に質問があるのですけれども、中段に0.1 μ M群では4~8細胞期及び何とかが減少したと書いているのですが、これは用量依存性がない反応なのですけれども、この記載は採用するべきでしょうか。

○高橋専門参考人 高橋です。

おっしゃるとおり、用量依存性がない上の用量では見られていませんけれども、この評価の仕方は、細胞期に分けて発育率が減少したということで、その上の用量で何もないわけではなくて、アポトーシスの増加が見られていますので、その辺を書いておいてもいいのかなとは考えますけれども、いかがでしょうか。

○渋谷座長 では、記載を残すという形でよろしいでしょうか。

あと、下から2行目の「卵丘細胞複合体」は、これも「卵丘卵母細胞複合体」に修正願います。

次の文献ですが、大城専門委員。

○大城専門委員 ここに単に羊とあるのですが、strainというか、系統とか、そういう記載がなかったということなののでしょうか。

○渋谷座長 高橋専門参考人、いかがでしょうか。

○高橋専門参考人 申し訳ありません。ちょっと原著を確認しないといけないのですけれども、実験動物ではないので特にstrainを気にして読んではいませんでした。確認が必要だと思います。

○渋谷座長 では、確認をお願いします。

○大城専門委員 ありがとうございます。622番もブタとだけの記載になっているので、もし記載があれば書いておいたほうがいいかなというふうに思います。

○渋谷座長 では、622番についても記載確認ということでお願いします。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 では、216番ですが、いかがでしょうか。記載内容を御確認願います。

10行目に「処理群」と書いておりますが、これは10 μ M群に修正したほうがよいと思います。

あと、13行目、14行目をちょっと読み上げますけれども、「Baxが増加し」と書いていますが、これは「Baxの発現が増加し」ですね。その次の「アポトーシス誘発又は阻害する」とありますが、これは誘発はしないので、「アポトーシスを阻害する」ですね。Bcl-2はアポトーシスを阻害する因子ですので、そういう記載にしてください。

それで、「Bcl-2が減少した」は、「Bcl-2の発現が減少した」に修正をお願いします。

このほか、この文献について記載等、何かコメントございますでしょうか。

ないようでしたら、次の文献ですね。622番、ブタのstrain以外について記載はいかがでしょうか。

○吉成専門委員 20行目の「DEGは」から始まる文章は主語がちょっとおかしいような。増加したのはこの3つの遺伝子で、DEGは発現が変わった遺伝子の総称なので、DEG、括弧があって、その解析結果ではということですか。あと、ここも用量依存的に増加したが、またさらに最後の増加したでかぶっているの、まず20 μ Mまたは40 μ M群で用量依存的に、あとこのセリン/スレオニンが続いて、最後に増加したという文章のほうがよいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○渋谷座長 この文献をちょっと読んでみましたところ、これはブタの顆粒膜細胞を使ってOTAばく露して、最初にRNAシーケンシングをして、ジーンオントロジーを求めて、そのデータを基に遺伝子産物であるタンパク質の発現を免疫染色ないしウェスタンブロッティングで解析した方法なので、*differentially expressed gene*ではないのですね。遺伝子ではなくてタンパク質について見ているので、この記載はそもそも要らないです。

ちょっと確認したところ、修正しますと、「DEG」から次の行の「20 μ M又は」までは削除してください。「40 μ M群で」から、ATRの英語の記載が書いてありますが、括弧を閉じたところで「の免疫染色強度」を加えてください。よろしいですか。

次に、「DNA 2本鎖切断修復のBRCA1」とありますが、「BRCA1の免疫染色強度とタンパク質発現レベル」というのを加えてください。

○水野課長補佐 はい。

○渋谷座長 次が、RAD51ですが、その後に、これは今度、「免疫染色による陽性細胞率とタンパク質発現レベル」になります。

○水野課長補佐 発現レベルが増加した。でよろしいですか。

○渋谷座長 はい。

次の行の γ -H2AXがありますけれども、これも「の免疫染色による陽性細胞率とタンパク質発現レベル」を加えてください。

次が、「DNA 2本鎖切断修復の」と書いていますが、これは「1本鎖切断修復」ですね。2本ではなくて1本鎖切断修復の「PARP1」と書いていますが、これは「XRCC1」の間違いです。XRCC1に修正をしてください。

その次の行の「RPA2及びP53が」とありますが、P53の後に「のタンパク質発現レベル」を加えてください。

最後の行、PCNAがNuclearで切れていますが、「antigen」を加えてください。括弧閉じ、「のタンパク質発現レベル」を加えてください。それが「20及び40 μ M群で低下した」に修正願います。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 吉成専門委員、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。

それでは、次の文献ですね。次は*in vivo*の試験になりまして、これは多分同じグループの試験でありますけれども、上のほうの48番の文献が、これはアブストラクトの記載になっているのですが、実際の論文の内容を見ると大分データが異なっているのですね。というのは、親世代と子世代、それぞれ雄雌のデータを取っていて、必ずしも影響が見られた用量が雄雌で同一でなかったりとか、かなり複雑なデータになっておりまして、かなりまるっとアブストラクトで記載しているのですが、これは論文の内容を反映していない正しくない記載ですので、事務局のほうでもう一回確認いただいて、あと高橋専門参考人に見ていただいて、案文をつくっていただければなと思います。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 ですので、この文献についてはペンディングという形でお願いします。

次の高橋専門参考人御提供文献の1番ですけれども、これについて何かお気づきの点等ございますでしょうか。

佐藤専門委員。

○佐藤専門委員 病理所見の記載についてなのですけれども、23行目の「腎髄質外層外帯の上皮細胞にアポトーシス増加及び尿細管変性をみた」というところで、上皮細胞が何上皮細胞かが分からないので、腎髄質外層外帯の尿細管上皮細胞にアポトーシス増加及び、次の尿細管はかぶるので消して、及び変性をみた、のほうがよいのではないかと思います。

あと、同じように29行目の「腎髄質外層外帯の核大小不同」となっているのですけれども、腎髄質外層外帯の何が核大小不同かが書かれていないので、の尿細管上皮細胞に核大小不同というふうに入れたほうがよいかと思いました。いかがでしょうか。

○渋谷座長 これは写真がたしかあったと思うのですが、見ると明らかに近位尿細管ですので、尿細管だけではなくて、近位も入れたほうがよろしいかと思います。

○佐藤専門委員 すみません。元文献はちょっと目を通しておりませんでしたので。いいと思います。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。川口専門参考人。

○川口専門参考人 川口です。

No. 48の文献リストの記載ぶりは全体的に見直すということがあったのですけれども、9行目のところに「成獣ラット及び母動物」とあって、この成獣ラットというのはF₀の雄ということでしょうか。

○渋谷座長 F₀です。

○川口専門参考人 次の御提供文献No. 1もあるのですけれども、今、佐藤専門委員が言われた23行目のところの「雄」というのは多分、F₀の雄のことと理解しました。

今ちょっと文献を斜め読みしたのですが、F₀の雄雌への投与期間とかがはっきり分からないのですけれども、少なくとも反復経口投与はしているようで、これは慢性なのか亜急性か分かりませんが、毒性の所見として見られるところではないかとも思うので、コメントさせていただきます。

以上です。

○渋谷座長 これはF₀の雄です。

ちょっと修正したいのですけれども、よろしいですか。下から4行目ですが、「0.16及び0.4mg」と書いてありますけれども、これは卵胞の分類をしている検査項目でありまして、0.16の前に生後90日のF₁雌。その下の行に書いているのですが、それを入れて、「生後90日のF₁雌において、0.16、0.4及び1.0mg/kg 飼料投与群」に変更してください。次の行の生後90日のF₁雌を削除して、その後に、「0.16及び0.4mg/kg 飼料投与群で」を入れて、原始

卵胞、移行卵胞、何とかが増加したとしてください。次の、「血漿中テストステロンはF₀雄で減少し」とありますが、「F₀雄」と「で」の間に「1.0mg/kg 飼料投与群」の文言を入れてください。

○水野課長補佐 承知しました。

○渋谷座長 あと、最後の2行目ですが、「F₀及びF₁雄ラットでは」と書いているのですが、これはどの用量よりと書いていなかったの、ちょっと調べたら、相関係数解析をしているのですね。なので、「相関係数解析により」というのをF₀の前に入れてください。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 よろしいでしょうか。

高橋専門参考人、よろしいでしょうか。

○高橋専門参考人 はい。御修文ありがとうございます。

○渋谷座長 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）に追記したいと思います。

ただいま御審議いただいた内容を踏まえますと、当該事項については、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を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。

続いて、同じく実験動物等における毒性の項目として、遺伝毒性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 それでは、御説明させていただきます。

資料3-2、机上配布資料1と机上配布資料2も御用意いただければと思います。机上配布資料1に関しましては、19ページ以降に津田専門委員と森田専門参考人からの選定結果をお示ししておりますので、こちらも併せて御覧いただければと思います。

それでは、資料3-2の内容を説明させていただきます。

まず最初は *in vitro* 試験になりますけれども、文献リストの15番につきましては、L5178Ytk+/-細胞を用いたマウスリンフォーマ試験となっております。こちらは「また」以降について、津田専門委員と森田専門参考人より記載（案）をいただいております。

続きまして、19行目からが文献リスト240番ですけれども、HepG2細胞を用いて小核試験を行った知見となっております、こちらも案1、案2ということで記載（案）をいただいております。また、森田専門参考人よりいただいたコメントを枠内に青字で記載しております。

続きまして、2ページ目へ行っていただきまして、No. 29ですけれども、HT22細胞とSHSY5Y細胞を用いた小核試験及びコメットアッセイについての知見となっております。

続きまして、9行目からが文献リスト181番ですけれども、こちらはヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験及びコメットアッセイの知見となっております。

続きまして、16行目からが森田専門参考人から御提供いただいた文献No. 2ということで、CHO-K1-BH4細胞とTK6細胞を用いたコメットアッセイ及び小核試験についての知見となっております。

続きまして、30行目からが文献リスト307番となっております、Het-1A細胞を用いた染色体異常試験及びコメットアッセイについての知見となりますが、こちら津田専門委員と森田専門参考人より記載（案）を案1、案2といった形でいただいております。また、3ページに行っていただきまして、コメントをそれぞれ枠内にいただいておりますので、記載しております。

続いて、3ページの17行目からが文献リスト233番になりますけれども、こちらはGES-1細胞を用いた染色体異常試験及びコメットアッセイについての知見となっております。

続いて、23行目からが文献リストNo. 19ですが、こちらは前回、第58回の調査会での審議により、もともと代謝の項目にあったものを遺伝毒性へ移動したのになります。こちらは*Salmonella*を用いたSOS/umu試験についての知見となっております。

続きまして、28行目以降が*in vivo*試験となっております。一番最初のNo. 79につきましては、不採用リストから森田専門参考人の御意見を踏まえて候補文献としたものとなっております。こちらは机上配布資料1でいいますと、24ページにコメントをいただいているものをお示ししておりますので、こちらの青いセルになっているところです。こちらの知見は、0又は0.5mg/kg 体重のOTAを単回経口投与したF344ラットの骨髄を用いた小核試験と、腎臓及び肝臓を用いたコメットアッセイについての知見となっております。こちら案1、案2といった形で記載（案）をいただいております。

続きまして、No. 28になります。こちらは前回、第58回調査会での御審議で、こちらはもともと急性・亜急性にあったものを移動したのとなっております。こちらの知見ですけれども、SDラットに0又は0.5mg/kg 体重/日のOTAを14日間経口投与して、最終投与の24時間後の静脈血リンパ球、腎臓及び肝臓を用いてコメットアッセイを行った知見となっております。こちら案1、案2ということで記載（案）をいただいております。

その他と書いてございますけれども、具体的な内容については、机上配布資料2を御覧いただければと思いますが、このほかの内容としまして、森田専門参考人から御意見を頂戴しております。

まず、不採用リストのNo. 60については、腹腔内投与なのですけれども、第1版の結果の整合性ですとか、あと陽性知見であるといったことを踏まえて、記載すべきとの御意見をいただいております。

また、その次の候補文献の265番と266番につきましては、現状では発現機序の項目として検討するといったことになっておりますけれども、こちらは遺伝毒性としての知見としても検討すべきではないかといったところ、また、あわせて2014年の評価書で採用しております参照の303、304、こちらは書誌情報を四角の枠内で記載しておりますけれども、こちらについても遺伝毒性の知見として記載してはいかがかとの御意見。それから、一番最

後です。これらの知見をまとめた一覧表につきましては、2014年時の項目の内容等を変更したほうがいいのかという御意見をいただいております。

こちらは今、机上配布資料2でお示した内容につきましては、次回以降の調査会において評価書記載（案）についてお示しいただいた上で、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。よろしくお願いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

最初に、遺伝毒性に係る文献について、津田専門委員、森田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。津田専門委員、よろしくお願いたします。

○津田専門委員 津田です。

遺伝毒性に関しまして幾つか検討いたしました。机上配布資料1からです。No. 15から1つずつ説明していったほうがいいですかね。

No. 15に関しては、私は採用してよいということですが、これは資料3-2で案1と案2がありますが、私は案1のほうがいいのかと思っています。というのも、コメントアッセイはDNA損傷量を測るものですが、これが陽性とか陰性とかあまり表現することはないような気がして、用量依存的というふうな表現が正しいかと思えます。これが文献リストNo. 15です。

20番に関しては、当初、私は採用していいのではないかと思っていたのですが、SCEというアッセイで、これはガイドラインに昔なっていたのですが、今はなっていないということで、これは不採用と変更させていただきました。

No. 29に関しましては、基本的に採用してよいということですが、ただし、エピジェネティクスに関する内容が含まれております。エピジェネティクスに関しては遺伝毒性かどうかということが議論になるかと思うのですが、これに関しては今のところガイドラインになっているということもございませんので、エピジェネティクスに関する内容は削除でいいのではないかというのが私の意見であります。

この論文選定において、幾つかの文献においてエピジェネティクスに関する内容が入っていましたが、そういうものは基本的に私は不採用にしております。

文献リスト181、これも私は採用していいかと思えます。部分的に採用しないほうがいいのかというところもあったかと思えます。ここに理由を書いておりますが、普通、DNA損傷は用量依存的に増加するのですが、なぜか最高濃度で検出されていないということで、この観点については採用を避けるべきだと考えました。

文献No. 233に関してですが、これは私は採用すべきかなということですが。

No. 240は、資料3-2にも書いていますが、これは案1と案2がありまして、内容は採用していいというのが私の意見ですが、この案1と案2があったら、案2がいいと思えます。案1はちょっとよく分からないところがあって、これを読みますと、HepG2にいろいろな濃度のOTAをばく露して、インキュベーションして小核試験をした結果、G0/G1期

の細胞割合が何とかと書かれているのですけれども、小核試験の結果と細胞周期の結果が混在しているような表記になっておりますので、ここは小核試験の結果のみでいいように私は思います。これは多分、森田専門参考人も同様の意見かなと思います。

続きまして、論文の307は、私も採用していいかなと思います。

これ以降の文献に関しまして、483は体重換算がされていないということで、ちょっと情報が足りないということで、これはやめたほうがいいのではないかと考えました。

496に関しては、エピジェネティクスに関する内容ですので不採用。

615も、エピジェネティクスの論文なので不採用という、これが私の一連の流れです。

○渋谷座長 幾つか不採用の文献があって、特にエピジェネティクスを扱っている文献は遺伝毒性には採用しないという形でということですね。ありがとうございます。

では、森田専門参考人、よろしく願いいたします。

○森田専門参考人 森田です。ありがとうございます。

今の文献の資料は何を御覧になられているのでしたっけ。ちょっと把握できなかったのですけれども。

○水野課長補佐 資料に関しては、資料3-2に遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見(案)ということでお示しをしております。こちらの補足資料としまして、机上配布資料1に、先生方に選んでいただいた際にいただいたコメントと、あとその結果をお載せしております。具体的には19ページから22ページという形になっております。

○森田専門参考人 19ページからというのは、資料何番になるのですか。

○水野課長補佐 机上配布資料1です。失礼いたしました。

○森田専門参考人 分かりました。では、机上配布資料1の19ページのところからコメントさせていただきます。

まず、文献のリスト15番です。これは津田専門委員と同じように、採用してよいということで、その理由は、マウスリンフォーマアッセイとコメントを実施していて、陽性対照もあるし、試験デザインも適切であるということです。それに関連して、その文献の中で、追加の文献で適切なものが見つかったのをそれを引用してはどうかとコメントさせていただきました。

次のところです。20番ですね。今現在、SCE試験というのは遺伝毒性の評価に使っていないことに加えて、SCEの評価が一般的な細胞当たりのSCEの数ではなく染色体当たりのSCEの数だったこと、陽性対照を設定していないこと、さらに濃度設定理由がよく分からないことから、評価に使えないと判断いたしました。ただ、SCEそのものは初版で結構引用されているようなので、それとの絡みで、適切に実施されたSCEというものがあれば、新たに追加の評価において採用する、しないというのはまた別問題になるのかなという気もしています。ただ、この文献そのものは不採用でいいと思います。

続きまして、29番です。これも津田専門委員と同様に、採用していいと判断いたしました。コメントと小核試験を実施していて、陽性対照もありました。ただ、濃度の設定理由

は不明確なことから、制限があるけれども、利用は可能であると判断いたしました。

次に行きまして、文献181と233につきましては、津田専門委員と同様に、採用してよいと判断いたしました。

続く240、307につきましても同様です。採用してよいと断いたしました。

483以降は、これもエピジェネティックな検討状況でしたので、遺伝毒性評価と言われると、現状ではそうではないので、削除するのがすっきりしていいだろうと判断しました。ただ、その中で、メカニズム的な観点から使えるのであれば、それはまた別の問題と感じています。

あと、資料3-2についてコメントさせていただきます。資料3-2の1ページ目の書きぶりです。案1が12行目から、案2が16行目からありますけれども、陽性と書くか陰性と書くか、それぞれ好みというか、別にこだわりがあるわけではないので、どちらでも構わないです。ただ、表の中に陽性、陰性というふうな書きぶりでまとめていたので、それに合わせてここでは「陽性を示した」というふうに書いております。ここでは案1の書きぶりがいいかと思います。「用量依存的にDNA損傷量が」とありますが、「量」はなくていいかと思います。「用量依存的にDNA損傷が増加した」でいいかと思います。

文献240の記載につきましては、先ほども津田専門委員がおっしゃられましたけれども、エピジェネティックな観点からの細胞周期の記載は特段要らないし、小核頻度の低下というのも明確なものではなく、たまたまグラフ上でちょっと下がっている程度のもので、特に記載は要らないと思います。

文献リスト29、181につきましては、適切にまとめられていると思います。

私が提供した文献No. 2もそうです。問題は特になくと思います。

文献リスト307も、染色体異常試験の評価は非常によくないので、染色体異常試験は削除してもいいと思っています。取りあえず残しています。あと、コメントアッセイのところでは細胞周期に関する記載はなくていいと思っています。

文献リスト233は、これでいいと思います。

文献リスト19、代謝から移動してきたSOSアッセイは、このままでいいと思います。

*in vivo*試験におきましては、79で不採用リストから持ってきていただきましたが、これは大事な試験だと思います。単一用量ということですが、数少ない*in vivo*試験ですので、採用するのがいいと思いました。

あと、*in vivo*の遺伝子突然変異に関する内容につきましては、次回以降の議論ということですので、ここでは言及しないことといたします。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

津田専門委員、森田専門参考人ともに、確認対照文献リストから採用した文献は同一の文献を採用されております。そして、SCEとエピジェネの試験については不採用という形ということでもあります。

では、一つ一つ見ていきたいと思いますが、資料3-2の*in vitro*試験の15番です。案1と案2がございいますが、今いただいた御意見からすると、案1を採用して、DNA損傷量の「量」を取る形でよろしいでしょうか。これは5 μ M以上からとか用量を書かなくて大丈夫ですか。

○津田専門委員 そうですね。投与が結構多く振ってあるというのがこの試験の特徴でありますので、そこまで書いたほうがいいのかなという印象、何 μ M以上で依存的に上がったみたいな感じで書いたほうがいいかなと思いました。

○渋谷座長 ありがとうございます。

森田専門参考人、よろしいですね。

○森田専門参考人 はい。了解します。

○渋谷座長 次は、文献リストの240番ですが、これも案1と案2がございいますが、森田専門参考人から、細胞周期異常や低濃度での小核頻度低下の記載は不要という形で案2を推しておりますけれども、よろしいでしょうか。

○津田専門委員 私も賛成です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次のページです。29番の記載はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次の文献、181番ですが、記載はいかがでしょうか。特に引っかかるところはないと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次は、森田専門参考人提供文献2番ですけれども、記載内容はいかがでしょうか。特に御意見ないでしょうか。

○津田専門委員 20行目にFPG法と書かれていると思うのですが、これは文献リストNo. 029の6行目に書かれているFPGコメットアッセイのことだと思うのですが、同じ文章で書かれるのだったらどちらかに統一したほうがいいのではないかなという印象があるのですが。

○渋谷座長 たしかFPGコメットアッセイのほうが正式名称ですね。

○津田専門委員 そのほうが正確だと思います。

○渋谷座長 たしかこの後にも出てきますね。では、FPG法をFPGコメットアッセイに統一していただきたいということになります。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○森田専門参考人 よろしいですか。

○渋谷座長 どうぞ。

○森田専門参考人 今の部分、表中も含めてFPGとかいろいろあるので、その書きぶりは、この後整備していく必要があると思っています。ここでは取りあえず簡潔にFPG法、あるいはFPG処理とかの書き方があると思っています。何でも「コメットアッセイ」をつけていくと、

非常に長く、煩わしいという感があり、コメントアッセイをして、その中で通常の処理と
いうか、一般的なやり方を見たDNA損傷と、FPG処理によって見た酸化的損傷のように2つの
手法でやられているケースがあります。そのことも踏まえ、冗長な記載にならないように、
シンプルな書きぶりで、どういった処理をしたかが分かる記載ぶりでまとめればよいと思
います。

以上です。

○渋谷座長 コメントアッセイの中に含めて、FPG法という記載という形。

○森田専門参考人 あるいはFPG処理とかですね。ここでは通常法というふうに書いてい
ますけれども、「通常法」がいいかどうかはこれもまた議論が必要と思います。標準法でも
いいかもしれませんし。

○津田専門委員 津田ですけれども、FPGコメントアッセイという言葉とか、正式名称が日
本語で何かというのを私は実は分からないというか、いろいろあって、統一的なものがあ
まりないような印象があるのです。そこで、1つのアイデアとして、FPGコメントアッセイ
とか、FPGというワードを入れたほうが正確ではあるのですけれども、単純に酸化的DNA損
傷が増加したというふうに書けばいいのではないかと思ったのですけれども、これはどっ
ちがいいですかね。結構長ったらしいと思って、というのも、コメントアッセイというワ
ードでも結構いっぱいいろいろ出てきて、長いというか、シンプルに書けるのかなと思っ
たりもしたのですけれども、何法まで書くほうがいいのかというのは、ちょっと悩ましいな
というところです。

○渋谷座長 私は素人なのですけれども、コメントアッセイはDNA損傷を広く見る方法で、
その中で特化しているのがFPG法と。

○津田専門委員 FPG法は酸化的DNA損傷を、FPGという酵素がDNA損傷と切るわけので、
それでコメントアッセイするとコメントが見えてくるというアッセイなので、酸化的DNA
損傷があったときに、酸化的損傷がありというふうなことになるのですけれども。

○渋谷座長 森田専門参考人、よろしくお願ひいたします。

○森田専門参考人 多分この場では決まり切らないかと思ひます。先ほど津田専門委員が
おっしゃられたように、通常のコメットアッセイは、ここで単に通常法とか通常処理と言
っていますが、それだけで試験している場合と、いわゆるFPGの酵素処理をして酸化的DNA
損傷の検出感度を上げた試験も加えている場合と2種類あるのですね。ですので、どれを
やったかということに記載する必要があると感じています。

コメントアッセイをしたと記載しても、通常法だけの場合と、通常法とFPG処理をやった
場合というのがあるのですね。FPG処理だけをやったというのはなかったと思ひます。なの
で、どういうことをやったかという手法はきちんと書く必要があつて、それを冗長になら
ずにシンプルにまとめられる表現を決めていかなければいけないと感じています。

以上です。

○渋谷座長 津田委員、よろしいですか。

○津田専門委員 そうですね。いろいろな方法があつて、それを正確に書くという意味では、そのようでもいいと思います。ありがとうございます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

では、FPG法はやはり規定する形で書き込むということでお願いします。FPG法がいいのかどうか。

○大城専門委員 最初の御提案では、文献によって表現が異なるから、うまく整合性を取れるような形での表現がいいのではないかというお話だったかと思いますので、このカテゴリーといいますか、この部分で整合性が取れるような形で整理していただくということではいかがでしょうか。

○渋谷座長 では、整合性を取る形でよろしくお願ひいたします。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 酸化的損傷は、酸化的DNA損傷と入れなくて大丈夫ですか。

○津田専門委員 酸化的DNA損傷がいいです。

○渋谷座長 では、これも統一的にお願いいたします。

次の文献に移らせていただきたいと思います。307番ですが、これも案1、案2がございます。これも細胞周期の異常の記載の有無で、案1と案2に分かれていると思います。

○津田専門委員 津田です。

これは案2でいいのかなという印象です。というのも、これは実験を見ますと、フローサイトメトリーを使ってやっていて、細胞周期がそもそも遺伝毒性かということはあるのですけれども、そもそも実験としてこれはG2/Mだとか、どうだったかな。フローサイトメトリーはDNA損傷とはあまり関係がないので、ここはばっさり切ったような形でいいのではないかという意見です。ですので、案2でいいと私は思いました。

○渋谷座長 森田専門参考人、よろしいでしょうか。

○森田専門参考人 了解です。

○渋谷座長 では、次の文献に移らせていただきます。233番ですが、いかがでしょうか。大丈夫そうですね。

次の文献、19番は代謝から移動した文献ですが、いかがでしょうか。

○津田専門委員 津田です。

ここのNo.019で使われているのは、私は不採用とした印象があるのですけれども、その理由としまして、*Salmonella*菌のumu試験ですね。これが遺伝毒性のガイドラインになっているかという、これはなっていないので、私は不採用でいいのではないかと考えたのですけれども、かといってこれは使われている試験かという、遺伝毒性分野で使われている試験ではあるのです。ですので、この文言を入れるかどうかというところで多少議論があると思うのですけれども、この点について私はちょっと悩んでいるのです。実験的には問題がなかったので、採用してもいいような気はするのですけれども、ちょっと御意見を。

○渋谷座長 前回、津田専門委員は、これは採用したいとおっしゃっていましたが。

○津田専門委員 そうなのです。その後、この試験をもう少し、ガイドラインになっているか調べたら、なっていなかったという実態があって、その点に関して、その辺をちょっと私が失念していたというのもあるのですけれども、それを鑑みて。ただ、よく使われているので、採用してもいいような気はするのです。

○渋谷座長 森田専門参考人、よろしく願いいたします。

○森田専門参考人 森田です。

私は、採用していいと最初に評価しました。確かにOECDのテストガイドラインにはこれが入っていませんが、レポータージーンアッセイとして昔からあるもので、よく使われています。特にIS013829で水系のものに、排水などですね、そういう中に変異原性を示すものがあるかないかというのを検証するためによく用いられている国際的な標準法試験の1つです。要するに、Ames試験というのはヒスチジンを含有していると正確な評価ができないので、それが混在している可能性のある対象物、試料に対して評価できるということで使われているもので、採用していいと思います。

変な言い方をすると、これは昔のNAMsの1つなのですね。Ames試験に対するNew Approach Methodologiesと言えるようなもので、今となっては古典的ではありますが、当時としてのNAMsの1つと考えることができますので、これは採用していいと私は判断いたしました。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

津田専門委員、よろしいですか。

では、この文献は採用する形でお願いします。

次に、*in vivo*試験ですが、79番は不採用リストから移動してきたものであります。これも案1と案2がございまして、その違いは、先ほど議論になったFPG処理での酸化的DNA損傷の有無の記載をしているところであります。

津田専門委員、いかがでしょうか。

○津田専門委員 私も、先ほどからこのFPGを書くべきか、書かないべきかみたいなことで議論があったかと思うのですけれども、それを鑑みれば、案2のほうがいいかなと思います。

以上です。

○渋谷座長 森田専門参考人、いかがでしょうか。

○森田専門参考人 承知いたしました。了解です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次が、文献リスト28番ですけれども、これも案1と案2に分かれております。案2が非常に簡単に記載してありますけれども、いかがでしょうか。

○津田専門委員 津田ですけれども、先ほど資料3-2の最初にあったNo.015の文献と記載を統一するのであれば、案1のほうがいいのではないかと思います。DNA損傷が増加したとか、表現を統一するという意味ではこちらのほうがいい。あと、アルカリコメットアッ

セイというワードが案1であります。こちらのほうが正確かと思ひます。

○渋谷座長 ということは、案1で損傷量の「量」を削除する。

○津田専門委員 そうですね。損傷量の「量」を削除するということです。

○渋谷座長 森田専門参考人、いかがでしょうか。

○森田専門参考人 基本的に了解ですが、これは2つの文章になっていますので、まとめていいと思ひます。DNA損傷が増加したが、静脈血リンパ球では影響がなかったというぐらいでまとめれば、どうでしょうか。

○渋谷座長 では、案1と案2のハイブリッドな形で。

○森田専門参考人 そうですね。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかに御意見等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、いただいた御意見を踏まえ、記載内容を修正の上、評価書（案）に追記を行いたいと思ひます。

また、今般、森田専門参考人より、表の項目についての御提案と、文献リスト265、266及び初版の評価書で引用されている参照303、304について、遺伝毒性の項目として検討すべきという御意見をいただきましたので、こちらのほうにつきましては、改めて評価書記載（案）を作成の上、次回以降の調査会で御検討いただきたいと思ひますが、いかがでしょうか。

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になると思ひます。

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ひます。

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ございますでしょうか。

○水野課長補佐 特にございません。

次回につきましては、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、本日の審議は以上で終了です。

本日はどうもありがとうございました。