

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第61回会合議事録

1. 日時 令和7年12月1日（月） 15:00～16:15

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、安藤専門委員、内山専門委員、久城専門委員、
佐藤専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、山下専門委員、吉成専門委員、
渡辺専門委員

(専門参考人)

久米専門参考人、高橋専門参考人

(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、水野課長補佐、
小財評価専門官、山口技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|--|
| 資料 1 | かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案） |
| 資料 2 | 亜急性毒性及び生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見
（案）＜ <i>in vivo</i> 試験＞ |
| 資料 3 | 神経毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案） |
| 資料 4 | OTA確認対象文献リストの確認に係る検討状況（腫瘍形成の機序等） |
| 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

参考資料 5 候補文献の作成に関与した専門委員及び専門参考人リスト

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61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、お忙しい中、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、11名の専門委員に御出席いただいております。

内山専門委員は遅れての参加となります。

大城専門委員は急遽御欠席となりましたので、この場で議事次第を修正させていただければと思います。

また、久米専門参考人、高橋専門参考人に御出席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。

本日は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。

発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフとしていただきますようお願いいたします。

御発言いただく際は、ウェブ会議画面上の挙手ボタンを押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、お手数ですが、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、意思表示をよろしくお願いいたします。

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お願いいたします

す。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、事務局から、本日の議事と配布資料について説明をお願いします。

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

本日の議事ですが、「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までの4点、参考資料が参考資料1から参考資料5までの6点、机上配布資料が1点でございます。

資料の不足等ございませんでしょうか。

会場の方々は、2014年の評価書、参考資料2と参考資料3－2、それから、2014年評価書の参照と今回御検討いただきました文献リスト一覧の文献についてはiPadのほうにお入れしておりますので、適宜そちらを御利用いただければと思います。

以上です。

○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項に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

なお、本日御審議いただく候補文献につきまして、本調査会の専門委員、専門参考人が文献の作成に関与されている文献を参考資料5「候補文献の作成に関与した専門委員及び専門参考人リスト」にまとめておりますので、御参考までに御報告いたします。

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日に厚生労働省、現在の所管は消費者庁ですが、厚生労働省から食品中のオクラトキシン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ただくことで皆様より御了承いただきました。

その後、第57回かび毒・自然毒等専門調査会（令和6年11月15日開催）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。

第58回調査会（令和7年7月16日開催）、第59回調査会（令和7年9月29日開催）及び前回第60回調査会（令和7年11月10日開催）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評価書（案）の修正や新たな検討項目について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します。

○水野課長補佐 それでは、資料1から資料3まで御用意いただければと思います。

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をさせていただきますが、まず、資料1の2ページにも記載してありますように、評価書（案）全体に係る事項ということで、こちらは原則として第1版の記述を維持しつつ、追記を行うとともに、第1版の記述内容、構成等の変更については適宜修正を行う方向で進めております。

また、第1版からの修正箇所については赤字で、専門委員及び専門参考人からいただいた御意見については青字で整理しております。

また、資料1の評価書（案）ですけれども、前回第60回調査会で御同意いただいた内容については反映した形でお示ししております。

続きまして、3ページの目次を御覧いただければと思います。

こちらの第2章「評価対象物質の概要」につきましては、3番の産生生物、評価書（案）内でいいますと15ページ以降でございますけれども、こちらにつきましては、前回第60回調査会で渡辺専門委員より修文（案）を御提示いただいたところですが、今回の諮問対象である大麦に関しても産生菌や汚染状況等を踏まえた記載を追加したほうがよいのではないかといたった御意見がございましたので、再度、渡辺専門委員から修文（案）を御検討いただいた上で、改めて御審議をいただくということになっておりました。

こちらの資料1ですけれども、15ページの19行目以降、前回、渡辺専門委員より御修文いただいた内容を既に反映した上で、今回、渡辺専門委員より御修文いただいた内容を見え消しといった形でお示ししております。詳細につきましては後ほど渡辺専門委員より御説明いただきます。

続きまして、目次にお戻りいただきまして、3ページになりますけれども、第3章「安全性に係る知見の概要」につきましては、前回はこちらの4ページ以降にあります生殖発生毒性に関する知見と遺伝毒性に関する知見といったところを御検討いただいたところでございます。

生殖発生毒性に関する事項ということで、前回の調査会の御審議を踏まえた修正という

ことで、83ページをお開きいただければと思いますが、こちらに生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見といった形で、新たな知見として既に御検討いただいた *in vitro* 試験に係る知見について追加をしております。

84ページの表になりますが、文献リストの622番、こちらは前回の調査会の御意見を踏まえて修文を見え消しでお示ししているというところです。こちらの修文につきましては、本文の記載との整合性といった形で修正をさせていただいております。

同じく生殖発生毒性に関する新たな知見につきまして、*in vivo* 試験に係る知見につきましては、前回、記載案を御検討いただいたところですが、こちらは亜急性毒性と生殖発生毒性に分けて記載をするほうがよいのではないかといた御意見がございましたので、新たな検討事項ということで資料2におまとめしております。

文献リストNo. 48と御提供文献No. 1 ですね。それぞれ亜急性毒性に係る記載事項と生殖発生毒性に係る記載事項といった形で分けて記載をしております。見え消しになっている部分は前回調査会からの修正事項となっております。

こちらにつきまして、専門委員、専門参考人からの御意見を2ページの一番下の枠内に記載しておりまして、特にF₀の記載内容ということで佐藤専門委員、高橋専門参考人からの御意見、佐藤専門委員からはF₀動物の毒性所見に関しては亜急性毒性No. ○に記載したという記載にしてはいかがかといったところ。それから、高橋専門参考人からは、F₀の内容については亜急性毒性の項とも重複することになるが、F₁世代への影響と対比するためにこちらにも記載しておくべきということで、両方の文献ともに同じ御意見をいただいておりますので、こちらを踏まえて御検討いただきたいと考えております。

続きまして、同じく遺伝毒性に関する知見に関しましては、再び資料1に戻っていただきまして、こちらは既に資料1のほうに前回の内容を踏まえた形で反映しているところでございます。詳細につきましては後ほど改めて御説明をさせていただきますので、概要という形で今はお話をさせていただきますが、まず85ページから102ページにかけましては、既に2014年の評価書の記載内容となっておりますけれども、前回以降、森田専門参考人からいただいた修正（案）につきましては、黄色いハイライトで見え消しといった形でお示ししております。また、単位についても修正すべきという御意見をいただいておりますので、こちらにつきましても全体に修正をさせていただいております。併せて本文のほうも一部修正を行っているところです。また、特に各種の表に関しての試験名については、書き方がそろっていないというところでしたので、こちらにも統一するような形で修正をしております。

また、99ページと100ページにつきまして、遺伝子突然変異試験の記載を修正しております。ここは青色ハイライトでお示ししている部分になります。こちらの記載と脚注を修正したという形になります。

また、第59回調査会で御検討いただいたもの、あと、第60回調査会で御検討いただいたものに関しましては、102ページ以降に追記を行っております。

102ページの9行目から「(8) 遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見(案)」という形で追記をしております。

第59回調査会で御検討いただいた知見については、本文と表と併せてこちらに追加をする形で、それから、前回第60回調査会で御検討いただいた知見につきましては、107ページ以降に文章として追加しております。前回第60回調査会で御検討いただいた4文献については、107ページ以降に記載しているという形になっております。こちらについては後ほど詳細を説明させていただく予定です。

また、資料3に関しましては、今回新たに御検討いただく項目ということで、神経毒性に係るOTA評価書第1版の追加知見(案)ということでお示ししております。こちらも後ほど御検討いただく予定です。

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、産生生物の記載について渡辺専門委員より修文(案)を提示いただいておりますので、渡辺専門委員より御説明をお願いいたします。

○渡辺専門委員 渡辺です。

前回、OTAの産生生物のところに大麦に関する記述を足したほうがいいという御意見をいただいたことから、修正(案)の17ページ目、19行目から23行目のあたりに、小麦、大麦、ライ麦等を一緒にしておりますが、穀類のOTA汚染に関して記述を加えて、さらに参考文献を4つ加えさせていただきました。

さらに、ここに記述を追加するに当たって全体を読み返しますと、穀類のOTA汚染に関する記述は重要だと思われる一方で、記述が足りないと考えました。特に21行目から23行目までに、OTAの産生性は収穫後の穀類における貯蔵環境に強く影響を受け、特に穀粒の含水率や貯蔵条件の不適切さによってOTA産生が増強されるという知見が重要と考えますので、これについても加えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの説明について御質問、御意見はありますでしょうか。内容としては整理されたと考えておりますけれども、さらなる修正等は必要でしょうか。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。渡辺委員の修正(案)の評価書(案)への反映をお願いしたいと思います。

では、続きまして、以降の項目である安全性に係る知見の概要について、前回、第60回調査会での審議内容を踏まえた検討を進めてまいりたいと思います。

最初に、生殖発生毒性に係る知見について、前回調査会での御意見を踏まえた評価書(案)の記載内容の修正について確認していきたいと思います。

まず、資料1の83ページ、84ページに表がございます。表の83ページの最後の文献です

けれども、ブタの顆粒膜細胞というところですが、ここは私が意見を申し上げて修正したところですが、こういう修正（案）になっております。私としては、前回私が指摘した内容のとおり修正されていると思っております。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

次に、84ページのこの文献の要約部分です。84ページの27行目からのところですが、私、見落としておりまして、間違いを見つけましたので、ここで修正をしたいと思います。29行目の一番最後、スレオニンキナーゼとありますが、その後に「の」を入れてください。その後に括弧してATRとあるのですが、このATRの前の括弧を削って、その後のAtaxia Telangiectasia and 3-relatedのところのAtaxiaの前に括弧を入れてください。Ataxiaです、Atraxiaではなくて、rが要らないですね。次に、Red3-relatedになっておりますが、これはRedではなくてRadですので、Rad3-relatedに修正をお願いします。

次のページの3行目、RPA2及びP53と書いてありますが、このP53の「P」の字は小文字でお願いします。

次の行ですが、PCNAの括弧での説明文章ですけれども、Proliferatingですので、「o」を削除願います。

私が気がついたところは以上になりますが、先生方でほかに気づかれた点はございますでしょうか。

では、ありがとうございます。

それでは、今申し上げた意見を踏まえて、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。

続いて、生殖発生毒性に係る*in vivo*試験の知見について、前回調査会にて再度評価書記載案を作成の上、御検討いただいた2つの知見について確認していきたいと思います。これは資料2になりますね。

資料2に文献リストNo. 48と御提供文献No. 1につきまして、これは反復投与毒性／生殖発生毒性併合試験に相当する試験でございますが、亜急性毒性試験に係る記載事項と生殖発生毒性に係る記載事項を分けて記載してはどうかということで記載を修正したわけでございますが、高橋専門参考人からは、生殖発生毒性に係る記載については、亜急性毒性と重複する部分でありますけれども、F₀とF₁の毒性を比較する上で、この生殖発生毒性に係る記載事項に含めたいということに対して、佐藤専門委員からは、この部分につきまして、亜急性毒性試験に係る記載事項を参考という記載にとどめてはいいかという御意見ですが、いかがでしょうか。

高橋専門参考人、御意見はいかがでしょう。

○高橋専門参考人 高橋です。

評価書のページ数が多いですし、省略すべきという意見もうなずけるところはあるのですが、2世代試験ということなので、同じページに2世代分の記載があったほうが読みやすいかなと考えて御意見さしあげました。

以上です。

○渋谷座長 私、この文献を確認したのですけれども、F₀と児動物F₁の毒性を比較してみますと、文献48の場合は雌雄で毒性の現れ方が違うのですけれども、F₀とF₁ではそれほど毒性発現用量に違いはありません。提供文献の1ですけれども、F₀よりF₁のほうで腎毒性の発現用量が1用量低いところから現れているのですけれども、そんなに大きな違いはないというところで、比較するという意味合いではあまり重要性を感じないところではあるのですが、佐藤専門委員はいかがでしょうか。

○佐藤専門委員 佐藤です。

渋谷座長の言われることもありますし、まず、読んだ感じに全く同様な文章が2回繰り返されるとところが少し奇異に感じまして、やはり前のところを見てくださいという注釈を入れて、亜急性毒性のところに記載があると書かれていれば、それを参照していただけたと思いますし、そもそもせっかく亜急性毒性と生殖発生毒性と分けてありますので、そういう記載のほうがすっきりするのかなと思ひまして提案させていただきました。

以上です。

○渋谷座長 高橋専門参考人、よろしいでしょうか。

○高橋専門参考人 高橋です。

結構です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

では、生殖発生毒性に係る記載事項のところには、亜急性毒性に係る記載事項を削除する。ただ、卵巣重量の記載については残すことでお願いいたします。

そこで、気がついたのですけれども、亜急性毒性に係る記載事項で、提供文献1番ですけれども、BUNとかASTとか総タンパクの低下が見られている所見が記載されているのですが、BUNの減少の毒性学的な意義というのが、投与物質の直接的な影響というのはなかなか考えにくくて、例えば肝機能の低下とか栄養不足が原因としてBUNの減少が考えられたりするので、オクラトキシンAの投与に関連して直接毒性表現として低下するという感じではどうもないということですね。

同様に、ASTに関しましても、例えばビタミンB6とか亜鉛の不足といった栄養状態の低下がAST低値の原因として考えられるので、ASTが高値を示す場合には肝毒性というようなことを想起するわけですが、こういう低下の場合にはオクラトキシンAを投与したことに起因する直接的な影響とは考えにくく、毒性学的意義は低いように考えます。

総タンパク質についても同様で、栄養不足とか肝機能に起因する変化ですので、毒性学的な意義は低いと考えますが、これにつきまして御意見はありますか。

佐藤委員、お願いします。

○佐藤専門委員 私も読んでいて気づかなかったのですけれども、渋谷座長が言われるように、BUN、AST等は毒性で出るときは大体上がるのです。上昇という形で現れるので、低下ということがどれだけ毒性学的に意義を持っているのかというのは疑問に思われるところでもありますので、これだけをここに記載しておりますと、特別な毒性が腎機能及び肝機

能に及ぼしたのではないかという疑いを分らない人には持たれてしまうかもしれないという懸念はあるかと思いますが、渋谷座長の御意見に私は賛成です。

以上です。

○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 高橋です。

血液生化学の所見については、私、あまり詳しくないので、専門の先生方の御意見に従います。それで結構です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

それで、このBUN、AST、総タンパク質を省くと、雄のF₀で0.1mg/kg以上の群で血清ナトリウムのみが動いているというか細い変化になりますけれども、これは致し方ないかなと思います。

それで、16行目、「F₀雌では、1.0mg飼料群でBUNが低下した」は削除して、「F₀雌ではOTA投与に起因する毒性変化を認めなかった」に修正が必要だと思います。よろしくお願いいたします。

ほかに御意見はございますでしょうか。

あと、その次のページの児動物のF₁雌のコレステロール値の低下もあるのですが、これは5行目に記載がありますが、これも少し微妙なのですが、腎毒性が起こってもコレステロールは低下してもよいので、これは採用したままでよいかなと思っております。

ほかに御意見はございますでしょうか。

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、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。また、事務局はこれらの内容を基に表の作成をお願いします。

続いて、遺伝毒性に係る新たな知見に関して、前回、前々回調査会で検討いただいた知見について、前回調査会にていただいた御意見を踏まえて修正の上、評価書（案）に追記を行っておりますので、確認をしていきたいと思います。

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、資料1を御用意ください。

遺伝毒性に係る知見につきまして、前回の調査会での御審議を踏まえた修正等について御説明をさせていただきます。資料1の85ページからです。

85ページから102ページに関しましては、現状は2014年版の評価書の記載となっておりますけれども、前回調査会以降に森田専門参考人からいただいた修正（案）に関しましては黄色ハイライトで見え消しといった形でお示ししているところです。主に表のところです。

それから、単位について、前回調査会で評価書（案）全体として統一した表記ということで御説明をさせていただきましたけれども、こちらの遺伝毒性に関しては、修文した後になると0が多くなり過ぎて分かりにくいという御意見がございましたので、こちらは全

体的に元に戻すような形で修正をしております。また、それに伴って、本文中の記載についても、主に緑のハイライトでお示ししておりますけれども、単位の修正をしております。

また、前回第60回調査会の御意見を踏まえた修文については、見え消しの上、青色ハイライトでお示ししているという形になっております。主に99、100ページのあたりです。

その他、表に記載をしてあった試験名は表現ぶりがばらばら、あるものは何々試験と書いてあったり、書いていなかったりという形で御指摘をいただきましたので、基本的には〇〇試験という形で全て統一しております。

99ページ、100ページに関しまして、青色ハイライトに関しては、後ほど説明させていただきますけれども、記載内容を修正した上で、ラットのほうにつけていた脚注を遺伝子突然変異試験に移動しまして、脚注の内容について *gpt delta*げっ歯類、*gpt*アッセイ、*Spi*-アッセイについて記載を追加するといった形で修正をしているところでございます。

続きまして、102ページ以降です。こちらの9行目以降が「(8) 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、今般御検討いただいた文献についてこちらに記載をしているところです。こちらにつきましては、第59回調査会と前回第60回調査会で御検討いただいた新たな知見ということで、一部表になっているものとなっていないものがございますが、前回の調査会の御意見を踏まえた形で見え消しで修正した上で追記をしております。

102ページから105ページにかけての表につきましては、まず先ほどと同様に単位を修正したというところと、不要であった備考を一部削除しているというところ、あと、「n. d.」ですが、「データ無し」という表現について補足をしております。それから、こちらも試験名を修正ということで、具体的には103ページの下インディケーター試験になりますけれども、「DNA損傷(コメットアッセイ)」と書いてあったところを「コメットアッセイ」に統一したというところ。あと、同じくこちらの表の備考欄のほうに標準法とFPG法の結果をそれぞれ記載しておりましたが、こちらの左の欄の結果の中に記載するという形で、御意見を踏まえて修正をしているところでございます。

107ページ以降に前回新しく御検討いただきました4つの文献、その時点で発現機序で検討いただく予定であった文献リスト265、266、また、不採用リストの60、それから、2014年評価書で既に発現機序にて引用済みであった参照の304番につきまして、107ページ以降に追記をしているところです。

こちらの107ページの4行目以降、文献No. 265ですけれども、こちらは一部修文の上、記載しております。こちらを御検討いただいた際に、森田専門参考人からの御意見を踏まえて、*gpt delta*げっ歯類を用いた突然変異試験に関する説明を加えたほうがよいのではないかとということで、こちらに加える予定でしたけれども、既に試験が前述で2014年の評価書で出てきているというところで、こちらは元の2014年の記載を修正するという形で、先ほどの99ページと100ページの青色ハイライトといったところの修正をしております。こちらのほうが初発なので、こちらで説明をつけるという形で変更しております。

具体的には99ページが一番上です。参照253番の文献になりますけれども、一部記載ぶりを変更しております。「腎臓を試料として、主に塩基置換変異などの点突然変異を検出する突然変異試験（*gpt*アッセイ）を実施した」という形にしておりまして、こちらの突然変異試験に脚注をつけて、そちらを一番下の脚注のほうに修正する形で変更しております。

ここはもともとラットに関する説明でございましたけれども、こちらに「*gpt*トランスジェニックげっ歯類（生態内における遺伝子突然変異、誘発性を調べる目的で*gpt*遺伝子及び*red/gam* (*Spi*-）を持つラムダファージが体細胞染色体上に挿入されているラットまたはマウス）を用いる遺伝子突然変異試験では、*gpt*アッセイ（点突然変異を検出）及び*Spi*-アッセイ（欠失変異を検出）の2種類の検出系が適用できる。これらの試験では、*gpt*遺伝子をレポーターとして部位特異的な点突然変異（塩基置換変異とフレームシフト）の検出が、*Spi*-セクションでは約10kb以下の欠失変異の検出が可能である」といった形で修正をさせていただきます。

100ページの20行目からも同じ参照のものになりますけれども、こちらは*Spi*-アッセイということで、同じような形で本文の修正をさせていただきます。

また107ページに戻っていただきまして、107ページの36行目以降に、参照304の知見になりますけれども、こちらの*gpt delta*マウスの記載ぶりをこれまでの知見の記載ぶりと合わせるということで修正をしております。

こちらは既に2014年の評価書で採用している知見という関係から、119ページと120ページ、それから、130ページと131ページにもこちらの参照304番の記載がございまして、こちらのマウスの表現ぶりも先ほどと同じような形で修正しているという形で反映しております。

また107ページに戻っていただきまして、前回検討いただきましたこちらに記載の4つの文献につきましてはまだ表に反映していないところですので、こちらの表につきましては次回以降にお示しさせていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

遺伝毒性に係る御説明は以上です。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。

ただいまの御説明について御質問、御意見がありましたらお願いいたします。

では、1つずつ行きましょう。

この資料1ですけれども、85ページから97ページに記載の前回の2014年の評価の際の内容について、表で試験名を記載しておりますけれども、この試験名の修正を行っているところであります。御確認をお願いいたします。

よろしいでしょうか。

では、次に移らせていただきます。これも同様に2014年の評価書で記載の表と本文中における単位の修正ですね。これは85ページから102ページにわたって記載がありますが、投与用量の単位を修正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。

では、次に進めさせていただきます。次は102ページ以降です。これは2014年以降の知見でありまして、表における試験結果の記載方法について、特に結果と備考の記載を再整理させていただいたところでもありますけれども、これについてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

次が参考文献253番です。先ほど事務局から説明がありましたように、99ページと100ページにそれぞれ記載がありますが、99ページは上の段、100ページは真ん中の段に参照253の記載がございます。あと、99ページの脚注の修正内容についていかがでしょうか。よろしいでしょうか。

津田委員、いかがでしょうか。

○津田専門委員 津田です。

確認したところ、問題ないかと思います。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、文献リスト265番です。これは国立衛研の黒田先生の論文でありますけれども、そこで精製されたOTAを使用しておるのですが、これは国立衛研で抽出、精製されたものと考えられますけれども、渡辺専門委員、純度の確認が定かでないということですが、いかがでしょうか。

○渡辺専門委員 渡辺です。

こちらは国立衛研で培養して精製したものに間違いはございませんので、純度もそちらに書いてあるもので結構かと思います。

○渋谷座長 ありがとうございます。

私も論文を確認したところ、このOTAの精製方法は、当時、部長であった小西先生が以前確立した方法で、HPLC法に従って精製度合いを確認したと記載があるので、国立衛研の衛生微生物部で精製したのは間違いないと思います。

では、この文献を採用するという形で行きたいと思います。

次に、参照304番の修正についてですが、これも国立衛研の日比先生の論文でありますけれども、107ページの最後の2行ですね。36、37行目の*gpt delta*マウスの記載について、これはP53欠損を組み合わせたマウスですけれども、その記載を統一的にしようということでありまして、既に119ページ、120ページ、130ページ、131ページにこの記載があるのですが、これをこの107ページと同様の記載に統一して修正するという形にしております。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、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います。

続きまして、これまで未審議の項目につきまして、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、これまで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

いきたいと思います。

本日は、神経毒性に係る知見を御検討いただきますが、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を御用意いただければと思います。

こちらは、今般、神経毒性の知見の中で候補文献としていただいた知見の内容について記載しているという状況でございます。

それぞれの文献につきましては資料として、会場の方はiPadのほうに入っておりますので、御覧いただければと思います。

資料3ですけれども、*in vitro*試験、*in vivo*試験の順で記載しております。これまでと同様な形で記載させていただいております。

なお、机上配布資料には、御担当の久米専門参考人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等が記載されておりますので、適宜御参照いただければと思います。

それでは、資料3の知見の概要について御説明をさせていただきます。

まず*in vitro*試験、*in vivo*試験両方、文献リストの227番になりますけれども、*in vitro*試験につきましては、 α -シヌクレインを過剰発現させたSH-SY5Y細胞及びCaco-2細胞を各濃度のOTAにばく露しまして、 α -シヌクレインのターンオーバーとLAMP-2Aタンパク質の発現レベルやマイクロRNAの解析を行った知見となっております。

続きまして、その下の*in vivo*試験につきましては、マウスに0、0.21、0.5、1.5又は4.5mg/kg体重/日のOTAを28日間経口投与しまして、ドーパミン作用性ニューロンの変化や α -シヌクレインの病態及び運動機能に及ぼす影響について検討した試験となっております。

続きまして、裏の2ページに行っていただきまして、御提供文献のNo. 3につきましては、ラットに0、0.12、0.6又は3.0mg/kg飼料のOTAを妊娠6日目から出産後21日目まで混餌投与しまして、児動物の海馬歯状回のSGZにおける顆粒細胞系の分布や増殖アポトーシス、GABA作動性ニューロンの分布等、神経病理学的影響を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。

次に、神経毒性に係る文献につきまして、久米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。

○久米専門参考人 久米です。よろしくお願いいたします。

机上配布資料のほうで、今回、候補としてリストといたしまして7ついただきました。ここの中で検討させていただいたコメントというところに記載させていただいているところが私のコメントとなりますが、この中で、227番に関しましては、先ほど御説明があったように*in vitro*の試験、*in vivo*の試験で、特に*in vivo*の試験ですけれども、2用量の試

験を行っておりまして、およそ用量依存性が見られておりまして、毒性評価に用いるのは妥当であると考えたというところです。

それから、御提供いただきました文献ですけれども、机上配布資料の3ページ目になりますが、こちらに関しましては3用量を用いて複数の神経毒性指標を用いた試験で、用量依存性も見られているというところで、また、摂取量換算とNOAELの提示もされておりまして、評価に用いる妥当性はあると考えられました。

ほかのものに関しましては、例えば総説であったり、細胞株を用いた *in vitro* の一般的な試験であり、あまり評価に用いる妥当性は少ないと考え、今回、この2つの文献から *in vitro* の試験と *in vivo* の試験ということでピックアップさせていただきました。

○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、御意見等がありましたらお願いいたします。

それでは、私のほうから申し上げますけれども、この机上配布資料で挙げられている採用文献は7つございまして、久米専門参考人の御指摘のとおり、43番と393、463の論文3つは *in vitro* の神経細胞のニューロブラストーマ由来の細胞の細胞毒性を見た試験でありまして、一般的な細胞毒性しか見ていないので、採用するには厳しいかなと思います。

132番の文献はESCですので、ヒトのembryonic stem cellを使って神経分化をさせて、それにOTAを作用させて影響を見ているのですけれども、そもそもこれは統計解析を実施していない論文なので、毒性影響を評価するのは厳しいかなと私も思っております。

それで、もう一つの次のページの349番の文献ですが、これは総説ですね。ヒトの多動症のリスクに対する総説でありまして、リスク評価には向かないということで、久米専門参考人が選んでいただいた227番と次の提供文献の3番について、評価書に載せてもいいのではないかと思います。

提供文献3番は私の研究室で以前行った研究の論文でありまして、海馬の神経新生に対するOTAを発達期ばく露したときの影響を見た内容でございます。

いかがでしょうか。

227番は、軽く説明しますと、パーキンソン病で α -シヌクレインというのが黒質のドーパミンニューロンに集積してレビー小体というのをつくるのですが、それでリン酸化した α -シヌクレインがどんどん蓄積することによってドーパミンニューロンが脱落することでパーキンソン病が発症するのですが、それには腸脳仮説というのがあります。即ち、パーキンソン病を発症する原因として、リン酸化された α -シヌクレインが腸粘膜上皮から吸収されて、そこで集積して、腸の神経叢にさらに集積していつて、それから中枢神経、特に脳幹の中脳の黒質ニューロンに蓄積してパーキンソン病を発症するというような病態の仮説があるのですけれども、それを裏づけるというか、OTAのばく露を受けることによってパーキンソン病様の障害を起こすのではないかという仮説の下に行われた論文ということでもあります。

この論文の中で、*in vitro* の実験はヒトの神経芽腫由来細胞株を用いた実験でありまし

て、*in vivo*の実験はBALB/cマウスを用いた実験でございます。投与用量は割と高い用量です。ラットの発がん用量の前後の用量で投与して見られた変化ということでもあります。

いかがでしょうか。

1点だけ記載の修正をお願いしたいのですが、25行目です。「最終投与27週間」と書いてありますが、「最終投与後27週間」に修正をお願いしたいと思います。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次に提供文献の3番でございますけれども、いかがでしょうか。

では、私どもの研究でありますので、やぶさかではありますけれども、修正をお願いしたいと思います。

まず、17行目の後ろのほうで3.0 mgとありますが、これは脳の相対重量の記載があるのですが、体重が動いて脳の絶対重量が動いていない変化ですので、相対重量が増加したとあるのですが、これはあまり毒性学的な意義がありませんので、3.0以降、19行目の中盤の「示さなかった」まで削除願います。

次が22行目ですが、これも3.0mgの記載が始まる場所ですけれども、その前に「F₁雄における海馬神経新生影響の検索で、」ですね。もう一回申し上げますと、「F₁雄における海馬神経新生影響の検索で、」を入れてください。

その次の行のF₁21日齢ですけれども、これがF₁を削除して、21日齢の後の「の雄の脳」を削除して、代わりに「21日齢時」に修正をお願いします。

その後に顆粒細胞下帯とありますが、その前に「神経新生部位である」を入れてください。顆粒細胞下帯ですが、これは顆粒細胞層下帯なのです。細胞の後にレイヤーという意味の「層」を記載してください。

それで、細かいのですが、その後に括弧づけで大文字で「SGZ」と記載してください。というのは、その後ろのほうでSGZの記載がありますので、ここで括弧してSGZとしてください。

次が25、26行目で、「3 mg」とありますが、これは上のほうの記載に合わせて「3.0 mg」に統一してください。28行目もそうですね。

28行目の「3.0 mg飼料群F₁において」とありますが、これは「F₁の雄において」ですね。「の雄」を加えてください。

その後に「神経栄養因子及び神経栄養因子受容体遺伝子」と書いてありますが、「及び」から「神経栄養因子受容体」を削除してください。この研究では*Bdnf*しか検索していないので、「神経栄養因子遺伝子の*Bdnf*」に修正をお願いします。

最後に、「21日齢時に観察された海馬歯状回の変化は、77日齢時には回復した」を挿入してください。所見の記載にとどめた内容で、こればかり見ているとどうことが起こったか分かりにくいのですけれども、要はOTAを発達期ばく露すると、海馬の神経新生のうちの2型の神経前駆細胞が特異的に障害されて脱落するというような変化で、それが発達期ばく露終了時の離乳児に起こる変化でありまして、大人になってからはそういう影響変化

はないという意味です。そういう変化に対して、神経新生制御系のうちのコリン作動性とかGABA作動性シグナルの抑制とか、神経新生部位における酸化ストレスの増加が関与したのではないかというような内容であります。ここまでは記載しなくていいと思います。

以上になりますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

荒川専門委員。

○荒川専門委員 前に戻っていいですか。No. 227のほうなのですけれども、これは確認なのですが、30行目から31行目にかけて「チロシン水酸化酵素及びドーパミンニューロン数が26%減少」と書いてあるのですけれども、両方とも26%減少した。たまたま数字が一致しているということでよろしいでしょうか。

○久米専門参考人 確認しないとすぐには回答できないので、確認いたします。

○荒川専門委員 あともう一点、瑣末なことであるのですけれども、群の呼び方ですね。これが「mg/kg 体重/日群」という言い方と「mg/kg 体重/日投与群」という呼び方が混在しているので、統一したほうがいいかなと思いました。

以上です。

○渋谷座長 では、投与群の呼び方を、これは資料全般にわたって修正することになると思うのですが。

○水野課長補佐 どちらが適切とかというのはございますか。

○渋谷座長 事務局と私で相談の上、決めさせていただければと思います。

○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 では、佐藤専門委員、お願いします。

○佐藤専門委員 提供文献No. 3のほうなのですけれども、腎臓に関する組織学検査が4行にわたって詳しく書かれているのですけれども、神経毒性の項目なので、ここに関してはもう少し短くまとめられるのではないかと思います。例えば病理学検査では、母動物の腎臓髄質外層外帯の近位尿細管上皮細胞に0.6mg/kg以上で空胞変性を、3.0mg/kg群以上で巨大核を観察したとさりと書いたほうがいいのかと感じたのですが、いかがでしょうか。

○渋谷座長 私もそれには賛成でありまして、さらっと記載して、要は母動物にちゃんと腎臓に影響が出ているOTA用量で、児動物の発達神経毒性が見られているというようなことが確認できるような内容であればいいと思っております。よろしいでしょうか。

事務局、227番はいかがですか。

○水野課長補佐 大変申し訳ございません。文献227の6ページの左上の記載かと思うのですけれども、図でいうとFigureの2Bかと思うのですが、ちょうど3.4の上の記載かと思うのですけれども。

○久米専門参考人 よろしいですか。論文中に記載されているのは、先ほど事務局のほうからありました6ページの7行目以降のFigure 2bの説明のところ、TH陽性ドーパミンニューロンが26%減少したということが記載されていますので、恐らく「チロシン水酸化

酵素陽性ドーパミンニューロンが26%減少した」ということであれば問題ないかと思えます。

○渋谷座長　そうですね。では、記載をチロシン水酸化酵素陽性ドーパミンニューロンに変更していただければと思います。よろしいでしょうか。

○水野課長補佐　承知いたしました。

○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。

では、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、当該項目については2014年の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。

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していくこととなると思います。

なお、前回の調査会におきまして、毒性の発現機序に係る知見については内容が多岐にわたっておりますため、担当である私と石井専門参考人で再度体系的に整理を行った上で皆様にお示しするとお伝えしたところです。

現時点での作業状況についてお伝えしたいと思います。資料4を御用意ください。

主に腫瘍形成の発現機序等に係る項目に関連した文献リストについて、担当である私と石井専門参考人とで再度検討いたしました結果、特に*in vitro*試験に係る知見については、当然、科学文献としての信頼性に加えて、これまでにヒトや動物実験においてOTAによる影響が確認されている臓器または細胞に関して、その毒性発現機序等を優先的に検討することが重要であると考えました。

このため、2014年1月の評価書で、OTAの標的として取り上げられた臓器や細胞を対象としてばく露を行った知見を中心に選別することといたしました。

そして、OTAの標的として考えられる臓器につきまして、各種知見を踏まえて検討いたしました結果、この資料4の下の方に記載の腎臓、これはヒトを含む様々な動物種で尿細肝毒性や尿細管の発がん性が認められております。また、肝臓ですね。これはマウスの高用量ばく露群で発がん性が認められております。あと、前胃と乳腺につきましては、ラットの発がん性試験で発がん性ポジティブということで影響が認められた臓器であります。そのほか、神経や免疫器官が挙げられまして、これらが毒性発現の機序を検討する対象となる臓器と考えられました。

また、このほかにOTAの詳細情報の不足やデータの信頼性が疑わしいことが確認されました文献につきましては、再整理の際に候補文献から当然除外しております。

次回は、これらの候補文献について、これまでの毒性評価の項目と同様に検討を行っていきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、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、よろしくお願いいたします。

○渋谷座長 それでは、本日の審議は以上となります。

本日はどうもありがとうございました。