

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第65回会合議事録

1. 日時 令和8年6月17日（月） 15:00～16:32

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室

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、大城専門委員、
久城専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、山下専門委員、渡辺専門委員

(専門参考人)

石井専門参考人、小澤専門参考人、佐藤専門参考人、広瀬専門参考人、
森田専門参考人、安彦専門参考人、吉成専門参考人

(食品安全委員会)

祖父江委員長、浅野委員、春日委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、國保評価第二課長、蟹江評価調整官、
水野課長補佐、坂井評価専門官、小財評価専門官、相馬評価専門職、
北澤技術参与、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 | 実験動物等における体内動態のまとめ（案） |
| 資料3-1 | 安全性に係る知見の概要（更新版） |
| 資料3-2 | オクラトキシンA 評価書（案）記載内容抜粋 |
| 資料4 | 食品健康影響評価におけるBMD法の活用について |
| 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 ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き (清涼飲料水を対象)
- 参考資料 4 - 2 オクラトキシン A の食品健康影響評価の考え方 (案) (第64回かび毒・自然毒等専門調査会資料)
- 参考資料 4 - 3 オクラトキシン A の腫瘍形成の機序等に係る検討のポイント (第64回かび毒・自然毒等専門調査会資料)
- 参考資料 5 文献リスト等一覧
- 参考資料 6 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
- 参考資料 7 - 1 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針
- 参考資料 7 - 2 ベンチマークドーズ法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順等について
- 参考資料 8 評価技術企画ワーキンググループにおける「評価支援チーム」の構築について

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65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、10名の専門委員に御出席いただいております。

渡辺専門委員は遅れて入られる予定となっております。

また、石井専門参考人、小澤専門参考人、佐藤専門参考人、広瀬専門参考人、森田専門参考人、安彦専門参考人、吉成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、祖父江委員長、浅野委員、春日委員が御出席です。

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していただき、御発言の最後には「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ください。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布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、本日の議事と配布資料について確認をさせていただきます。

本日の議事は、「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。

本日の資料は、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5点、参考資料が参考資料1から参考資料8までの12点、机上配布資料が2点でございます。

事務局の皆様は、iPadのほうに参考資料2と参考資料3－2、それから、2014年評価書の参照と文献リストの文献をお入れしておりますので、こちらを御使用いただければと思います。

資料の不足等はございませんでしょうか。不足等がございましたら、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6「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、参考までに御報告いたします。

○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。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長　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）以降は、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進めてまいりました。

それらの知見を踏まえて、前回、第64回調査会（令和8年6月1日開催）では、実験動物等における体内動態のまとめ、実験動物等における毒性のまとめについて御審議をいただきました。特に実験動物等における毒性のまとめでは、OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与について御審議をいただき、審議の結果、「OTAまたはOTA代謝物がDNA付加体を形成する遺伝毒性発がん物質ではなく、間接的にDNAに作用する非遺伝毒性発がん物質と考えることが妥当である」との判断を基本にまとめていくこと、その上で、2014年の評価と同様に、OTAの発がん性に関して、「OTAがDNAと直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であり、明確な根拠がない」として、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き2の(1)に基づき、TDIの設定について検討することについて御同意いただきました。

本日は、実験動物等における体内動態のまとめに関して、小澤専門参考人に御出席いただいておりますので、こちらの内容について御確認いただくとともに、実験動物等における毒性のまとめに関して、TDIの設定について検討をお願いしたいと思います。

まずは、事務局から資料の説明をお願いいたします。

○水野課長補佐　それでは、御説明させていただきます。

資料1をまず御用意いただければと思います。

最初に、前回の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、第1版からの修正は赤字で、専門委員及び専門参考人からいただいた御意見につい

では青字で整理をさせていただいております。一部の記載につきましては、原著を確認して修正や補足、参照の追加等を実施しております。

各種試験に用いた動物の表記や単位、用語等については第2版内で統一させていただいております。

また、前回第64回で御同意いただいた内容については既に反映済みとなっております。

それでは、44ページと46ページをお開きいただきまして、こちらは前回調査会でいただいた御指摘を踏まえまして、代謝物の表記に関して斜体に修正しております。そちらのところは黄色ハイライトでお示ししているところがございます。

また、140ページに前回御検討いただきましたOTAの腫瘍形成の機序等に係る知見を追記しております。こちらは一旦見やすさの観点から赤字で挿入させていただいております、結論部分については太字でお示ししております。こちらにつきまして、こちら黄色ハイライトでお示ししておりますけれども、細胞周期の記載、期のところを修正しております。

また、同じく146ページのほうにご提供文献5というもので、こちら前回御検討いただいた知見を追記しているところがございます。

前回調査会を踏まえた評価書（案）の修正につきましては以上となります。

続きまして、資料1、資料2、資料3-1、机上配布資料1を御用意いただければと思います。

こちらは目次に係る「Ⅲ．安全性に係る知見」の概要の「1．実験動物等における体内動態」となります。こちらの項目につきましては、候補文献について御審議をいただきまして、資料1の評価書（案）ですと43ページ以降です。こちらの10行目以降に（3）吸収、分布、代謝、排泄に係るODA評価書第1版以降の追加知見（案）ということで記載を行っております。

こちらの概要につきましては、資料3-1の1ページにもまとめております。評価書（案）のほうでは文章となっておりますけれども、こちらの概要を資料3-1としてまとめております。資料3-1ですけれども、左側に2014年の評価書の内容の概略を記載しておりまして、右側にそれに対応する形で今般の追加知見の概要を記載しております。

また、本日、机上配布資料1としてお配りしておりますけれども、前回第64回の調査会におきまして、こちらの追加知見に関する小澤専門参考人からの御意見を御紹介させていただきました。こちらにつきまして、本日改めて小澤専門参考人より御説明をいただきまして、現在資料2としてお示ししております当該項目のまとめ（案）について御審議をいただきたいと考えております。

資料2ですけれども、先ほど評価書（案）の修正について御説明した件と同様に、こちら代謝物の表記を斜体に修正するといった変更を行っております。

御説明は以上です。

○渋谷座長　ありがとうございました。

前回調査会でいただいた御意見については、評価書（案）に反映いただいたということ

でよろしいかと思います。

続いて、実験動物等における体内動態のまとめについてですが、前回、小澤専門参考人が御欠席でしたので、当該項目に関する追加知見の概要を御説明するとともに、当該項目のまとめに当たっての御意見を伺ったところです。

まずは、小澤専門参考人から当該項目に関する追加知見に係るコメントについて御説明いただき、さらに追加で御意見等ありましたらお願いいたします。

○小澤専門参考人 小澤でございます。

私からの意見は机上配布資料1にまとめていただいています。この机上配布資料1を全体的に資料2の体内動態のまとめ（案）として取りまとめいただいたという流れになっております。

資料2において、新しく追加された知見について赤字で示していただいているということです。この赤字で示した部分のかなりの部分は、机上配布資料1で私が今回読ませていただいてまとめをした文献が基になっているということでございます。

簡単に机上配布資料1の文献リストの内容を説明させていただきます。

まず、1番から行けばよろしいかと思いますが、文献リストNo. 277とあるものに関しては、OTAによる薬物代謝酵素の誘導という観点で書かれた論文で、この277の下のところ、OTAは薬物代謝酵素を誘導するが、どの酵素の誘導を起こすか。それと、機構、メカニズムということに関しては、薬物代謝、薬物動態を専門としている者としては非常に興味があるところというか、重要な点でありますので、ここにまとめさせていただきました。

これは特に資料2にまとめていただいたところには反映していただいているわけではないですけれども、事実として核内受容体ですね。文献リストNo. 277の本文の3行目のところにアрил炭化水素受容体（AhR）及びプレグナンX受容体（PXR）の活性化を介して、その誘導を介して、幾つかの薬物代謝酵素が誘導されているということでございます。

次に進みます。文献リストNo. 475ですが、これはOTAの消化管吸収の方向性に関して、薬物動態学で消化管吸収のことを研究されたグループが樹立された、粘膜側から基底膜側、つまり、これは吸収の方向ですね。それから、基底膜側から粘膜側というのは、粘膜側にもう一度戻されるという方向性の輸送ですけれども、これらの双方向の輸送というのを実験系で*in vitro*で見ることができて、そういった*in vitro*のシステムの文献が文献リストNo. 475にまとめられています。

結論を言わなくてははいけませんね。両細胞というのは2つのモデルを使ったということのようなのですけれども、粘膜側から基底膜側、つまり、消化管を想像していただきますと、消化管の内側、食物が通っている側ですね。そこから基底膜側に、つまり、吸収される方向のOTAの輸送が認められたということでございます。

文献リストNo. 592に進みますと、ここは動物肝ミクロソームを使ってOTAの新しい代謝物を同定したということで、それを資料2の初めから2行目、3行目あたりに新しい代謝物としてまとめていただいているということであります。

それから、4番目、文献リストNo. 389番の文献ですけれども、これはOTAの腎毒性の性差ということ念頭に、腎取り込みトランスポーターの性差によって説明を試みたということなのですけれども、残念ながら性差を十分説明できるというところまでは至らなかったということでございます。

裏のページに進んでいただきまして、2ページ目の文献リストNo. 190です。OTAを投与するとラットのモデルで腸内細菌叢が変化するということがあるようで、これは重要な知見なのかなと思ひまして書かせていただきました。腸内細菌叢の多様性が減少して、乳酸菌の相対的存在量が増加したという結論になっています。

それから、6番です。追加確認文献No. 9ですけれども、これはOTAによるラットの有機アニオントランスポーターという一群の有機アニオンの輸送に関わるトランスポーターがあるのですが、それに対するOTAの影響を見えています。

有機アニオントランスポーターというのは、文章の4行目のところにOATと略させていただきまして、OTAと紛らわしく恐縮なのですが、OATには幾つかのアイソフォームがあります。OAT1、OAT2、OAT3及びOAT5、これがラットの腎臓に発現しているトランスポーターなのですけれども、OATの分子種によってOTA処理による影響が異なるということが分かったという報告でございます。

7番と8番、文献リストNo. 630と200ですが、これはOTAのウシの乳汁中への分泌、乳汁分泌を見た文献であります。これが実験条件の違いその他があるのではないかなと思うのですが、資料2のほうで25行目、最終行に乳への移行はラット、ウサギ、ウシで確認されていると書かれているのですが、私が今回読みました7、8、文献No. 630や200ではあまりそのことははっきりしないということございまして。過去の文献ではラット、ウサギ、ウシの乳汁中移行が確認されているということなので、今回私が見た2文献では実験条件がちょっと違う、ドーズが低いとか、そういうことがあるのかも分かりません。

私からは以上でございます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいまの小澤専門参考人からの御意見、コメントを踏まえて、資料2の当該項目のまとめ案について御意見、御質問等ありましたらお願いいたします。

私のほうからいいですか。追加確認文献No. 9の有機アニオントランスポーターですけれども、これは腎臓でOAT1とOAT2の発現が下がっているのですけれども、これはどういう意味があるのでしょうか。

○小澤専門参考人 これは、OAT1、OAT2の発現をサポートする因子があるのですけれども、それは腎臓の細胞の中にある遺伝子のプロモーター領域というか、そういったところに結合して発現をサポートするということなのだと思うのですけれども、発現が減少したというのは、発現をサポートするタンパク質のDNAとの結合を阻害したとか、そういったことが考えられると思いますが、はっきりとしたことはこの文献からは読めていないです。

以上です。

○渋谷座長 古い文献ですけれども、オクラトキシシンAが代謝されて原尿中に出て、尿細管のS3セグメントに分布する有機アニオントランスポーターに特異的に取り込まれて、近位尿細管上皮内に濃縮して、そこでいわゆる発がんに至るようないろいろな細胞のイベントが起こると言われているのですけれども、それとは直接あまり関係ないということですか。

○小澤専門参考人 発がんとは直接は関係ないのではないかと思います、直接は関係ないと言ったほうがいいと思います。

以上です。

○渋谷座長 森田専門参考人。

○森田専門参考人 森田です。

まず、小澤専門参考人から説明いただき、ありがとうございました。非常に分かりやすい説明でした。

それに関連して資料2を見ますと、5行目、7行目に「分解される」という言葉が書かれているのですが、ここは代謝のほうがよくれば代謝のほうに直したほうがいいのではないかというのが一点。

あと、15行目に腎臓のOATアイソフォームと書かれていて、OATの説明がこの挿入される前にあればいいのですけれども、OTAとOATは非常に紛らわしいので、御確認いただいて、OATの説明がなければここも先ほどのアニオントランスポーター云々の言葉が必要ではないかなと思いました。

以上です。

○小澤専門参考人 御指摘ありがとうございます。

まず、資料2の7行目ですが、確かに先生がおっしゃるとおり、「OTAに代謝される」のほうよろしいので、そのように直していただければと思います。

それから、御指摘のとおりで、OATアイソフォームといきなりここに出てしまっていますが、多分OATが出てくる、有機アニオントランスポーターが出てくるのはここが最初だと思うので、ここにOATとアイソフォームの間に括弧書きで有機アニオントランスポーターと書いたほうがというか、書かないと紛れを生じるなと思います。有機アニオントランスポーターと挿入をお願いしたいと思います。これでよろしいでしょうか。

以上です。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

小澤先生が最後にウシの乳汁移行について、はっきりしないとおっしゃられましたけれども、この資料2のほうでは特にそれは触れなくて大丈夫でしょうか。

○小澤専門参考人 私の申し上げた意図は、今日紹介させていただきました文献リストNo. 630と200の文献との見かけ上の不一致のように思えるのですが、ただ、そのところをもうちょっと突っ込んで書いたほうがいいのかどうかというのは、申し訳ありません。もうちょっと検討させていただいて、後でもよろしければ情報提供いたします。

以上です。

○渋谷座長 分かりました。

荒川専門委員、よろしくお願いいたします。

○荒川専門委員 瑣末なことであるのですが、先ほどの資料2の15行目ですか。そこはOATアイソフォームの変化とあるのですが、アイソフォームの発現の変化と発現を入れたほうがいいような気がしましたが、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 荒川専門委員、ありがとうございます。

おっしゃるとおりです。発現変化でよろしいかな。発現変化で、発現を入れていただければと思います。ありがとうございました。

以上です。

○渋谷座長 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 そこまで重要なことではないのですが、やはりOTAとOATがすごく紛らわしくて、例えばOATのほうにどこかにハイフンとかを入れたり、あるいは工夫すると、全く違うことを述べているのだよというのが分かって、評価書を読むときにもうちょっと読みやすくなるのかなと思ったのですが。

○小澤専門参考人 ありがとうございます。

一つの方法として、OAT、有機アニオントランスポーターは実はこの15行目のところにしか資料2では出てこないで、ここは先ほど御指摘いただいたように、OATとアイソフォームの間に、括弧書きで有機アニオントランスポーターという日本語を入れてしまったらいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○水野課長補佐 事務局ですが、よろしいでしょうか。

資料1の32ページの16行目に有機アニオントランスポーターのOrganic Anion transporter (OAT) ということで、そこが初発になっておりますので、そこ以降はOATという形で表記をさせていただいております。御議論いただいているところがこちらの項目のまとめということで最後になりますので、それ以外にOATという表記は幾つか出てくるかと思えます。

以上です。よろしくお願いいたします。

○小澤専門参考人 ありがとうございました。

資料2は最後のまとめなので、殊さらにここに書かなくても、資料1を初めから読んでいただいた読み手には言わずとも分かるという理解でしょうか。

○水野課長補佐 言わずとも分かるかどうかは分からないのですが、もし必要であれば、要所要所に追記するという事は可能かと思えます。

○小澤専門参考人 資料2はまとめの文章なので、ここは最後のまとめとして、改めてOAT（有機アニオントランスポーター）アイソフォームと書いておけば、それはそれで親切かなとは思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

○渋谷座長 よろしいですか。OATの説明を前段でしているので、単純に有機アニオントランスポーターアイソフォームにしてはいかがでしょうか。

○小澤専門参考人 ありがとうございます。

かえってそのほうがいいかもしれません。ありがとうございました。

○渋谷座長 ほかにございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、実験動物等における体内動態のまとめ（案）については、ただいまいただいた御意見を踏まえて記載内容を修正したいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

（同意の意思表示あり）

○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）に追記を行いたいと思います。

それでは、次のパートに移りたいと思います。「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」の「2．実験動物等における毒性」についてです。

前回、第64回調査会においては、OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与について御審議をいただき、審議の結果、「OTAまたはOTA代謝物がDNA付加体を形成する遺伝毒性発がん物質ではなく、間接的にDNAに作用する非遺伝毒性発がん物質と考えることが妥当である」との判断を基本にまとめていくこと、その上で、2014年の評価と同様に、OTAの発がん性に関して、「OTAがDNAと直接反応する遺伝毒性の関与は不確実であり、明確な根拠がない」として、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き2の（1）に基づきましてTDIの設定について検討するについて御同意いただきました。

本日は、前回調査会での審議を踏まえて、TDIの設定に関する御審議をお願いしたいと思います。

まずは、事務局より資料の説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 それでは、説明させていただきます。

資料ですが、資料3-1、資料3-2、参考資料4-1から4-3、机上配布資料2を御用意いただければと思います。このうち、参考資料4-1から4-3につきましては、前回調査会の御議論の御参考として御参照いただければと思いますので、基本的には資料3-1、3-2、机上配布資料2を御用意いただければと思います。

まず、資料3-1の御説明をさせていただきたいと思います。

2ページから3ページ目にかけてお開きいただければと思いますけれども、こちらは実験動物等における毒性についてまとめている資料となっております。

こちら左側が2014年の評価書の内容となっております、このうち、青字で示してい

るものにつきましては、今回新たな知見が確認されなかった項目といった形でお示しをしております。

こちらの2014年の評価では、ブタの急性毒性試験から得られたLOAELであります0.008 mg/kg体重/日を採用しております。発がん性に関する根拠としまして、ラットの2年間発がん試験で得られたNOAELである0.021 mg/kg体重/日、こちらは週5日投与なので、投与量補正を行ったものは0.015 mg/kgとなりますけれども、こちらを採用しております。その他の項目につきましては、ここでは毒性の最小用量を引用して記載させていただいております。

変わって右側ですけれども、今般、第2版で新たに選定いただきました各種試験データの概要をお示ししているものになっております。このうち、2014年よりも低い用量で影響が認められた知見といったものを赤字でお示ししております。

これらのうち、発がん性に関しましては新しい知見が確認されておられませんので、ラットの2年間発がん試験を根拠としてはいかがかと考えておりますが、御検討いただければと思います。

非発がん毒性に関しましては、赤字の知見につきまして、2014年で採用しましたブタを用いた亜急性試験の知見と比較して、TDIの設定根拠として採用すべき知見があるかどうか御検討いただきたいと考えております。

こちらの知見を御検討いただくに当たって、続いて資料3-2に今赤字でお示したものとしまして、評価書（案）から抜粋してきたものをまとめております。評価書（案）ですと内容がかなりページが飛びますので、こちらに抜粋しているという形になります。

それぞれの知見について簡単に御説明をさせていただきます。

まず、1ページ7行目以降が亜急性毒性の知見となっております、8行目以降が2014年の参照180番になります。こちらはブタにOTAで自然汚染された大麦を添加した飼料を用いまして、0、0.008、0.040、0.160 mg/kg体重/日に相当するOTAを90kgに増体重する4か月間毎日給与しまして、毒性影響を見たものとなっております。OTA投与によって腎毒性認められておりまして、0.008 mg/kg体重/日以上投与群において顕微鏡所見として近位尿細管における退行性変化が認められたということから、0.008 mg/kg体重/日が当該試験のLOAELとして判断されております。

続きまして、1枚めくっていただきまして2ページの13行目、こちらが今回新しく追加いただいた知見になりますが、ご提供文献No. 1となっております。こちらはラットに各用量のOTAを含む飼料を交配前2週、交配期間2週、妊娠期間21日、哺育期間21日、離乳後69日のトータル138日間混餌投与しまして、毒性影響を見たものとなっております。ここではF₀の所見を亜急性毒性として記載しております。このうち、一番低い用量で影響があったものとしまして、F₀の雄の0.16 mg/kg飼料以上群で血清ナトリウムの減少が認められております。このことから、1つ低い用量の0.0033 mg/kg体重/日相当をNOAELとして記載しております。

続きましてその下、25行目に行っていただきまして、慢性毒性・発がん性の知見となります。こちらは2014年の参照191ということで、ラットに0.021、0.070または0.210 mg/kg体重/日のOTAを1週間に5日の頻度で2年間強制経口投与する発がん試験を実施したものとっております。0.070 mg/kg体重/日以上用量で雄のラットの腎臓に支障が認められたということで、0.021 mg/kg体重/日がNOAELとされております。

続きまして、少し飛びますが、4ページをおめくりいただきまして、5行目以降に生殖発生毒性の試験を載せております。

6行目から、これも今回の新しい知見になりますけれども、文献リストのNo. 48になります。こちらがラットに各用量のOTAを含む飼料を交配前2週、交配2週間、交配後42日間、こちらは妊娠期間と哺乳期間になりますけれども、計70日間混餌投与しまして毒性影響を見たというものになります。このうち、一番低い用量で影響があったものとしまして、生後21日齢のF₁の雄0.1 mg/kg飼料以上群で尿細管変性の重症度及び発生頻度の増加が認められております。

なお、こちらなのですが、資料3-1の2ページに黄色ハイライトで示しておりますが、F₀雌における投与量として記載すべきところをF₀雄における投与量を記載しておりましたので、こちらは前回の調査会から修正をさせていただいております。

再び資料3-2にお戻りいただきまして、こちらも追加知見となっております、ご提供文献No. 1、先ほどの亜急性毒性と同一の文献となっております。こちらには兎動物の影響として記載をしております、一番低い用量で影響があったものとして、F₁の雌0.16 mg/kg飼料以上群で多卵性卵胞数及び総卵胞数に対するその割合が上昇したといった結果が認められております。このため、1つ低い用量の0.056 mg/kg体重/日相当をNOAELとして記載しております。

最後が5ページ27行目以降に神経毒性としまして、こちら新しい知見になりますけれども、ご提供文献No. 3となっております。ラットに各用量のOTAを含む飼料を妊娠6日目から出産後21日まで混餌投与しまして、その影響を見たものとなっております。一番低い用量で影響があったものとしまして、F₁の雄の3.0 mg/kg飼料群の21日齢で歯状回門部SST陽性ニューロンの減少等が認められております。このため、1つ低い用量の0.0393 mg/kg体重/日相当、こちらは妊娠期間ですけれども、授乳期間でいいますと0.0760 mg/kg体重/日相当をNOAELとして記載をしております。

ご提供文献No. 1につきまして、こちらは生殖発生毒性の観点から、今回御欠席となっております高橋専門参考人からの御意見ということで机上配布資料2としてお配りしておりますので、御覧いただければと思います。

御提供文献No. 1についての御意見ということで御紹介をさせていただきます。生後90日のF₁雌において、多卵性卵胞数及びその総卵胞数に対する割合上昇が認められているが、その生殖に与える影響は分かっておらず、毒性学的意義についても明らかになっていないことから、現時点では生殖に対する確定的な影響を与えるものではないとの御意見をいた

だいておりますので、御紹介させていただきます。

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。

OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与については、前回、第64回調査会での審議内容を踏まえて、TDIの設定が可能という方向で審議を進めることになりましたので、TDIの根拠とするデータについて検討したいと思います。

ただいま事務局から説明がありましたが、発がん性に関しては2014年以降新しい知見が確認されておりませんので、NTPで実施したラットの2年間発がん性試験で得られた知見を採用することとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 ありがとうございます。

それでは、続いて非発がん毒性に関するデータにつきまして検討したいと思います。

その前に、資料について1点気がついた点がございます。資料3-1の2ページ目を御覧いただきたいのですが、亜急性毒性の赤字で示しているところのちょっと上のほうに、文献リストNo. 48番の知見について、資料1の評価書(案)の64ページの表にあるように、LOAELが0.0089 mg/kg体重/日になっておりますけれども、F₀における腎病変の強度は雄で0.4 mg/kg飼料以上の用量で統計学的に有意に高値となっておりますので、現在の記載の用量がNOAELになると思いますけれども、いかがでしょうか。

少し補足で説明いたしますと、F₀の腎臓の尿細管の変化、これは雌雄の尿細管の変化を見ているのですが、雌雄とも最低用量から変化が見られているのですが、統計学的に見ると、雄では0.4 mg/kg飼料以上群で高値となっております、雌のほうでは用量依存性が乏しい変化でございまして、最高用量の2.5 mg/kg飼料群で明らかに有意を持って高値を示しております。

そういうことで、雄雌とも最低用量において無処置対照群に比べて病理変化が出ているのですが、統計学的な有意差を考慮しまして、雄では0.4 mg/kg飼料以上群に変えたということでございますけれども、コメントはございますでしょうか。

佐藤専門参考人、よろしくお願いいたします。

○佐藤専門参考人 私もこの文献リストNo. 48の元文献を拝見させていただいたのですが、統計学的に、統計をかけた結果とするならば渋谷専門委員の言われるとおりのことと思うのですが、尿細管の変化が低用量から10例中10例と全例出ているのですよね。グレードが1から4までつけられていまして、恐らく低用量ではほぼ全部グレード1という程度でつけられたものが10例中10例ということですので、コントロールは10例中0という発現になっています。病理のこういう毒性というのは、あまり統計をかけた結果で云々と言わないのではないかと思います、私は今の記載のとおり、0.16からと。病理所見とし

てはそこから毒性が出ているという判断でいいのではないかと考えているのですが、いかがでしょうか。

○渋谷座長 いかがでしょうか。

そうしますと、雌でも0.16から同じ程度の病変が10例見られておりますけれども、これは用量依存性がないのですけれども、意義のある病変という理解でよろしいですか。

○佐藤専門参考人 そのように思っています。10例中1例とか、10例中3例とか、そういうのであればたまたま何かという気もするのですけれども、1.0 mg/kg飼料のところだけ9例中7例となっているのですけれども、1例死んだのかな。何か意味のある変化のような気がします。本文を読んでも、その他偶発的なものは偶発的と区別していますので、10例中10例という全例というのが引っかかるところであります。

以上です。

○渋谷座長 意見はございますでしょうか。

この文献リストNo.48番の文献というのは、これから議論するご提供文献No.1の予備試験的なデータでございまして、予備試験的な生殖発生毒性試験の論文でございます。

解析方法を見ますと、扱っている病変が尿細管の変化としてカリオメガリーとアポトーシスと有糸分裂と線維性変化をまとめて一つの病変群としてグレーディングしております。つまり、程度評価をしているわけでありまして、その変化のグレーディングについて、ミニマム、マイルド、モデレート、マーキット、シビアと5段階に分けていて、それに数値を当てはめて定量データに持っていっているわけです。

通常、病理所見の取り方としては、例えばカリオメガリーだったらカリオメガリーだけ、アポトーシスだったらアポトーシスだけで病理所見を取るべきところなのですが、この論文ではまとめて所見を取ってしまっており、その病変の内訳が分からない上に、どれかの病変があれば、病変有りとカウントされてしまうわけです。すなわち、通常の病理所見の取り方と違うということが弱点として1つ挙げられます。もう一つは、病変の強度の評価の仕方が数値を割り当てて数値データに置き換えているわけでありまして、普通は病理評価のデータというのはカテゴリカルデータですので、評価方法としては、本来的には、発生頻度に関してはフィッシャーの直接確率法とか、重篤度に関してはマン・ホイットニーテストを使いますが、そういう評価をすべきところが、どうも通常の数値データに対する統計方法を使って見ているということでありまして、カテゴリカルデータを数値データに置き換える仕方の正当性に疑問が残り、病変の扱い自体が非常に内訳が曖昧で、それぞれの病変の発生頻度を個別に見たときにどれだけの発生頻度が得られるかというのは分からないところがあるのかなと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

申し上げたい点は、病理評価の仕方とそれを統計学的な評価に持っていくやり方が、間違いとは言えないのですけれども、かなり不正確な部分があるのかなと思います。

○佐藤専門参考人 それは私も思いました。統計のマークがついている箇所がおかしいなという気がしました。

○渋谷座長　ということで、保守的に考えて、用量反応性を見ながら、統計学的に有意なところから影響があるとしたほうがよいのではないかと思うわけですが、いかがでしょうか。

佐藤専門参考人、いかがでしょうか。

○佐藤専門参考人　承知いたしました。これが変わっても、ブタのほうのLOAEL等もそれほど変わりませんので、大きな影響はないのかなと思います。

以上です。

○渋谷座長　ちなみに、ご提供文献No. 1の本試験のほうでは、F₀親世代の腎尿細管病変は1桁上の1 mg/kg飼料群から見られておりまして、これはNTPの慢性毒性／発がん性試験で見られるカリオメガリーの発現用量あるいは発がん性の発現用量に合致しております。ですので、この文献リストNo. 48の親動物の所見というのは1桁下のところから出てきているので、ちょっと強く評価され過ぎてしまっている部分があるのかなと思います。

よろしいでしょうか。

○佐藤専門参考人　承知しました。

○渋谷座長　ということは、そのため、64ページの表の記載と67ページの評価書（案）文章に修文が必要になってくるかもしれないですね。

64ページの表、事務局、よろしいですか。所見のところですが、0.16 mg/kg飼料と書いてありますが、これを0.4に変えて、雌雄と書いてありますが、雌を消して雄だけにし、次に雄の次に「と」を入れて、引き続き「2.5 mg/kg飼料群の雌」を入れてください。そして「の腎臓に尿細管変性」に続けてください。LOAELのところに記載がある0.0089をNOAELに移動させてください。

○水野課長補佐　承知いたしました。

○渋谷座長　次に、67ページの上から3行目からですかね。3行目の後ろのほうですが、0.16 mg/kg飼料以上群の」を消して、記載としては「病理組織学的検査では、雌雄の腎臓に尿細管変性が見られ、その重症度は雌で2.5 mg/kg飼料以上群」とし、括弧づけの内容を消して、「雄では0.4 mg」という続きにしてい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。

○渋谷座長　ほかにこの点について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、事務局で文章の記載及び表については、数値をLOAELからNOAELのカラムに記載を修正してください。

それでは、非発がん毒性に関するデータについて検討したいと思いますが、先ほど事務局から説明のあった資料3-1を御覧いただき、2014年評価より低い用量で影響が出ている赤字の知見を検討したいと思います。詳細については資料3-2に抜粋されております。こちらについて御意見、御質問等ありましたらお願いします。

なお、ただいま説明のあった文献リストNo. 48の投与用量については、F₀雌の用量で記載

するほうが適切だと思いますので、修正の内容で問題がないと思います。

まず、資料 3－1 の亜急性毒性のご提供文献No. 1 です。0.0033 mg/kg体重以上から血清ナトリウムの減少が見られている変化でございますけれども、血清ナトリウム減少については毒性学的エンドポイントとはなりにくいのではないかとということでもありますけれども、御意見がございましたらお願いします。

○佐藤専門参考人 ナトリウムの変化なのですけれども、元文献のほうのSupplementary Tableを確認しましても、それほど著しい減少というわけでもなく、うちの背景などでぶれて動く範囲内を超えていないかなというところもありますし、渋谷専門委員がおっしゃるようにナトリウムの減少をエンドポイントというのも、ほかにそれを示唆するような事象とか病理学的変化があるわけでもありませんので、これだけでというのは私もおかしいかなと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

変化自体が血清電解質の変化だけでNOAELを取るというなかなかない上に、かなり微弱な変化でありまして、佐藤専門参考人がおっしゃるように、この用量に関連する変化、特に病理学的に腎臓に糸球体病変があるとか、肝臓に障害があるとかそういった変化は認めておりませんので、やはり血清ナトリウムが減少したのみで、これでNOAELの判断をするのはかなり厳しいのではないかなと私もと思いますが、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。

よろしくお願いします。

○佐藤専門参考人 ここの記載のところで、ナトリウムの前に塩素が0.064及び0.4となっていてまして、群が飛んでいるのですよね。だから、用量相関性という面ではないのかなと思うので、ここに塩素についても毒性変化みたいな記載はする必要はないのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○渋谷座長 確かに塩素については用量依存性がないので、やはり余分な所見になるかもしれないので、削除が適切かなと思いますけれども、いかがでしょうか。

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

次が資料 3－1 の 2 ページ目に戻っていただきまして、生殖発生毒性の知見でありまして、またこれは文献リストNo. 48の生殖発生毒性試験の病変です。F₁世代の雄で尿細管変性を認めております。用量としては母親のばく露量に記載を変更しておりまして、0.0119 mg/kg以上でF₁の雄の尿細管変性を認めております。この変化はブタの尿細管変性のLOAELより高い値でございますので、TDIの根拠とすることはないというか、根拠として採用しないことでよいのでしょうかということですが、いかがでしょうか。

これも先ほどの親世代と同じ病理所見について同じような検索方法を採用しているのですけれども、統計学的に有意なところから取って、0.0119 mg/kg体重以上でF₁雄に尿細管変成が認められたという所見でございます。これはTDIの根拠としては採用しないことで

よろしいでしょうか。

ちなみに、検索動物数が群間で様々でありまして、3匹とか5匹か7匹とか、かなり低い匹数で見えておりますので、その点でもなかなか積極的に推せる所見ではないかなと思っております。

よろしいですか。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 ありがとうございます。

次は、これも生殖発生毒性試験のデータでありまして、ご提供文献No. 1のF₁雌の多卵性卵胞数及び総卵胞数に対するその割合の上昇ということでございますけれども、いかがでしょうか。

机上配布資料2に高橋専門参考人の御意見がございまして、この多卵性卵胞というのは、ラットで成熟過程で一過性に増加して、後に減少することが知られているのですが、それが発生することの生殖に与える影響が分かっておりません。また、げっ歯類動物で内分泌攪乱化学物質を発達期ばく露すると、多卵性卵胞の発生率が増加することが報告されておりますけれども、その毒性学的意義についてもまだ明らかになっていないところでありまして、よって、この知見の結果というのは、現時点では生殖に対する確定的な影響を与えるものとは言えないと考えるという意見をいただいております。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。高橋専門参考人からの御意見を踏まえて、毒性学的意義が確立していないので、この所見を採用しないということでよろしいでしょうか。

ちなみに、この論文の著者らもこの変化の毒性学的な意義が確認されていないことを踏まえて、NOAELではなくてNOELを採用しております。よろしいでしょうか。

では、採用しないということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。採用しないということでいきたいと思います。

次に、資料3-1の3ページ目に神経毒性がありまして、これは私どもの研究室のデータでございまして、ラットにOTAの妊娠期、授乳期ばく露を行って、児動物の海馬における神経新生に対する影響を検討した論文でございまして、記載のとおり、母動物に対する0.0393から0.0760 mg/kg体重の用量で、ばく露終了時に海馬の神経新生障害を示したとする報告でございまして、少し説明しますと、2型の神経前駆細胞が減少し、歯状回の門部にあるソマトスタチン陽性のGABA性介在ニューロンの減少を認めたという報告でございします。

神経毒性の知見としては、2014年の評価書で取り扱った知見より低い用量で毒性が認められているわけですが、これもまたブタの尿細管毒性のLOAELより高値でございしますので、TDIの根拠として採用しないということでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、今の御審議の内容を踏まえまして、非発がん毒性に係るTDIの設定根拠といたしましては、2014年の評価と同様にブタの亜急性毒性試験で得られましたLOAELを採用することとしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 ありがとうございます。

なお、生殖発生毒性、神経毒性につきましては、2014年の評価書では腎臓への影響より1桁から2桁高い用量で観察されたと記載になっておりますので、この記載は今後修正が必要だと考えます。

また、ただいまの御議論を踏まえまして、TDIの設定根拠として検討した内容を含めて評価書(案)に記載を追加したいと思います。

次に、TDIの設定に当たっては、直近のEFSA、2020においてもBMDLを基に評価が実施されている状況も踏まえて、2014年評価において検討を行ったBMD法の適用も含めた毒性評価の取りまとめを検討するとされたところです。

BMD法については、動物実験においてNOAELが不明な場合の活用も考えられます。BMD法の検討については、食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループの下で構築されたBMD法評価支援チームにサポートいただきながら実施することとなっているということで、本日はその支援チームから廣瀬専門参考人と安彦専門参考人に御出席いただいております。

まずは、BMD法の検討に当たって、調査会において検討が必要な事項等について事務局より説明をお願いいたします。

○坂井評価専門官 評価技術企画室の坂井と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、食品健康影響評価におけるBMD法の活用やBMD法によるPODの算出、今後の御議論の流れなどにつきまして御説明させていただきます。

資料4を御覧ください。また、資料のスライドにつきましても共有させていただきますので、こちらも御覧いただければと思います。

資料4の1ページ目になりますが、食品安全委員会に設置されております「評価技術企画ワーキンググループ」において、BMD法のさらなる活用に向けて論点を整理し、BMD法の活用に関する指針を2019年に策定しております。その後、数回の改訂を経て、2024年4月に最終改訂をしております。そちらが参考資料の7-1になります。

タイトルが長いので、以降は「BMD指針」と略させていただきます。

また、このBMD指針で定めております手順のうち、「用量反応モデリングと結果の評価」

の部分につきまして、より具体的な手順を定めたものを2023年に公表しており、こちらが参考資料7-2となっております。

これら指針及び手順を定めた後、BMD法を適切に活用するための取組として、BMD法に知見が深い専門家から成る「BMD法評価支援チーム」を構成いたしまして、各専門調査会等の審議を支援する体制を構築しているところでございます。

次に、2ページ目ではBMD法の概略について簡単に御説明いたします。BMD法は、用量反応評価において、数理モデルを使ってヒトの健康に悪影響が起きない化学物質等の量を推定する方法になります。動物試験や疫学研究で得られた用量（摂取量）と生体の反応レベルを記録したデータを利用して評価いたします。

BMD法では、コンピューター上で用量反応データに数理モデルを当てはめ、用量反応曲線を作成した上で、バックグラウンドに比べて一定の反応の増加をもたらす用量、すなわちベンチマークドーズ、BMDを計算いたします。このBMDの信頼区間の下限値であるBMDLをリスク評価におけるPODとして利用いたします。

3ページを御覧ください。こちらではアニメーションを使用して具体的な計算方法を御説明いたします。

まず、用量反応関係が成立している用量反応データの実験値があります。そのデータに統計的な用量反応の数理モデルを当てはめて、用量反応曲線を得ます。次に、この試験の対照群の反応レベルをバックグラウンド反応としまして、そこからある一定の反応の変化、これをBMR、ベンチマークレスポンスといますが、このBMRをある値に定めまして、そのBMR分の反応レベルをもたらす用量をBMDといたします。

この用量反応曲線の信頼区間を破線で示しておりますが、通常、BMDの90%信頼区間、片側信頼区間とすれば95%信頼区間になりますが、この下限値、BMDLといますが、このBMDLを一般的にPODとして算出する統計的な手法となっております。BMDLは経験的にNOAEL値に相当する投与量に近いとも考えられており、NOAELが得られなかった場合にADIやTDI等を設定する際の代替値として用いられています。

御覧のように、BMRはPODの算出に直結するということになり、また、データの質に関していいますと、例えば試験動物数が少ない場合やデータのばらつきが多い場合には、不確実性が高く、信頼区間の幅が広がりますので、BMDLがより低い値になることがあります。このように、算出されるBMDLにはデータの質というものが大きく関わってくるということになります。

4ページ目には、今回の専門調査会において御検討いただきたい点につきましてBMD指針から抜粋して記載してございます。BMD指針の第3のIになりますが、こちらでは動物試験で得られた用量反応データを使用する場合の項目となっております。

まず、1のBMD法を適用する用量反応データの収集、選択についてです。

(1)は、「用量と反応の関係を観察した利用可能な結果を全て収集する」ということが書いてあります。また、専門家の意見に基づき、毒性試験とエンドポイントを選択いたし

ます。

(2)は「データセットの選択」という項目になりますが、用量反応関係が成立しているものについて、①として、「試験設定が適切であるか」、②として、「エンドポイントが毒性学的に意義のある影響であるか」、また、③として、「データセットにBMD法を適用する上で必要となる情報が含まれているか」について、BMD法評価支援チームの専門家の関与の下で確認いたします。

次に2. BMRの設定についてです。

(1)は二値データを取り扱う場合で、これは腫瘍のありなしなど2つに分類した非連続のデータの場合になります。基本的にはBMRとして過剰リスク10%を用いた指標を算出することとなっておりますが、生殖発生毒性のうち、次世代への影響に関する場合など、10%より小さい値が妥当な場合もあるとされております。

また、(2)につきましては連続値データを取り扱う場合になります。BMRの設定をどうするかですが、①として、「生物学的に意味のある反応量の変化」を設定できる場合には、その変化量をBMRとするとされています。ここで生物学的に意味のある反応量の変化が不明であるとなった場合には、②に進みまして、BMD法評価支援チームの専門家の関与の下でBMRを設定することになります。

以上、要点をまとめさせていただきますと、適切なエンドポイントとデータセットを選択していただき、BMRを決めていただくということになります。

続きまして、5ページを御覧ください。

先ほど4ページにおきまして、BMRの設定について御検討いただくこと、また、二値データの場合には、基本的にはBMRとして過剰リスク10%を用いた指標を算出することについて御説明いたしました。少し分かりにくいと思われましたので補足をさせていただきます。

まず、二値データの場合のBMRというのは、バックグラウンドの発生率、反応と記載しておりますが、実際にはその反応の発生率になりますが、このバックグラウンド反応の発生率と比較した病変もしくは反応の発生率の増加と定義されております。

二値データの場合には基本的にBMRとして過剰リスク10%を用いた指標を算出すると申しましたが、この場合に得られるBMDL、すなわち過剰リスク10%とした場合はBMDL10などといいますが、こちらが適切なPODとなり得る理由につきましては、EFSAジャーナルからの抜粋になりますが、様々な研究においてNOAELにおける過剰リスクの上限の中央値が10%に近いことが推定されていることや、過剰リスク10%というものがほとんどの研究で測定可能な統計学的に有意な最小の増加した発生率であることが理由として記載されてございます。

最後、6ページ目になりますが、こちらはBMD法評価支援チームで検討する項目となります。

BMRが決まりましたら、次は数理モデルに当てはめるモデリングとソフト選択に進むことになります。理想的な数理モデルに当てはめることが難しい場合には、複数の数理モデ

ルを平均化するモデル平均化というものを行います。続きまして、当該モデリング結果において算出されたBMDの90%信頼区間の下限値であるBMDLをPODとして指標を決定いたします。

これらの確認、検討結果を取りまとめて、次回以降の調査会で報告し、御審議いただくといった流れとなっております。

BMD法に関する基本的な御説明並びにBMD法を用いてPODを求める場合の実際の流れについての御説明は以上となります。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ただいま、BMD法を適用するに当たっての検討事項について御説明をいただきました。

1つ目として、BMD法を適用する用量反応データの選択ですが、毒性試験については、先ほど御審議いただいた結果を踏まえて、非発がん毒性に係るブタの亜急性毒性試験、発がん性に係るラットのNTPの2年間の発がん試験となると思います。

ブタの亜急性毒性試験については、資料1、評価書（案）の60ページの15行目以降の記載と、原著は2014年版の評価の参照180を御確認ください。

NTPのラット発がん性試験につきましては、資料1の74ページの9行目から75ページ目にかけての記載と、76ページ以降に試験結果をまとめたものとして表10、11、12、77～79ページにかけて、本知見のBMD法に関する記載がございます。原著は2014年評価の参照191を御確認ください。

これらの知見の妥当性ですが、試験計画としては投与経路、投与量、用量反応性についても問題はないと思いますが、BMD法評価支援チームの先生方からコメントをいただければと思います。

○広瀬専門参考人 エンドポイントの妥当性ということは先ほどから議論されて、これが外挿、PODとして使うということで、BMDの観点から見るとすれば、動物試験で一群当たりの動物数が十分あるかということと、用量ができれば3用量、2用量以上は変化があるものがあるという条件がそろっていれば、適用可能ではないかと思っています。

○渋谷座長 安彦専門参考人お願いします。

○安彦専門参考人 安彦です。

BMD法の適用に当たりまして、広瀬専門参考人が今おっしゃったことに加えるとしたら、高用量群において十分なといいますか、高い割合の反応が得られているか。つまり、高用量でも散発的な反応率しか見られていないような場合ですと、適切なモデルの適用が難しいということがございますが、本日このデータを見せていただいた限りでは、高用量においてはかなりの動物で反応が見られていたというようなこともありますので、その辺り、今の感じではうまく適用できるデータではないかなと思っていますが、検討させていただきたいと思っています。

以上です。

○渋谷座長 両専門参考人からこの2つの試験、ブタの亜急性毒性試験とラットのNTPの

発がん性試験はBMD法にかなうような試験内容を含んでいるということで意見をいただきました。

ということで、まずブタの亜急性毒性試験については、近位尿細管上皮における顕微鏡学的な病理所見が認められた発生頻度を採用することによってよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

専門参考人の先生方もよろしいですね。

○広瀬専門参考人 それでよいかと思えます。

○渋谷座長 安彦専門参考人お願いします。

○安彦専門参考人 私も同意いたします。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次に、ラットの2年間発がん性試験のエンドポイントについてですが、こちらは発がんが認められた用量が0.07 mg/kg体重/日以上用量ですけれども、腎細胞腺腫は腫瘍性病変ですので、腎細胞腺腫と腺がんである腎細胞がんを合わせた腎臓腫瘍をエンドポイントとして、その値を使用したいと思いますが、いかがでしょうか。

広瀬専門参考人、よろしいでしょうか。

○広瀬専門参考人 それに関しては、私も病理の専門ではないので、それを合わせるかどうかは、連続的なあるいは合算すべきエンドポイントか、そうではないかの区別になると思いますので、腫瘍によっては悪性のものだけ取るという場合もあることはあります。ただ、今回の場合は多分一連の反応の中でくくれるという判断かだと思いますので、一緒にしていいのではないかと思います。用量相関の観点から一緒にしていいのかなと思います。

○渋谷座長 分かりました。

安彦参考人、何か御意見はありますか。

○安彦専門参考人 特に追加ではございませんが、病理的な観点から連続的な変化であれば合算が適切だと思いますし、その辺り、病理の先生方の御判断に従います。

私からは以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

では、続いて2点目ですが、BMRの検討を行いたいと思いますが、今回選択したデータセットはいずれも二値データでございますので、基本である10%を採用したいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしいですね。

○広瀬専門参考人 10%でいいと思います。エンドポイントによっては、10でなくて20あるいは5%ではないと、生理学的、毒性学的な有意はその辺だという理由があればそうすけれども、一般的に有害反応を示す例数が増える方向での用量設定の場合、統計学的に多分10例から50例の動物数に対して反応が有意として検出されるのが大体10%あたり、それがBMRの根拠になっていますので、両方の根拠を満たすというところであればそれでいいと思います。

○渋谷座長 安彦専門参考人、追加でございますか。

○安彦専門参考人 BMRの10%というのは、これまでの検証の研究といいますか、そういったことから検証されてきたことですので、特段例えば対照群での発生率が大きく違うとかといったことがなければ、広瀬専門参考人がおっしゃったことと全く同じですけれども、10%ということで問題ないかと思います。

以上です。

○渋谷座長 この2つの試験とも対照群での変動はございませんので、これは10%ということを採用したいと思います。ありがとうございました。

それでは、広瀬参考人、安彦専門参考人におかれましては、BMD法によるBMDL10の算出についてよろしくお願いいたします。

最終的にはヒトでの知見も踏まえて食品健康影響評価をまとめていくことになりますが、今回はこの結果を踏まえて実験動物等における毒性のまとめについての評価書（案）の記載ぶりを検討していきたいと思います。

そのほか、本日の審議を踏まえて全体的な御意見等ありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

○水野課長補佐 失礼します。事務局から1点よろしいでしょうか。

資料1の評価書（案）でございますけれども、一番最初に全体的な事項として御説明させていただきましたが、既に各種試験に用いた動物の表記や単位、用語の統一といったところで、現状としては全て見え消しでお示ししているところなのですが、特に問題がなければ、次回以降、まとめの御審議をいただくに当たって、この部分につきましては反映した形でお示しさせていただきたいと思っております。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。

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いたします。

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、議事の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をさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

○渋谷座長 それでは、本日の審議は以上で終了です。

本日はありがとうございました。