

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第66回会合議事録

1. 日時 令和8年7月27日（月） 14:00～16:43

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、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、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 | BMD法を用いた指標の算出に関する専門家意見報告書 |
| 資料 3 | 毒性試験のまとめ（案） |
| 資料 4 | オクラトキシンA評価書（第2版）に係る「ヒトにおける知見」（疫学
関連知見）の対応方針（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 3－1 より)
- 参考資料 3－2 Risk assessment of ochratoxin A in food (EFSA, 2020)
- 参考資料 4－1 安全性に係る知見の概要 (更新版)
- 参考資料 4－2 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 4－3 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 5－2 より)
- 参考資料 4－4 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 5－3 より)
- 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BMD法の活用について (第65回かび毒・自然毒等専門調査会資料 4 より)
- 参考資料 7－2 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 7－3 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66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、9名の専門委員に御出席いただいております。

欠席の専門委員は大城専門委員です。

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。

御発言いただく際は、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。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4点、参考資料が参考資料1から参考資料8までの14点でございます。

会場の皆様は、iPadに参考資料2及び参考資料3－2、また、2014年評価書の参照と文献リストについてお入れしておりますので、適宜御参照いただければと思います。

配布資料の不足等はないでしょうか。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日委員会決定の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。

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）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、第64回調査会（令和8年6月1日開催）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、OTA又は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Ⅱ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。

前回、第65回調査会（令和8年6月11日開催）においてTDIの設定について御検討いただいた結果、発がん性に関してはNTPで実施したラットの2年間発がん性試験を、非発がん毒性に関してはブタの亜急性毒性試験を採用することとなり、併せてこれらのデータについてBMD法の適用を検討するため、BMDL₁₀の算出を行うこととしたところです。

本日は、前回、第65回調査会で御審議いただいた内容の確認と、これまで新しい知見を確認いただいた「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」の評価書（案）の内容について御確認いただきたいと思います。

また、前回調査会でBMD法評価支援チームにお願いしておりましたBMDL₁₀の算出結果について御報告を受けるとともに、以降の項目となるヒトの知見に関しても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、御説明をさせていただきます。

資料1の評価書（案）を御用意ください。

前回調査会で御審議いただきました実験動物における体内動態のまとめも含めまして、こちらの「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」につきまして、これまで御確認いただいた御意見等を含めて全体的な御確認をお願いしたいと考えております。

まず全体的事項としまして、こちらの評価書（案）ですけれども、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て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、原著を確認しまして修正や補足、参照の追加等を実施しております。

また、各種試験に用いました動物の表記、単位、用語等については第2版内で統一をしまして、前回お伝えいたしましたが、こちらの評価書（案）に反映させていただいているところです。

また、前回第65回で御同意いただいた内容についても既に反映させていただいております。

それでは、評価書（案）の24ページをお開きください。

20行目から「1．実験動物等における体内動態」でございます。こちらの項目につきましては2014年の評価の内容となっております。

25行目の修正につきましては、大城先生からいただいた御意見、「水素化酵素ファミリー」という記載が正しいかということで修正を加えております。

続きまして、26ページをお開きください。

（1）吸収、分布、代謝、排泄の項目になります。

①消化管での代謝・変換では、OTAは*in vitro*及び*in vivo*においてOT α に加水分解をされ、OTAの加水分解には腸内細菌叢が関与していること、ウシでは第1胃がOTAの解毒に関与していること等が記載されております。

27ページを御覧いただきまして、4行目の②吸収になりますけれども、体内におけるOTAの吸収部位、バイオアベイラビリティに関する記述が記載されております。

1点目、大城先生から御意見をいただいております、10行目になりますけれども、溶液中の濃度であることを分かるようにしたほうが良いということで修正をさせていただいております。

同じく27ページの33行目から、こちらは参照55となりますけれども、排泄の内容であるということ、また、既に別の場所に記載があるということから、こちらは削除させていただいております。

続いて、28ページをお開きください。

③分布でございます。OTAは吸収後、血液中で血漿タンパク質と結合すること、OTA投与

後の組織分布の変化、半減期について記載されております。あわせて、ニワトリ、ウズラ、マウス、ラット、ウサギ、ブタ及びウシにつきまして、卵、乳汁、胎盤及び胎児への移行に係る内容について記載されております。

少し飛びまして、36ページをお開きください。

次の項目、7行目からが④代謝になります。ここでは消化管等でのOTAからOT α への加水分解に加えまして、肝臓及び腎臓における薬物代謝について記載しております。各動物の肝ミクロソームとOTAをインキュベーションすると、様々な代謝物が検出されるというようなことが記載されております。

36ページの38行目、参照159になりますけれども、大城先生より、こちらはもともと急性毒性の項目に記載してありました知見になりますけれども、内容として代謝の項目に移動してもよいのではないかという御意見を踏まえて、こちらに移動しております。

次の37ページの20行目になりますけれども、こちらは大城先生より分子式の修正の御意見をいただいておりますので反映しております。

その下、27行目になりますけれども、こちらは元は排泄の項目に記載がございましたが、内容として代謝にフォーカスされているため、記載場所を移動しております。

続きまして、38ページをお開きください。

10行目からの参照125になりますけれども、こちらももともと急性毒性の項目に記載しておりましたが、内容としまして代謝の項目に移動してもよいのではないかという大城先生の御意見を踏まえて移動しております。

その下の19行目からが⑤排泄となっております。OTA投与群における尿中や糞中の代謝物について記載している箇所となっております。

その下、36行目ですけれども、こちらは先ほど御説明したとおり、代謝の項目のため移動しているということで削除させていただいております。

続きまして、40ページをお開きください。

14行目からが（2）酵素及び他の生化学的パラメータへの影響となりますけれども、生体内やバイオ細胞での酵素活性、タンパク質合成阻害などについて記載しております。

続きまして、42ページをお開きください。

31行目からが（3）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）でございますけれども、こちらは今回新たに追加いただいた知見となっております、前回調査会までに既に御検討いただいた内容となっております。

以上を踏まえまして、46ページ39行目以降が（4）実験動物等における体内動態のまとめ（案）となっております。こちらは前回調査会にていただいた御意見を踏まえて、評価書（案）に追記をしております。また、御意見を踏まえて記載修正も一部行っております。

前回調査会にていただいた御意見につきましては、右のページになりますけれども、黄色ハイライトと見え消しでお示ししているというところです。こちらは「分解」を「代謝」に修正するということと、「OAT」を「有機アニオントランスポーター」、それから、「変

化」の前に「発現」という形で追記をしております。

その下、22行目以降に、前回調査会でOTAの乳への移行に関する御意見を頂戴しております、こちらにつきましては小澤先生よりいただいた御意見を踏まえて34ページ以降の記載を修正しておりますので、こちらも併せて御確認をいただきたいと思います。

御説明は以上です。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。

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によろしいかと思います。

それでは、「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」における評価書（案）の「1．実験動物等における体内動態」の項目に係る御意見については、順番に確認をしていきたいと思います。ただいまの説明について御意見、質問等ありましたらお願いいたします。

一つ一ついきますけれども、まず24ページの体内動態です。24ページの24行目から25行目にかけてですけれども、大城専門委員から「水酸化酵素ファミリー」という記載が正しいかどうかということで、「酸化還元酵素ファミリー」に修正がなされております。

小澤専門参考人、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 小澤でございます。

ここは大城専門委員からの御指摘どおり、「酸化還元酵素ファミリー」が正しい呼び方だと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかに御意見は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。

次に、27ページの吸収です。これも6行目のところに大城専門委員からOTAの溶液中の濃度を入れる必要があるのではないかという御意見でございますけれども、10行目のOTA溶液の後に括弧をして「1.17mg/mL」を入れております。

小澤専門参考人、これでよろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 小澤です。

ここなのですが、ちょっと気になることがあって。というのは、10行目、「1.17mg/kg 体重でOTA溶液」なのですが、その次の溶液のOTA濃度の数字が全く同じなのです。これは単なる偶然なのかもしれませんが、ちょっと調べていただいたほうがいいのではないかなと思って、一応ここで述べさせていただきます。そこが正しいければ、これでよいと思います。

以上です。

○渋谷座長 事務局、いかがでしょうか。これは確認した末での数値になっておりますでしょうか。

○水野課長補佐 はい。参照69になりますけれども、原著を基に記載しております。

○小澤専門参考人 分かりました。確認していただいたということであれば、それでいいと思います。単なる偶然にしては一致し過ぎるかなと思って指摘させていただいたまでです。

以上です。

○渋谷座長 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。次はこの下のバイオアベイラビリティですけども、事務局から33、34行目の記載が排泄での記載であるため削除したということですが、小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 よろしいと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次がページを飛びまして、36ページの代謝です。代謝の38行目から始まる文言でございまして、次のページの3行目まで続く参照159の文言でございしますが、これは元は急性毒性の項目に記載していたのですけれども、内容としては代謝の項目にしてよいのではないかということですが、これはマウスを用いた実験で肝臓の代謝酵素のレベルを変えるような前処理をするとLD₅₀値がシフトするというような報告ですが、これは代謝でよろしいですか。

○小澤専門参考人 代謝でよろしいと思います。確かにここに書かれている誘導剤フェノバルビタールあるいは3-メチルコラントレンは特徴的に誘導される酵素が全く違うのです。ですので、こういった記述は代謝を専門とさせていただいている者としては非常にありがたい記述なので、これでよろしいと私は思います。

以上です。

○渋谷座長 ほかに御意見は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。

次が37ページの20行目です。これも大城委員から「NMR」をもう少し詳しく、「プロトン核磁気共鳴」であることを明記するというので、「プロトン」を先に入れたということです。

小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 よろしいと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次が同じ37ページの27～30行目ですけども、これは先ほどの内容ですね。内容として代謝にフォーカスされているため、記載箇所を代謝の項目に移動したものでございます。

次が38ページですが、10～17行目の記載ですけども、これは元は急性毒性の項目に記載されておりますが、大城専門委員より内容としては代謝の項目に移動してよいのではないかということですけども、これはウシの致死量を見ているのですが、ルーメンの発達

の有無で致死量の違いを見ている論文ですので、無理に動かすとする、代謝というよりは吸収でしょうか。それとも、実際に吸収も代謝も見えていないので、そのまま急性毒性でもいいように思いますが、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 私も急性毒性のままだでもいいのではないかと考えていました。

以上です。

○渋谷座長 では、急性毒性の項目のままでお願いいたします。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 次が、これも先ほど御了解いただいた内容ですけれども、同じ38ページの36～40行目です。内容として代謝にフォーカスされているため、代謝の項目に記載内容を移動したということであります。

次が47ページに飛んでいただいて、46ページから体内動態のまとめがございますが、47ページの3行目と5行目に文言の修正ですね。「分解」を「代謝」に変えております。

次に、12行目から13行目にかけて、「腎臓のOATアイソフォームの変化」を「腎臓の有機アニオントランスポーターアイソフォームの発現変化」に変更しております。

これでよろしかったと思いますが、いかがでしょうか。

○小澤専門参考人 小澤です。

3行目と5行目の「代謝」に直すというところ、これは問題ないと思います。

それから、13行目なのですが、たしか前回削除されているOATというのがオクラトキシンAの略語のOTAと紛らわしいという御指摘をいただいたので、有機アニオントランスポーター、これは英訳すればOrganicのOとAnionのAとTransporterのTでOATなのですが、それはやめて「有機アニオントランスポーター」と書いたほうがいいのではないかとということが一点と、これは発現レベルの変化なので、アイソフォームの変化というよりは、「アイソフォームの発現変化」と直したほうがいいということで、私もそのように思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

次が同じページの34、35行目ですけれども、読み上げますが、修正文としては「乳への移行は、ラット及びウサギで確認されている。また、ウシの乳への移行の有無が報告されている」という記載ですけれども、小澤専門参考人、よろしいでしょうか。

○小澤専門参考人 ウシについては、乳への移行がある報告とないという報告があるので、こういうふうにさせていただいてよろしいと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

それでは、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）に反映したいと思います。

続いて、「2. 実験動物等における毒性」の項目について、こちら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、御説明をさせていただきます。

再び資料 1、評価書（案）を御用意いただければと思います。

こちらの47ページの38行目以降、「2. 実験動物等における毒性」でございます。

1 ページめくっていただきまして、48ページに（1）急性毒性でございますけれども、こちらでは各動物と各ばく露経路におけるLD₅₀を整理しております。こちらの項目につきましては、第1版以降の追加知見はございません。

同じく48ページの24行目以降ですけれども、こちらは先ほど御説明させていただいた内容となりますけれども、大城先生から急性毒性から代謝へ移動ということで御意見をいただいておりますが、先ほどの御審議を踏まえまして、参照159につきましては代謝のほうに移動、参照125につきましては急性毒性のままということでよろしいかと思います。

続きまして、49ページに行っていただきまして、4行目から（2）亜急性毒性となります。こちらでも2014年評価の内容となりますけれども、それぞれマウス、ラット、ニワトリ、ウサギ、イヌ、ブタにつきまして各毒性試験の結果を取りまとめているところでございます。

四角の中に先生方からの御意見ということでお示ししておりますけれども、当該項目の文献選定を御担当いただきました川口先生からの御意見ということで、こちらは全体を通して用語等を修正してはいかかという御意見をいただいております。該当箇所としましては51ページ、53ページ、54ページ、55ページの見え消しでお示ししている部分となっております。内容としましては、「巨大核細胞」を「巨大核」へ、また、「硝子様腫大」を「硝子様変性及び腫大」へ、「顆粒状」を「硝子顆粒、一部硝子滴変性」へというところと、54ページの参照186につきましては文言修正をいただいているというところです。用語の修正につきましては、こちらでよろしければ評価書全体を通じて修正等を行いたいと考えております。

また、52ページの一番上の段、参照175につきましても御意見をいただいております、「腎臓に腫大及び退色」は肉眼所見のため、その取扱い（重量変化を伴っているか、病理組所見を伴っているか等）について協議が必要ではないかという御意見をいただいております。

また戻りますが、50ページの一番下の段です。参照191になりますけれども、こちらは13週試験ということで、慢性毒性にあった記載をこちらの亜急性毒性のほうに移動しております。表についてはこちらに記載しておりまして、あと、本文につきましては58ページに参照191を移動して記載をしております。

また、渋谷先生と佐藤先生から御意見と御修文案をいただいております、黄色ハイライトにつきましては16日間投与試験の結果が含まれているので、こちらは修正したほうがよいのではないかとということと、佐藤先生からは文言の修正等をいただいているという状況でございます。

続きまして、62ページをお開きください。

31行目以降、参照186になりますけれども、こちらは投与期間が1年間ということで、後ほど説明させていただきます慢性毒性の項目に場所を移動しております。

続く63ページでございますけれども、(3) 急性毒性・亜急性毒性に係る第1版以降の追加知見(案)というところで、こちらは前回までに御検討いただいた内容となりますけれども、前回調査会でいただいた御意見を踏まえた修正がございますので説明させていただきます。

64ページの表と67ページの本文です。67ページの上のほうで修正しておりますのは文献リストNo. 48ということで、こちらは先ほどの表と突合するものとなりますけれども、前回の御審議の中で、腎臓の病変については保守的に用量反応を見ながら統計学的に有意な値に修正したほうがよいのではないかとということで、こちらを修正させていただいております。

その次のご提供文献No. 1につきましては、塩素に係る毒性変化の記載は必要ないのではないかとということで、削除させていただいております。

続きまして、67ページの15行目以降が(4) 慢性毒性・発がん性に係る内容となります。こちら2014年評価の内容となっておりますが、それぞれマウス、ラット、ブタについて、試験期間ごと、投与経路ごとに毒性試験の結果を取りまとめているところでございます。

中段の四角の中に御意見をいただいております。全体的な事項としまして、佐藤先生より「がん」は「腫瘍」へ変更することの御提案をいただいております。こちらを踏まえて幾つか修正させていただいておりますけれども、71ページの水色ハイライトの箇所などもいただいた御意見を踏まえて修正をしております。

69ページをお開きいただきまして、表の下から2段目、参照194ですけれども、こちらは原著を確認して投与量を修正させていただいております。

続きまして、70ページ、71ページにかけまして佐藤先生から御修文の御意見をいただいております。こちらは黄色ハイライトの見え消しでお示ししているところでございます。

続きまして、72ページをお開きください。

こちらの20行目以降の④14週間発がん性試験につきましては、先ほど亜急性の項目で御説明いたしましたが、亜急性毒性のラットの項目に移動しております。

続いて、73ページに記載がございます⑤、⑥の9か月、15か月の発がん性試験に関しましては、その次にあります2年間発がん性試験の途中結果ということで、2年間発がん性試験の中を含める形で修正をしているということでこちらからは削除させていただいております。

その下、④と今書いておりますけれども、90日間発がん性試験というものに関しましては、こちらは90日なのでございますけれども、2年間の試験の後に記載があったということで、こちらに場所の移動をさせていただいております。

続いて74ページをお開きください。

現状⑤としております2年間発がん性試験になりますけれども、こちらは先ほども申し

上げたとおり、9か月と15か月の内容を踏まえて修正したというところと、渋谷先生と佐藤先生からの御意見を踏まえまして黄色ハイライトのところは修正させていただいております。

75ページの19行目以降につきましては、亜急性に移動したものと今御説明した内容に含まれている内容もございますので、削除することとしております。

続きまして、79ページをお開きいただきまして、4行目からの90日間発がん性試験になりますけれども、こちらは先ほど御説明したとおり、24か月の発がん性試験の後に移動したということで削除させていただいております。

続いて、81ページの一番上です。⑨1年間慢性毒性試験とございますけれども、こちら先ほど御説明した急性毒性の項目より移動してこちらに場所を変えているという内容となっております。

続きまして、81ページの24行目以降、(5)生殖発生毒性となっております。こちら2014年評価の内容となっております、マウス、ラット、ウサギ及びウシに係る生殖発生毒性試験をそれぞれまとめて記載しております。

こちらの追加知見としましては、87ページの34行目以降に(6)生殖発生毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見(案)として記載しておりますけれども、こちらにつきましても前回までに既に御検討いただいているという箇所でございます。

続きまして、91ページの34行目に行っていただきまして、(7)遺伝毒性になります。こちら2014年評価の内容となっております、各種遺伝毒性試験についてそれぞれ分けてまとめております。

こちら新しい知見に関しましては、105ページ18行目に(8)遺伝毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見(案)としてまとめておりますが、こちら前回までに既に調査会で御検討いただいた内容となっております。

続きまして、111ページに行っていただきまして、24行目以降に(9)、前回2014年評価書ではその他として(神経毒性、免疫毒性)としておりましたけれども、今回新たに知見を追加した関係で、ほかの各項目との整合性という関係でその他の項目立てを消しまして、(9)が神経毒性、その次のページの(10)が神経毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見(案)としております。また、114ページから24行目に(11)免疫毒性という形にしまして、118ページの14行目、(12)免疫毒性に係る評価書をOTA評価書第1版以降の追加知見(案)という形で構成を変更しております。

118ページ以降の斜線につきましては、今御説明した知見を移動させた関係で修正しておりますが、内容については特に変更はございません。また、こちらの追加知見に関しましても既に調査会で御検討いただいているところでございます。

続きまして、120ページに行っていただきまして、一番下になりますけれども、(13)腫瘍形成の機序等ということで、こちら内容の変更はございませんが、122ページと127ページ、表題を一部変更しております、遺伝毒性発がん性に係る知見、それから、非遺伝

毒性発がん性に係る知見という形で修正をさせていただいております。

こちらの機序等を踏まえまして、最後、157ページから毒性のまとめとして記載がございましたが、こちらは後ほどまた別の資料として御検討いただくということで、現状はこのままという形で記載させていただいているところでございます。

御説明は以上になります。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。

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。

そのほか、2番の実験動物等における毒性の項目に係る御意見等について順番に確認をしていきたいと思っております。ただいまの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。

それでは、まず急性毒性、48ページの24行目から30行目までの参照159の記載は代謝に移動することで御了承いただきました。

その次の記載ですが、31行目から次のページの2行目までの参照125の記載は急性毒性のままということで御了承いただきました。

次に亜急性毒性ですけれども、49ページから始まる表6を御覧いただきたいのですが、川口専門参考人より全体を通して用語等の修正がございました。

また、後でもう一度説明いたしますけれども、参照175の記載について、肉眼所見を取り扱っているのも、その取扱いが正しいかどうか、修文の必要があるかどうかについて御議論いただきたいということでございます。

まず、このページの表6を御覧いただきたいのですが、所見としては、一番下のカラムの参照161の所見の項目で、一番下の行に巨大核細胞というのがございまして、川口専門参考人の用語修正の一つとして「巨大核細胞」を「巨大核」とする修正ですけれども、それでも構わないと思うのですが、論文等を検索すると、巨大核細胞という表現も英語で「karyomegalic cells」というのがよく使われておりますので、文章の前後の関係で巨大核にするか巨大核細胞にすればいいということになるかと思っておりますので、私としてはこのまま巨大核細胞にしているところは巨大核細胞、巨大核にしているところは巨大核のままでよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

佐藤専門参考人。

○佐藤専門参考人 私は逆に表の一番下は巨大核に直すとしてあるのに巨大核細胞のままだなというのには気づいたのですけれども、そういう理由で巨大核細胞のままにするというのはいいと思うのですが、今まで直されたもので果たして元の文章が巨大核なのか巨大核細胞なのかというところは確かめる必要がありますか。

○渋谷座長 多分その場面場面でちゃんと使い分けているのではないかと私は思っているのですが。

○佐藤専門参考人 分かりました。

○渋谷座長 確認したところは決して違和感がないかなと思っております。

次の50ページですが、一番下のカラムの知見ですけれども、参照191ですが、これはもともと慢性毒性の項目に書いていたものの記載で、内容としては13週試験の内容ですので、亜急性毒性の項目に移動したということで、本文のほうでは58ページの9行目から17行目まで記載があります。

それで、これも巨大核細胞なのですけれども、修正をお願いしたいのですが、病理所見の一番最後に「の萎縮」とありますけれども、「の」と「萎縮」の間に「変性・壊死」を入れていただけませんか。これは原著に当たるとそう書いておりました。「変性・壊死と萎縮」ですね。それで、本文のほうは16日間投与の部分の記載を見え消しで削除しております。

佐藤専門参考人、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次が51ページに行っていただきまして、2番目のカラムです。参照172の文言修正になっておりますが、病理所見の4行目に硝子様腫大が消してあって、硝子様変性及び腫大とありますけれども、これは原著に従いますと「顆粒変性」という記載になっておりますので、顆粒変性にここは全て入れ替えていただきたいと思います。

あと、その次の所見で腎臓の所見がありますが、腎臓の所見の3行目で「尿細管肥大」とありますけれども、これは「尿細管上皮腫大」に修正いただきたいと思います。肥大というと意味合いがちょっと変わってまいりますので、腫大に変更をお願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。本文のほうは58ページの26行目からありますけれども、27行目にある「硝子様腫大」を「顆粒変性」に変更していただいて、29行目の真ん中あたりに「尿細管腫大」とありますけれども、これは「尿細管上皮腫大」に変更をお願いしたいと思います。

次が52ページの一番上のカラムですが、参照175の知見でございますが、これは先ほどお話のあった肉眼所見を記載しているところでございますけれども、肉眼所見は一番最後の行です。「腎臓に腫大及び退色がみられた」という記載ですけれども、肉眼所見は病変かどうかを判断できないため、やはり採用しないほうがよいということで病理所見に変えたいと思います。私の案といたしましては、「腎臓に」から「近位尿細管の変性・壊死や拡張がみられた」に続けていただきたいと思います。

佐藤専門参考人、よろしいでしょうか。

○佐藤専門参考人 いいと思います。ただ、表中、ほかもそうなのですけれども、文章になっているものと所見の羅列で終わっているものが混在しているので、所見の羅列形式に統一したほうがよいかなと思います。

以上です。

○渋谷座長 これは事務局のほうにお願いしてよろしいですか。

本文のほうは59ページの15行目から参照175の記載がありますけれども、20～23行目の

記載ですが、20行目の「腎臓は」から始まる文章は「電子顕微鏡による」まで削除していただき、削除理由は後で申し上げますけれども、まず修文を先に進めますが、その後に22行目の最後に「ミトコンドリア」とありますよね。「ミトコンドリアの変性及びクリステの消失」も削除していただき、消した「電子顕微鏡による」の後に「腎臓の」を入れてください。そして、先ほど消したミトコンドリアのところに「投与期間依存的に近位尿細管の変性・壊死及び拡張」を入れてはいかがでしょうか。この電子顕微鏡による検索を行ったのは腎臓ではなくて肝細胞でありまして、趣旨が異なる内容になっておりますので、腎臓は重要な所見でありますので、腎臓の所見を入れ込んではいかがでしょうかと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が53ページですかね。53ページの表6の一番下でブタの知見ですけれども、本文は62ページに記載がありますけれども、これも病理所見のところで修正が必要かなと思っております。原著に当たりますと、修正するところとしては、所見の2行目に「に硝子顆粒、一部硝子滴変性、空胞状変性などの退行性変性」という記載がありますけれども、この2行目の「に」から「退行性変性」まで削除していただき、原著に従いますと、「の変性・壊死・脱落と顆粒変性、一部で硝子滴変性」ですね。もう一回繰り返しますと、「尿細管上皮細胞の変性・壊死・脱落と顆粒変性、一部で硝子滴変性」に修正をお願いいたします。

その後に線維化の話が出ているのですが、「後期には間質に増殖性変化」とありますけれども、これも原著に当たると、「後期には間質に線維芽細胞性の結合織の」を入れてください。つまり、「後期には間質に線維芽細胞性の結合織の増殖性変化」という記載になろうかと思います。

62ページのほうを見ていただき、29行目に「硝子顆粒」とありますが、これを削除いただき、「変性・壊死・脱落と顆粒変性」に置き換えていただきたいと思います。一部硝子滴変性は残しておいて、その後、「顆粒状及び空胞変性などの退行性変性」という文言は削除願います。退行性変性という表現は現代で使われていない表現なのですよね。私どもが病理学を習った時代でも最早ない表現ですので、削除していただければと思います。

次が54ページ、これもブタの知見ですけれども、参照186ですが、投与期間が1年のため、慢性毒性の項目に移動になっている知見であります。これも原著に従って所見を見てみますと、所見のところの3行目に「退行性変性」とありますが、ここは原著に従うと「近位尿細管上皮細胞の壊死、巨大核の形成、顆粒変性、空胞変性」に入れ替えていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

次に本文の55ページです。21行目に「尿細管上皮細胞肥大」と修正がございましたけれども、これは原著を確認しましたら尿細管上皮細胞肥大という表現はなくて、単純にヘンレループ下降脚に尿細管の拡張という表現になっておりましたので、「上皮細胞肥大」を削除して「拡張」に変更をお願いしたいと思います。

そして、本文の60ページからブタの参照180番の知見が記載されておりますけれども、こ

れは後で議論していただくPODとなる根拠文献の記載なのですが、ブタはオクラトキシンAに対する毒性に非常に感受性の高い動物種でありまして、かなり低い用量から近位尿細管毒性が見られて、毒性が見られた尿細管というのが変性・壊死・脱落してきて、その後に線維化が強く見られるのがブタの特徴でありますので、その線維化の表現を加えないといけないかなと思っておりまして、記載をしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

61ページの10行目ですけれども、最後のほうに0.040及び0.160とありますけれども、その前に「髓放線を中心に間質の線維化も認められた」。次に12行目の始まりが「た（参照180）」とありますが、「た」を消して、「認められ、」にして、その後に「尿細管の変性・脱落部位に強度の線維化が認められた」に修正をお願いいたします。

そういう修文になりますと、8行目の最初のほうに「9匹中4匹及び」とありますが、「及び」以降に「全て」という記載がありますが、及び何とか何とか用量以上の全てとありますが、「及び」から「全て」を削除願います。そうすると、文章全体の整合性が取れるようになると思います。よろしいでしょうか。

次が、63ページから急性・亜急性毒性に係るOTA評価書第1版以降の追加知見（案）が記載されておりまして、ページをめくっていただいて64ページの記載ですが、下から2つ目のカラムの知見です。文献リストNo.48の記載ですけれども、黄色で網かけした部分を修正してあります。文章としては67ページの1～2行目です。統計的有意差のあるところから所見を取ったということで、見え消しで修正してございます。よろしいでしょうか。

次がこの67ページの次の知見でございまして、提供文献No.1の記載で、見え消しとして「塩素が」に始まるところを消しております。これは用量に依存していない変化ですので、この知見を削除しております。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次は67ページの慢性毒性・発がん性ですけれども、佐藤専門参考人よりひらがなの「がん」を「腫瘍」に変更してはどうかという御提案がございました。

一つ一つ見てまいります、69ページ目の2つ目のカラム、参照193です。今さっき気づいたのですけれども、所見のところが投与用量が直されていないので、投与用量をもう一回確認していただいて記載を修正願えればと思います。80ページの本文の記載が正しいようでございます。

○水野課長補佐 承知いたしました。

○渋谷座長 次が次のカラム、参照194ですが、投与用量を原著を確認して0.05に修正しております。

また、この病理所見の2行目ですが、「腎臓がん」とありますが、これは腎臓腫瘍でいいのでしたか。腎細胞腫瘍でしたか。

○佐藤専門参考人 腎腫瘍でもいいと思います。

○渋谷座長 「腎腫瘍」に修正をお願いしたいと思います。

○水野課長補佐 はい。ありがとうございます。

○渋谷座長 次が、ページをめくっていただいて70ページ目の70週間発がん性試験ですけれども、70ページの10～13行目と71ページの3～7行目が佐藤専門参考人の修文となっております。私はこれで構わないと思っております。よろしいでしょうか。

次ですけれども、71ページの24か月間発がん性試験、マウス混餌投与の試験ですけれども、これは20～24行目の水色の網かけ部分が文言の修正ですね。これでよいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が72ページの参照191の20行目から始まる30行目までの文言ですけれども、これは13週間発がん性試験ですが、亜急性毒性のラットの項目に移動ということであります。

そして、次の73ページの⑤と⑥です。9か月間、15か月間の発がん性試験は2年間発がん性試験の途中結果でありますため、74ページの2年間発がん性試験（ラット、強制経口投与）の中にまとめて記載しております。これはまた後で出てまいります。

次に73ページの④90日間発がん性試験（ラット、強制経口投与）ですが、事務局から2年間発がん性試験の前のほうに記載をし直しているのですけれども、これは90日間投与ですので、発がん性がエンドポイントではないので、亜急性毒性試験のほうに移行させていただいて、表6にもその旨を反映する必要があるかと思っております。よろしいでしょうか。

○水野課長補佐 承知いたしました。ありがとうございます。

○渋谷座長 次が74ページの2年間発がん性試験（ラット、強制経口投与）でございますが、26～28行目までが佐藤専門参考人の修正部分でありまして、その前の21～25行目とその後の30～33行目までが9か月投与、15か月投与の所見を記載しているところでございます。この修文案でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が75ページの記載ですけれども、19～22行目まで同じ参照191の文言ですけれども、この記載は亜急性毒性に移動したため、削除しております。よろしいでしょうか。

その下のほうに文言修正です。「腎臓腺腫」を「腎細胞腺腫」に変更しております。

また、35～37行目が佐藤専門参考人が修正した文言となっております。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。

ページを飛んでいただきまして79ページですが、これは先ほども説明したとおり、90日間発がん性試験は亜急性毒性のほうに移動していただきたいということであります。

ページをめくっていただいて、80ページの11行目、12行目に文言の修正があります。

ページをめくっていただいて、81ページの4行目から9行目にかけて、参照186の記載は亜急性毒性の項目から慢性毒性のほうに移動させております。

発がん性が終わりました、次がその他（神経毒性、免疫毒性）の項目ですけれども、111ページの記載ですが、これは追加知見の関係で神経毒性と免疫毒性の構成についてほかの項目に合わせる形で変更しております。それに合わせて記載内容も大幅に移動させており

ます。

24行目の記載は単純に「神経毒性」に記載を変更しております。

112ページの31行目から、第1版以降の追加知見（案）が神経毒性について赤字で記載されております。

それで、114ページの記載で修正をいただきたいのですが、12行目ですけれども、「歯状回門部におけるSST陽性ニューロン及びCHRNA2陽性ニューロン」とありますけれども、これを「SST陽性」で、「ニューロン及び」を消して「陽性ないし」に変えていただいて、「CHRNA2陽性」の後に「の」を入れて「GABA性介在」を入れてください。「GABA」は大文字で英語で表記ですね。「のGABA性介在」に変えていただきたいと思います。

それに合わせて、15行目の記載ですが、「GABA作動性ニューロン」とありますけれども、これは正しいのですが、「作動性」を外して「GABA性介在ニューロン」に変更をお願いいたします。これで読みやすくなると思います。

次に、118ページの14行目から免疫毒性に係る第1版以降の追加知見（案）が続いております。

31行目以降、神経毒性に係る追加知見については前のほうに移動しております。よろしいでしょうか。

次は122ページの4行目から始まるOTAの発がん性メカニズムの表題記載の変更でございます。12行目の表題ですが、「遺伝毒性発がん物質としてのメカニズム」を「遺伝毒性発がん性に係る知見」に変更しております。同様に127ページのほうでも19行目を「非遺伝毒性発がん性に係る知見」に変更しております。よろしいでしょうか。

最後ですけれども、157ページの毒性試験のまとめです。これは大分修文しておりますので、後で資料3として案を提示しておりますので、そのとき御審議いただければと思います。

それでは、いただきました御意見を踏まえて、記載内容を修正の上、評価書（案）に反映したいと思います。

そのほか何か御意見等はございますでしょうか。

石井専門参考人。

○石井専門参考人 細かい点ですけれども、69ページの表の一番上ですかね。参照192の所見ですけれども、これは最後に顕著な巨大核細胞とありますけれども、正確には巨大核細胞の出現とかそういった表現にしておいたほうがいいかと思います。

○渋谷座長 そうですね。「顕著な」はそちらにかかりますね。

それでは、そのように修正をお願いいたします。

ほかにごございますでしょうか。

山下専門委員、よろしくをお願いいたします。

○山下専門委員 山下です。

本当に細かいところなのですが、53ページに*A. ochraceus*と書いてあるところがあるのですが、余計なスペースが入っていて、さっき先生が説明されていたところの隣の

隣の隣のところです。

○渋谷座長 何ページでしょうか。

○山下専門委員 53ページの一番下の表の枠の右から2番目のカラムです。

○渋谷座長 *ochraceus*のuとsの間ですね。

○山下専門委員 uとsの間のスペースを抜いていただきたいと思います。

○渋谷座長 では、そのように修正をお願いします。

○水野課長補佐 はい。ありがとうございます。

○渋谷座長 結構そういうものはいっぱいありましたれども。

○水野課長補佐 申し訳ございません。全体を通して後ほど確認をさせていただきます。
ありがとうございます。

○渋谷座長 佐藤専門参考人。

○佐藤専門参考人 大きく全体的に気になったところだけ述べさせていただきたいと思います。

文章中に「と殺」という表現がよく出るのですけれども、今、と殺は使いますかということをお伺いしたいなと思っているのですが。

○渋谷座長 食品安全委員会的にはどうなのですか。

○水野課長補佐 と殺という言葉は使っていると認識しております。

○佐藤専門参考人 分かりました。

今、我々の業界では動物愛護がうるさく言われていますので、レポートにはと殺という表現を使わないことが普通でしたので。昔はよくと殺と使っていたとは思いますが。

○渋谷座長 論文でもそうですよね。もうsacrificeとかは使わないですよね。

○佐藤専門参考人 そうですね。今後検討されて。

○水野課長補佐 どのように記載するのがよろしいかというのがございましたらお願いします。

○佐藤専門参考人 「解剖」という表現ですね。

○水野課長補佐 「と殺」を「解剖」に変更すると。

○佐藤専門参考人 解剖したとか解剖するとか、そのような表現になるかと思います。

○水野課長補佐 承知いたしました。

それでは、そのような形で修正をさせていただきたいと思います。どうも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。

森田専門参考人。

○森田専門参考人 森田です。

前回の調査会において、TDIの検討に当たって、2014年の評価で得られた知見、これはブタによる知見で8 µg/kg体重/日、LOAELとして認められたのですが、それ以外に低

い用量はないか改めて遺伝毒性等のところで見えていたところ、参照246と247の知見、これはTableでいきますと100ページの表17、それに関する本文でいきますと103ページの31行目以降についてなのですが、そこでマウスを用いた染色体異常試験がありまして、そこでは一応、LOAELとして1 µg/kg体重/日という数値が出ています。この取扱いについてTDIを考える上でどうするかということについて確認しておきたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○渋谷座長 ありがとうございます。

前回調査会においてTDIを御検討いただくに当たりまして、各試験項目において2014年評価の知見よりも低い用量で影響が出ている知見を御検討いただいたところでございます。

ただいま御指摘のあった参照246と247でございますが、これはマウスを使った試験でありまして、*in vivo*の染色体異常を検討しておりますけれども、1 µg/kg体重/日とかなり低い用量の染色体異常が観察されたということで、こちらについて再検討してはいかがでしょうかということでしょうか。

○森田専門参考人 そうです。

○渋谷座長 該当の2知見については、評価書（案）の100ページの表17と、本文としては103ページの31行目から35行目に記載があります。

○森田専門参考人 ありがとうございます。既に2014年の評価で採用された試験なのですが、前回の調査会での審議を踏まえると、これらの知見についても検討が必要ではないかという趣旨で提案させていただきました。

これらの2つの知見についてですけれども、1用量しか実施されていないことと、対象として用いた細胞の一つは骨髄なのですが、それは問題はないのですが、生殖細胞における知見は精母細胞が用いられています。OECDのテストガイドラインでは精母細胞でなく精原細胞を用いるとなっていることと、陽性対照をこの試験では置いていないことなどを踏まえると、信頼性に欠けるのではないかと考えています。

したがって、これらの知見でもってTDIの設定の根拠として用いるのはどうかと考えているわけですが、先生方の御意見を伺いたいと思っています。

○渋谷座長 ありがとうございます。

遺伝毒性の知見でございますので、津田専門委員よりも御意見を伺いたいと思います。

○津田専門委員 ありがとうございます。

森田専門参考人のコメントにもありましたが、当該2報は単一用量試験であること、それから、陽性対照が設定されていないこと、観察細胞数が少ないこと、用量設定が毒性学的反応に基づくものではないこと等から、信頼性及び定量性に制約があると考えております。

加えて、これは私が確認した範囲ではありますが、参照246の論文では被験物質の購入先及び純度に関する情報が確認できず、参照247でも購入先は記載されているものの、純度の記載は確認できませんでした。この点のみで評価を左右するものではないと考えますが、

試験の信頼性を確認する上では留意点の一つと私は考えております。

また、構造的染色体異常以外の分裂異常に関する所見については、コントロール群で参照246の論文において4.33%、それから、参照247の論文では10.5%と2倍以上の差が認められていることから、当該食品を含めた定量的な解釈の慎重さが必要と私は考えております。

以上を踏まえると、参照246及び247は信頼性及び定量性に制約が大きいため、TDIの設定根拠としては採用しないことが適当と私も考えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかの先生から御意見、御質問等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、お二人の先生の御意見を踏まえますと、当該の2知見については確かに低い用量で影響が出ているものですが、まず用量設定根拠もはっきりしていない。単一用量であるということから、あと、ガイドラインに載っていない細胞を使ったりとか、いろいろ問題が多々あり、信頼性に欠けるということで、TDIの設定根拠となる知見を与える論文としては不適切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。

それでは、当該2知見につきましてはTDIの設定根拠としては扱わないということで、以降の議論を進めたいと思います。

津田専門委員、森田専門参考人、ありがとうございました。

OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与については、第64回調査会での審議の結果、「OTA又は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Ⅱ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。

前回、第65回調査会にて、TDIの設定に関して新たな知見を踏まえて御審議いただきました。審議の結果、発がん性に関してはNTPで実施したラットの2年間発がん性試験を、非発がん毒性に関しましてはブタの亜急性毒性試験を採用することとなり、併せてこれらのデータについてBMD法の適用を検討するため、BMDL₁₀の算出を行うこととしたところです。

本日は、その結果につきまして、BMD法評価支援チームの広瀬専門参考人、安彦専門参考人より、資料2に基づき御報告をいただきます。

それでは、よろしくお願いいたします。

○広瀬専門参考人 それでは、ベンチマークドーズを算出した2つの試験についての意見、検討結果について報告したいと思います。

背景としては、既に座長から説明があったとおりでして、非発がんの毒性設定に関して、

ブタの亜急性毒性試験のデータ、近位尿細管における所見と、発がん性においてはラットの2年間のNTPの発がん性の腎腫瘍、細胞腺腫と細胞を合わせた罹患数ということで検討していったところです。

1 ページにその背景が出ておりまして、検討に使ったソフトとしては、EFSAのツールのサイトにありますPROASTというベンチマークドーズを解析するウェブ上のソフトウェアを使って解析を行ったところです。

その結果としては2 ページ目に書いてあるところでして、表1 が実際の発現頻度数で、表2 がPROASTの中において幾つかのモデルを平均化するわけですが、幾つかの統計学的モデルにフィットしたとき、カラムとしてはBMDLを見ていただければいいのですけれども、0.7から0.9ぐらいまでの間の値が算出されたといったところになっています。この値は $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日という単位で計算しております。最終的な値としては、後で解説いたしますけれども、ベンチマークドーズとしては3.78ぐらいという値で算出されました。

グラフのフィッティング状況も一応目視で確認したほうがいいと思われますので、それについてはこういった状況かは3 ページに出ているところです。

4 ページについては、まず最初、ブタの亜急性について、後も同様ですが、ソフトウェアの選択という観点においては、今、実はベンチマークドーズの活用に対する手引きというのが評価技術ワーキングのほうで策定されておりまして、それに従って採用するということが選ばれるわけですが、その理由、選んだ根拠としては、基本的には平均化ができるツールというのを第一選択に使っているということがあります。

ただ、平均化を使うソフトは、近年、ベイズ法を使ったソフトも実はあるところですが、まだそこについては経験がないというところで、実際に使う段階には至っていないといったところで、使えるソフトは実はEFSAのPROASTのソフトに一択になってしまうといったところがありますので、現状はそういう選択しかないということで、これは妥当だといったところになります。

ソフトウェアでデータが悪いとあまりデータが安定しないということもあるのですけれども、その辺については安定性の評価も行っており、先ほどのページのグラフにもありますように、特段相場がつくような点が計算されていないということで、安定しているという評価ができると思うのと、BMRについては実はキーですが、一般的に毒性の発現データ、動物実験の場合、生殖発生毒性のように例数が多くない、50例ぐらいまでのデータの場合は、10%の病理データの場合は発現頻度でやるのが一般的であるということ、EFSAも使っているということから、この値が妥当であるといったところで、最終的に算出された値の妥当性を評価した結果を5 ページに示しています。

先ほども少し触れましたけれども、それぞれのモデルが実はBMDLが1 以下のところで計算されているのにもかかわらず、実は平均化すると3.78という値が計算されているということもありまして、こういう例はあまりないのですけれども、実際に平均化というのはBMDLそのものを平均化しているのではなく、各モデルのBMDの分散をアッセンブルして、さらに

それを全部含めて平均化させるという操作をしているので、高めになるというのは原理的にある話ではあるのですけれども、少し高め、私の経験上からしてもあまりないようデータであるということで、よくデータを見ていただければ分かると思いますけれども、対照群と高用量群で100%出ている間の点が1点しかないです。複数の用量相関性のデータはあることはあるのですけれども、中間用量は1点しかないというところで、そのデータにかなりモデルの計算が引きずられている結果ではないのかなということが想定ということが、計算の内部の奥深くまでいくと分からないので、あります。なので、出てきたデータ自体は安定しているのですけれども、信頼性に関しては少し疑念がつくのではないかなというのがこのベンチマークドーズの結果の解説です。

続きまして、2年間の発がん性データにつきましても同様に計算を行いました。ソフトの選択も先ほどと同様でして、PROASTのモデルツールで計算して、各モデルの今度は適合するデータは少し少ないのですけれども、それが平均化の特徴と言えば特徴で、いろいろなモデルで適合するデータ、適合しないデータも実はそれなりに平均化には計算の中には入ってきておりまして、最終的にはBMDLが各モデルで16から20というところを平均化すると、6ページの下にありますけれども、15.8という値のBMDLが計算されています。

7ページにはグラフが示してありまして、そう外れたフィッティングはしていないといったところから、8ページには検討結果が示してありますけれども、ソフトウェアとしての選択肢は先ほどと同じです。モデルの安定性もある程度安定しているということと、BMRにつきましても、発がん性については、ほとんどの発がん性試験データは10%使っている経験もありますし、EFSAでも使っているので、このBMRの値は妥当であるといったことを総合しますと、この評価結果は結構信頼性のある値であるといった値として算出できるものと思われまます。

以上がこの2つの試験に関してベンチマークドーズを計算した際の検討結果になります。
○渋谷座長 ありがとうございます。

安彦専門参考人、追加でコメントはございますでしょうか。

○安彦専門参考人 安彦です。どうもありがとうございます。

今、広瀬専門参考人から御説明がありましたように、まずブタのほうのデータに関して言いますと、例えば2ページの表2でございますけれども、この表の中のlog likelihoodあるいはAICという値が結果が出ている全てのモデルで同じ値になっている。これは私はあまり見たことがないように思っておりまして、数学的に正確な表現が分かりませんが、全て似たような曲線になってしまっているということなのかなと思っております。これは先ほど広瀬専門参考人もおっしゃられましたけれども、反応率100%の用量と0の用量の間の100でも0ではない反応を示す用量が1つしかない。データが非常に情報に乏しいということで、全て似たような曲線しか引けなくなってしまうということなのかなと。

それに伴って、モデル平均化でも、この表の中にはありませんけれどもどのモデルに重みをつけるかという差が全然つかなくて、全て同じ重みで計算をするという結果になって

おります。その結果、各モデルにおいては信頼区間がデータの乏しさから広がってしまっていて、かなり低いBMDLが出ている。同じような曲線をブートストラップ法で平均化することによって信頼区間は狭くなって、それによって見た目が大きなBMDLが算出されるということかと思うのですが、それはデータの乏しさが解決されたということではなくて、情報に乏しいデータを使ったための現象かと思いますので、BMDL 3.78という値が出ていますけれども、私もこれはやはり信頼性に乏しい結果かなと思っています。

ラットのほうのデータにつきましては広瀬専門参考人が御説明いただいたとおりで、私も信頼のできる結果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。

よろしいですか。

それでは、ありがとうございます。前回第65回調査会では、BMD法は数理モデルを用いて用量反応評価を行う手法であることを御説明いただきましたが、リスク評価におけるPODの選択において、実験動物から得られたLOAELやNOAELといった値に対して、BMD法の適用により算出されたBMDL₁₀をどのように位置づけて考えたらよいのか、専門参考人より御説明いただけたらと思います。

○広瀬専門参考人 NOAEL、LOAELというデータにつきましては、従来から毒性試験で得られたデータとしてTDI、ADIを設定するためのPODとして歴史的によく使用されてきたところではありますが、用量相関性を見たときに、毒性試験のポイントは限られていますので、その間に適切な閾値というか毒性が発現する際のクリティカルなポイントがあるのではないかを見るためには、やはり数理モデルのほうが論理的にいいのであろうということ、EFSA等は特にそういうポリシーで使っていますので、それを使っていくというのはよろしいという意味で今回の解析に至ったのだと思います。

そういう意味で、今回のベンチマークで得られた値ということで、まず発がん性試験については適切なベンチマークドーズが計算されると思うので、PODとするということにもよいのかなと思いますが、一方でブタの発現のデータにつきましては、計算はしてみたものの、信頼性に疑問のあるところで、これをさらに不確実性を考慮した係数、計算しておきながらさらにつけるという例は実は聞いたことがないのですが、そうするか、もしくはLOAELはLOAELとしてやはり旧来の方法でPODとしたほうが私としてはいいのではないかと考えます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

安彦専門参考人、よろしいでしょうか。

○安彦専門参考人 安彦です。

広瀬専門参考人がおっしゃられたとおりと思っておりまして、ブタのほうのデータにつきましては、従来のLOAELの扱いに沿った方法といった値を使うのがよろしいのではない

かと思っております。BMD法につきましては、EFSAのガイドラインにおきましてもデータの情報が乏しい場合は非常に小さい値が出ることがあるということも記載されておまして、データの情報が乏しい場合の扱いというのは、やはり専門家判断で扱いを決めるという扱いになっているかと思っておりますので、この場合につきましてはBMDによる値を採用するのではなくて、LOAELの扱いに沿った検討を行うのがよいのではないかと私も思います。

ラットの発がんデータにつきましては、広瀬専門参考人のおっしゃったとおり、私も適切ではないかと思っております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

前回調査会にて御検討いただいた2つの知見に対して、BMD法を適用した結果について、また、動物実験から得られた値との関連性について、BMD法評価支援チームの先生方に御説明をいただきました。

いただきましたコメントを踏まえて、TDIの設定に関して、動物実験から得られたNOAEL、LOAELとBMDL₁₀のどちらをPODとして選択するかについて御検討いただきたいと思います。御意見等はございますでしょうか。

いきなり振るのはなんですから、私のほうからもう一回説明いたしますけれども、非発がん影響に関しては、ブタの急性毒性試験結果で尿細管上皮の巨大核出現とか線維化を基に、LOAELが8 µg/kg体重/日で、求められたBMDL₁₀が3.78 µg/kg体重/日となっておりますが、専門家の広瀬専門参考人と安彦専門参考人の御意見に従うと、平均化のBMDL₁₀の値はどうも信頼性に乏しいということで、PODとしてはLOAELの8 µg/kgを採用してはいかがかということでございます。

一方、発がん性影響に関しましては、NTPのラットの2年間の発がん性試験の結果でございますが、腎細胞腫瘍ですね。細胞腺腫腺がんの発生頻度のNOAELが15 µg/kg体重で、BMDL₁₀は大して変わらない15.8 µg/kgとなっております。NOAELとBMDL₁₀の間に大きな差がないということは、どうもNOAELとしてこの値が適切であるとする根拠を与えるということになるかと思いますが、15 µgと15.8 µgを比べると、低いほうがNOAELですので、NOAELを採用してはいかがかということだと思いますが、いかがでしょうか。

○浅野委員 食品安全委員会の浅野です。

どうも御議論ありがとうございます。

発がん性試験のほうの指標、こちらはNOAELが取れている。その数字に対して、さらにベンチマークドーズ法での計算をしていただいた数値も非常に近い値ですから、そこを比較した場合に、より安全のほうの、しかもNOAELで取れている数字というのをPODの根拠にするというのはすごく賛成です。

一方、ブタの尿細管の所見というのがLOAELなのです。そのときに、通常、我々いろいろな評価をするときに、LOAELの場合はその毒性の質や不足している毒性の試験の種類、そういったもので重みをつけて、エキスパートジャッジとして追加の安全係数をつけてきたと

いう経緯があります。今もどういう所見だったら何倍という基本の数字はないのです。ただ、毒性の質と得られている情報の重み、これでさらに2倍の係数を掛けるとか、3倍、5倍、場合によっては長期の試験がない場合には10倍まで掛けています。

今回の場合、一般毒性のほうの尿細管の所見で決められるものというのがベースになっているのがLOAELなので、そのときに、やはりエキスパートジャッジの2倍なり3倍なりの猶予を掛ける。そういうことになるのかなとは思いますが、そこでベンチマークドーズ法の結果というのはすごく期待していたのです。やはりLOAELというのがベースになっているということで、よりベンチマークドーズ法というのに依存しているのかどうか、そういったところを広瀬専門参考人に御意見を伺いたいと思うのですが、いかがでしょうか。

○広瀬専門参考人　ブタのほうですか。ブタのほうは今回はあまりよくない。計算できた場合はそちらのほうがいいと思いますけれども、今回のデータはちょっとよくないかなと思っています。

○渋谷座長　用量セットが少な過ぎるのと、匹数も少な過ぎる。

○広瀬専門参考人　匹数は少な過ぎるとは言えない。10例は発がん性以外の試験だと普通ですので、これはあり得る話ですが、用量というか、用量依存性を示す計算に使えるデータは乏しかったという意味での信頼性。だから、計算の値自身が近いかどうかということとは言えず、信頼性の問題ですかね。正式な計算というわけではないのですけれども、ベイズ法でも一応は計算できるので、その場合は実際は1を切るぐらいでしたね。

ただ、それも信頼性はどうかと言われると、きっと同じところで堂々めぐりしてしまうので、今回の場合は多分データセットがよくなかったと判断したのかなと。EFSAは結局逆にベンチマークドーズを信頼してというか、優先して使った評価をしていますので、その辺はこことEFSAの意見の違いになってしまうかもしれないと思います。

○渋谷座長　さっき安彦専門参考人がおっしゃった感じだと、EFSAもやはり信頼性に足りないようなデータの場合にはエキスパートジャッジになるということですが。

○広瀬専門参考人　エキスパートジャッジになると思います。その結果、EFSAの前の評価書は多分使ったのだと思うので、計算結果自体は同じですので、今回はここでどうするかということになると思います。

あとは、エキスパートジャッジと不確実係数の適用と、慢性のNOAEL、発がんが取れた上で、あえてブタのLOAELの所見をPODとして使うかどうかというのは、またベンチマークドーズとは違う観点で、毒性学的な意味づけの観点、人への外挿性とかの観点を議論はあるのかなとは私は思っています。それはベンチマークドーズとは違う話かと思いますが。

思いつきで恐縮ですが、先ほどの遺伝毒性の問題もあって、ブタのほうが少し感受性が高そうではある。それをここから類推するのはちょっときついかもしれませんが、血中のタンパク質結合率を見ると、ブタよりもラットのほうが、どちらだったかな。ブタのほうの結合率について、全体としてはどちらの種もほぼ結合するのですけれども、

非結合体はブタのほうが少し多いので、同じ投与量だと多分ブタのほうが感受性が高くなるのはあり得る話かなと思いました。

○渋谷座長 ほかに御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○広瀬専門参考人 ブタは慢性実験まで実はやっていて、発がんしていないということもあるということを考えると、発がん性まで見た所見のラットのほうのウエイトを高く評価するのもありなのかなとは感じました。

○渋谷座長 ということは、わざわざ非発がん影響としてブタの値を求める必要はないのか。

○広瀬専門参考人 ないのか、もしくは長期だからといって10倍余計に不確実係数を掛ける必要もひょっとしたらないのかなという意味です。

○渋谷座長 いかがでしょうか。

エキスパートジャッジ的には、広瀬専門参考人にお伺いしたいのですが、この場合、思い切ってブタはむしろ取らないということもあり得るのでしょうか。

○広瀬専門参考人 意見としては、そもそも非発がん影響のADIと発がんを決めるときに、遺伝毒性があるかないかはクリティカルだと思っていて、それで遺伝毒性がないという判断になったところで、それは非発がん影響も発がん影響もある意味同じレベルというわけではないのだけれども、最終的なPODを設定するというディシジョンの中ではどういうふうにするか、どちらを取るかという議論はしてもいいのかなと。要するに、2つわざわざ作らなくてもいいという意味です。

○渋谷座長 いかがでしょうか。割と重要な議論ですが。

○浅野委員 浅野ですが、いいですか。

その場合、ターゲットまたは出てくる毒性というのが、一般毒性のターゲットと発がん性のターゲットが同じで、メカニズムも共通するものがあるという前提でいくと、今回は腎臓というのがターゲット、だから、すごくそういう点でも考えやすいと思いますし、何しろ一番長期の試験というのを実際に行っていて、そこでかなり信頼性の高いNOAELが取れているということでは、私の個人的な意見としても、今、広瀬専門参考人がおっしゃったように無理に分けてという必要もないのかなと。先ほど伺ったブタのほうのベンチマークドーズの結果というのがそれほど信頼性があるものではないということになると、こちらのほうにUFを掛けるとすると、果たしてどれだけ掛ければいいのかということを見ると、まず長期の試験はある。しかも、NOAELも取れている。それと、ブタでの試験の結果というのはそこまで重篤な毒性影響かということ。そういうことを考えると、やはり発がん性のほうの試験で一つのPODというのを考えてもいいのかなと考えています。

○渋谷座長 ありがとうございます。

実は今日これからUFの議論をする予定でしたけれども、確かに非遺伝毒性発がん物質として我々はオクラトキシンAを評価する形になるので、わざわざブタの、それもLOAELを根

抛に、不確実係数をかなり不確実な感じにつけなくてはならないということのリスクも背負うと、ラットのNTPの2年間発がん性試験の結果をもって、それをPODとするという考えもあるのかなと私も思っております。いかがでしょうか。

石井専門参考人、よろしいですか。

○石井専門参考人 石井です。

今、先生方のお話を聞いていて確かにそうかなと思っています。実際に浅野委員がおっしゃられたとおり、やはり腎臓の変化は同じ発がん標的部位で出ている変化ですので、ブタの尿細管の変化も、そういう意味ではそこを分けて考える必要はないかなと私も思いますので。先生方がおっしゃられているとおり、しっかりNOAELが取れているほうの試験で確実な判定をするというほうが正しい考え方のような気もしているところです。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

ほかの委員、どうですか。

佐藤参考人。

○佐藤専門参考人 特にございません。

○渋谷座長 森田参考人、よろしいですか。

○森田専門参考人 こちらの発がんが専門というわけではないのですが、今までの議論を伺っていると、わざわざ分けて2つPODを考慮するということは必要ないのではないかと考えています。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

あと、毒性関連ですと津田専門委員が残っていますが。

○津田専門委員 ブタのほうに関しましては、今回はあまりよくないということで、ラットのほうでやるということで、これは賛成であります。

○渋谷座長 ありがとうございます。

意見を集約いたしますと、非発がん毒性に係るPODはブタの急性毒性試験から得られたLOAELを無理に使うことはなく、発がん性に係るPODとして、ラットの2年間発がん試験から得られたNOAELを採用してTDIの設定に持っていくという形でよろしいかと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○森田専門参考人 あと、よろしいですか。

発がんの専門家ではないのですが、一応試験を見ますと、ブタの試験というのは1974年になされたもので、いわゆるブタということもあってガイドライン試験でもないですし、1980年のラットの試験というのは比較的新しく、GLPでやられたかどうか、今、私は確認していませんけれども、それなりに信頼性の高いデータではないかと思うので、そういった背景となるデータの質等を考えても、得られたこの知見の中から比較すると、

ラットの試験に重みを置いたのではないかと感じました。

以上です。

○渋谷座長 確かにブタの試験はOTAの純品を使っているわけではなくて、かびの培養物を大麦に混ぜて投与して、あと、ほかのかび毒がないことを生化学的に、幾つかのかび毒がないことを確認して、OTAの濃度を決めて投与している実験なのですけれども、他の論文に従うと、かびの培養物にはペニシリウム酸が結構含まれているはずなのですけれども、それを1979年の論文のほうでは調べていないのですよね。ですから、その点からも、ブタの亜急性毒性試験結果については、ほかのコンタミしているかび毒との相互作用の可能性は否定できないのかなとは私も考えております。ですので、わざわざブタの試験をここに非発がん影響として取る意義は弱いのかなと私も考えております。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。

最終的なTDIの設定は、以降の項目も踏まえた上で今後審議を進めていくこととなりますけれども、その際に御検討いただく不確実係数ですね。TDIの場合には不確実係数で、ADIの場合は安全係数になりますから、その書き方については調査会ごと、案件ごとに審議が必要だと認識しております。

本日は、ほかの調査会にも御所属の先生方が数多くいらっしゃいますので、これまでの調査会審議における議論の経験も踏まえまして、不確実係数あるいは安全係数に係る御助言等をいただければと思います。

まず、本日、BMD法支援チームメンバーとして御出席いただいております広瀬専門参考人は、これまで汚染物質を含む多くの評価に携わってこられた御経験がありますので、いかがでしょうか。

○広瀬専門参考人 汚染物質の場合、今回非発がん性についてですけれども、遺伝毒性のない発がん性については種差、個体差は通常10を適用していますが、追加で発がん性ということで10を適用しているのが通常です。なので、そういった意見ですけれども、ブタの場合は、この後議論にならなくなってしまうかもしれませんが、LOAELとか、短期の場合10、10とか、そのままいくと今の値だとかなり10,000といった値になりかねない値でしたが、それはベンチマークドーズをする前の毒性的な意味づけとかを考えると、通常10,000という種差は規制機関で使いませんので。

○渋谷座長 1,000がMAXというわけではないですか。

○広瀬専門参考人 MAXは1,000というわけではありません。10,000を超えると暫定にするというのは水道のガイドラインの中でありましたけれども、3,000ぐらいまではあるかな。大体1,000がMAXに近いです。

○渋谷座長 このOTAの初版の評価時も、発がんの不確実係数はNTPの試験が発がん性のTDI

設定根拠となるPODだったのですけれども、種差、個体数と発がん性ということで1,000を掛けています。

ちなみに、非発がん影響はこのブタの亜急性毒性試験結果ですけれども、LOAELについては5を掛けています。けれども、必ずしも5ではないということですよ。

ということで、まだ議論はしておりませんが、単純に考えると種差10、個体差10、発がん性10ということで、1,000という形になる可能性が高いということですよ。

ほかの先生方でこの不確実係数の掛け方について何か情報をお持ちの先生はおられますでしょうか。

浅野委員。

○浅野委員 浅野です。

御意見ありがとうございます。

私が担当しているのは農薬が多いものですから、やはり申請者からのGLP試験はかなりデータセットとして上げられてきます。そのときに、長期の毒性試験にしても、反復投与毒性試験の場合は予備試験を行って、医薬品もそうですけれども、それである程度どういうところがLOAELなのか、毒性が出る用量はどういうものか、その辺をしっかりと考察した上で用量設定をしてくるものですから、ほぼほぼNOAELが取れる。そして、毒性の兆候も取れる。そういったものが提出されます。

そういったところで、最終的な評価になりますと、最小のNOAELの取れた毒性試験の数値を基にして、種差、それから、個体差というベースを持って100で割る。NOAELで100というのが通常です。ただ、ほかにデータが、申請者もないような汚染物質ですとか、そういったものの場合には不確実性というのは結構多いですし、あくまで用意されている毒性試験というのが確かな用量設定を行ったものとは限らないものですから、そういった部分ではさらにプラス10を掛けるというのは一般的ではあります。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

今回の調査会で不確実係数を決定するわけではないので、食品健康影響評価の議論をする次回以降の回でまたこの件については御議論いただこうかと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

今、先生方よりいただいた御意見等については、当調査会における今後の審議の参考とさせていただきたいと思います。

それでは、本日御審議いただいた内容を踏まえて、次回以降、BMD法適用に関する記述を追記した上で毒性のまとめの審議を行いたいと思いますが、本日は前回までの審議結果を踏まえた内容について現時点の状況の確認をしておきたいと思います。

まずは、事務局より資料の説明をお願いします。

○水野課長補佐 御説明させていただきます。

それでは、資料3を御準備いただければと思います。

こちらは前回調査会までの御審議を踏まえました現時点の案ということでお示しさせていただきます。第1版の記載を維持しつつ、今般御確認いただいた追加知見を追記する形で現状修正をしておりますので、全体的な方向性や事実誤認がないか等について御審議をお願いしたいと思います。

なお、BMD法を用いた解析結果に関連する内容につきましては、本日の御審議を踏まえて記載をいたしますので、現時点では未記載として黄色ハイライトとしてお示しさせていただいております。

まずは最初の10行目になりますけれども、急性毒性についての記載が不足していたということから追記をさせていただいております。

15行目につきましては、こちらにも補足をさせていただいているというところです。

17行目から18行目に関しての記述につきましては、新しい知見の文献リストNo. 479の知見を踏まえまして、マウスにおける肝臓の所見の記載を追加しております。

続いて23行目ですけれども、こちらはご提供文献No. 1の知見となっております。前回、第65回の調査会にて御審議いただきまして、TDI設定根拠として採用しなかった結果を踏まえて記載をしております。

続きまして、33行目です。こちらは先ほど御説明したBMD法の結果ということで、次回以降追記することを予定しております。

ここまでが急性毒性・亜急性毒性になりまして、34行目以降は慢性毒性・発がん性試験の内容となっております。

次のページに行ってくださいまして、3行目につきましてはNTP試験の投与量に関する補足を追記させていただいております。

4行目、5行目のBMD法については同様となっております。

8行目以降は生殖発生毒性、神経毒性、免疫毒性になりますけれども、8行目からにかけてはご提供文献No. 1の知見でございます。こちらにも前回第65回調査会にてTDIの設定根拠として採用しなかった結果を踏まえて、多卵性卵胞の増加について記述をしております。

12行目以降はご提供文献No. 3の知見でございます。こちらにも前回第65回調査会にてTDI設定根拠として採用しなかった結果を踏まえて記載をしております。

また、生殖発生毒性、神経毒性及び免疫毒性については、ブタの腎臓での影響と1桁高い用量で観察されたと修正しております。

17行目以降が遺伝毒性の結果について概要を記載しております。内容についての変更はございませんが、これまでの御審議の内容を踏まえまして、評価書の修正、追加知見等がございましたので、それを踏まえて補足等する形で修正させていただいております。

37行目以降が遺伝毒性発がん性としてのメカニズムに関する記述となっております。

次の3ページに行ってくださいまして、10行目以降は遺伝毒性発がん性としてのメカニズムに関しまして、追加知見でありますNo. 374、No. 265、266の知見を踏まえて、DNA二本

鎖切断とそちらに伴う組換え修復に係る記載を追記しております。

14行目以降が非遺伝毒性発がん性としてのメカニズムということで、こちらも追加知見を踏まえまして、20行目以降、こちらは御提供文献No. 4と御提供文献No. 5ということで、DNAの複製ストレスや低分子量GPTaseの記述を追記しております。

24行目からがまとめの部分になりますけれども、追加知見を踏まえた審議結果ということで、OTAが欠失変異のみを誘発するメカニズムは不明であるが、DNAと直接反応する直接的な証拠はないこと、非遺伝毒性機序に関する知見の集積を踏まえるといったことを追記しまして、2014年と同様に、OTA又はOTA代謝物は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という形でつなげる案としております。

御説明は以上です。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。

ただいま説明いただいた毒性のまとめ（案）の追記記載について、前回までの審議内容を盛り込んだものとなりますが、現時点で事実誤認やそご等があれば御意見をいただきたいと思います。

石井専門参考人。

○石井専門参考人 石井です。

2ページの35行目になりますけれども、*gpt*アッセイのところの記載ですが、これまで評価書の中ではOTA特異的変異スペクトルの変化は検出されなかったという書き方をされていて、この酸化的DNA損傷の証拠となるというのはちょっと意味が違うかなと思っています。というのは、OTA特異的な変異スペクトルの変化が検出されなかったとすることで、酸化的DNA損傷もそうですし、OTAダイレクトのDNA付加体の関与も示唆されていないということを意味できると思いますので、この「酸化的DNA損傷の証拠となる」は削除して「OTA特異的変異スペクトルの変化は検出されなかったことが報告されている」としていただいたほうがよろしいのではないかと思います。

○渋谷座長 事務局、よろしいでしょうか。

○水野課長補佐 ありがとうございます。修正させていただきます。

○渋谷座長 ほかに。

森田参考人。

○森田専門参考人 森田です。

18行目に大腸菌に加えてサルモネラ菌を用いたSOS試験と書かれているのですが、サルモネラ菌を用いたSOS試験というのは実際にありましたでしょうかという疑問です。少なくとも96ページの表16-4のインジケーター試験の中でSOS試験とされているものは、*E. coli*、大腸菌だけのようなので、どこか抜けがあれば別ですけれども、再度確認いただければ。

○水野課長補佐 106ページなのですが、今回新しく追記していただいた知見の一

番最後です。まだ表番号はついていませんが、インジケータ試験のSOS/umu試験で*S. typhimurium*ということでございましたので、こちらを踏まえて追記をさせていただいたところでございますが、もし齟齬がありましたら修正させていただきます。

○森田専門参考人 分かりました。問題ありません。こちらを見落とししていました。

○渋谷座長 ほかにございますか。

佐藤参考人。

○佐藤専門参考人 2 ページ目の7行目ですけれども、「がんの誘発は認められなかった」を「腫瘍」に変え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 では、私のほうから修文してよろしいですか。1 ページの14行目ですけれども、ちょっと細かいのですが、「S3セグメントには、」ですけれども、「は、」を取って、その後に「上皮の」と入れてください。

そして、その後に「及び肥大した細胞」とありますが、これは削除してください。

次に「有糸分裂像と」とありますけれども、これは正しいのですけれども、亜急性毒性試験では有糸分裂を確認した試験がなくて、正確に言うと言えないです。正しいは正しいのですけれども書けないので、「有糸分裂像と」を削除して、そうすると増殖活性があることをなかなか言えないので、その次に「尿細管の萎縮」とありますよね。「尿細管の萎縮及び組織破壊」は「再生像」に変えてください。「萎縮及び組織破壊」を変えて、あと、前後しますが、14行目の初め、「腎臓髄質外層外帯」とありますけれども、ここの前に「ラットにおいては」を入れてください。16行目の「ラットにおいては」は削除してくれると、雌雄いずれにも認められた変化はこれらの変化ですので、間違いないので、より正しいかと思います。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 あと、次の2 ページ目ですが、先ほども修文のお願いをしたところですが、14行目に「陽性ニューロンの減少」とありますけれども、「陽性のGABA性介在」を入れてください。「陽性のGABA性介在ニューロンなどの」ですね。「など」を入れていただければと思います。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

○渋谷座長 あと、次がこのページの22～23行目ですが、抗酸化剤によってコメットアッセイの結果が抑制されると出ていますけれども、その前のコメットアッセイのデータは*in vivo*なのですが、この抗酸化剤を使った実験は*in vitro*なのでバランスがあまりよくないので、あえて入れる必要はないのではないかなと思うのですが、津田専門委員、いかがでしょうか。

つまり、2 ページの22～23行目には、コメットアッセイの結果が記載されており、抗酸化剤投与によってDNA損傷が抑制されたとあるのですが、その前はラットないしマウスを用いた*in vivo*のコメットアッセイでは陽性というのに対して、その次に抗酸化剤を用い

たのが *in vitro* の試験なのです。ちょっとバランスがよくないので、どうでしょうかということなのですが。

○津田専門委員 もう少し *in vivo* と *in vitro* を明確に分かるように書いたほうがいいかなと若干思ったのですが、これはちょっと分かりにくいですね。

○渋谷座長 DNA 損傷に酸化ストレスが関わるような印象がこの一文で与えられるような気がするのですが。

○津田専門委員 「コメットアッセイでみられる DNA 損傷の量は抗酸化剤によって抑制することが示されている」という箇所だと思うのですが。

○渋谷座長 実はほかの試験でも遺伝毒性試験でも *in vitro* で結構酸化剤を投与して抑制されたというデータがあるのですが、コメットアッセイだけを入れるのも不自然かなというような感じがするのですが、森田専門参考人、いかがでしょうか。

○森田専門参考人 コメットアッセイでは標準法で陽性であっても、FPG 法、高感度でよく示すほうでは陽性ということもありますので、書きぶりをどうするのがいいかということに関して、今すぐ結論づけるような文言は思い浮かばないのですが、ここの書き方はちょっと調整する必要があるとは思っています。

以上です。

○渋谷座長 では、調整の上で事務局と相談して、修文をお願いできればと思います。

ほかにございますでしょうか。

佐藤専門参考人。

○佐藤専門参考人 先ほど座長より 1 ページの 15 行目を「尿細管の再生像」に変えたらどうかという御提案で、確かに私も再生像であろうとは思いますが、亜急性毒性試験の一覧表の病変の一覧に再生という所見があまりないかなとか、今見て書かれていないかなと思ったので、こちらに書くかと思ったのですが、ここにはないのにいきなりまとめに入ると違和感があると思うので、表中にも再生像がある試験は書いたほうがよいかなと思いました。

以上です。

○渋谷座長 私のほうも探してみますけれども、事務局も探しておい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 ほかにございますでしょうか。

津田専門委員。

○津田専門委員 3 ページの 10 行目のところなのですが、「 γ -H2AX 陽性の小核や核の陽性細胞数が増加し」という文言が書かれているのですが、私の記憶が曖昧なのですが、これは γ -H2AX 陽性の小核が増えたということでしたか。これはたしか国立衛研の病理部で出された結果だったと。もしかしたら違うかもしれませんが、どうでしたか。

○渋谷座長 私の研究室です。

○津田専門委員　そうですか。すみません。

○石井専門参考人　国立衛研のほうで出しているのは、OSOMのところの核が γ -H2AX foci、いわゆるfociと言われるような陽性像が出現するという報告をしていて、小核のほうは渋谷専門委員の報告で γ -H2AX陽性の小核が確かに尿細管上皮の細胞で出現してくるといった報告がされているということです。

○津田専門委員　ありがとうございます。

それから、あともう一点なのですけれども、11行目の一番最後に「相同組換え修復遺伝子の増加も認められ」とありますけれども、「相同組換え修復遺伝子の発現の増加も認められ」でしょうか。

○渋谷座長　確かに「発現」を入れたほうがいいですね。そのように修正をお願いいたします。

○水野課長補佐　はい。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。よろしいですか。

では、ありがとうございます。

それでは、次回、本日の審査結果を追記した上で毒性のまとめの内容を確認していきたいと思います。最終的なTDIの設定につきましては、この後の新項目も踏まえた上で、食品健康影響評価の審議の際に検討を行うこととなりますので、よろしくをお願いいたします。

続きまして、以降の項目として、ヒトにおける知見、いわゆる疫学研究に関する知見についても検討を進めていきたいと思いますが、まずは事務局より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、説明させていただきますので、資料1と資料4を御用意いただければと思います。

まず、資料4を御覧ください。

こちらは「オクラトキシンA評価書（第2版）に係る「ヒトにおける知見」（疫学関連知見）の対応方針（案）」となっております。

「Ⅲ．安全性に係る知見」の概要のうち、疫学関連知見につきましては、第56回かび毒・自然毒等専門調査会において御審議いただきました評価の考え方（案）に基づきまして、2014年1月評価の見直しを基本として検討することとして、次のとおり記載方針を検討することとしてはいかがかということとまとめております。

まず1点目としましては、第1版では、資料1ですと159ページ以降に「3．ヒトにおける知見」とありますけれども、この中に各国におけるばく露量に関する内容が記載されております。しかし、こちらですけれども、別途ばく露状況に関する項目が存在するため、資料4にお戻りいただきまして、資料4の2ページ目の別添1にまとめておりますとおり、目次の構成について再検討してはいかがかと考えております。

具体的には、同じく資料4の4ページを御覧いただければと思いますけれども、「Ⅲ．安

全性の知見に係る概要」内に「3. ヒトの疫学研究」としまして、こちらにあつたばく露及び諸外国における評価については、新たにIV、Vと大項目を立てる案としております。

また、資料4の1ページにお戻りいただきまして、(1)の後半ですけれども、第1版における各国におけるばく露量につきましては、血液中、尿中、母乳中のOTA濃度に係る知見について、諸外国においてばく露指標として位置づけられているバイオマーカーに係る情報が整理されております。当該知見につきましてはばく露量に関する内容であることから、新たな目次であるIV、元の目次ですと「5. 日本におけるばく露状況」に記載を移動するとともに、今般の評価がリスク管理機関からの依頼を受けた国内における規格基準設定に係る評価であることを踏まえまして、第2版では近年の日本における研究成果を中心とし、諸外国の状況を補足する形としてはいかがかと考えております。

次に2点目、(2)ですけれども、こちらに記載しておりますのは、OTAは、かつてはバルカン風土病腎症、以下「BEN」と言いますけれども、BENとの関連が示唆されていたことから、第1版の当該項目では主にBENに関する知見をまとめております。

資料1ですと、こちらの記載につきましては167ページ以降に記載されております。まず①バルカン風土病腎症についてということで記載されておまして、次の168ページには②バルカン風土病腎症とオクラトキシンA、続くページに③バルカン風土病腎症とアリストロキア酸等として記載があります。こちらですけれども、近年ではOTA、BEN及び関連する尿路腫瘍との病因的関連性を確立することはできないとされておりますので、資料4の(2)に記載している内容ですけれども、EFSA、2020やHealth Canadaにおいても、現在ではOTA以外の毒素、例えばアリストロキア酸等へのばく露に関連しているという見解が広く認められているとされております。このため、当該項目におけるBENの記述につきましては削除し、現在はBENの発症に関してはOTA以外の原因を支持する見解が一般的であることの記載にとどめてはいかがかと考えております。

続きまして、3点目ですけれども、資料4の1ページ、(3)ですけれども、現状ではIARC、EFSA、Health CanadaにおいてもOTAと人の発がん性との関連を結論づけることはできないとされておりますけれども、実験動物においては発がん性が確認されていること、また、実験動物における各種試験成績において毒性の好発臓器は腎臓であることを踏まえ、今回はがんと腎疾患に焦点を当てて、別添2に基づきOTAと人の健康影響に関する知見を収集し、その内容を記載することとしてはいかがかと考えております。

こちらの知見の収集につきましては、資料4の5ページ以降にございます別添2にお示ししておりますので、こちらを御覧いただければと思います。

別添2ですけれども、「オクラトキシンAのヒトの疫学知見として引用可能な文献選定方法(案)」となっております。これまでに御審議いただきました安全性に係る知見の概要における文献選定を参考に進めてはいかがかと考えております。

まず「1. 第1版以降の主な知見」ですけれども、こちらでは、基本的な方針として、まずリスク管理機関より資料の提出を受けること、EFSA、2020で採用されている知見を検

討対象とすること、加えて、追加調査として次の検索ワードを用いて知見を収集すること、また、これらを踏まえて文献リストを作成することを記載しております。

作成した文献リストにつきましては、スクリーニング方針に従って事務局にて機械的にスクリーニングを実施後、確認対象文献リストを作成することとし、確認対象文献リストについては、追加が必要な文献等がありましたら御提供いただくことを想定しております。

文献リストの作成に当たっての追加調査につきましては、6月8日付で（3）にお示ししております検索式にて実施し、その結果をお示ししているという状況でございます。

その下のほうにスクリーニング方針として除外する条件を列挙しております。

文献選定に当たっては、同じく資料4の6ページを御覧いただければと思いますけれども、真ん中あたりに2の（1）としましてリスク評価に利用可能な文献選定の視点に基づいて行うこととしまして、（2）のとおり、疫学分野の専門家を専門参考人として招致することはいかがかと考えております。こちらにつきましては、特にスクリーニング方針と2の（1）リスク評価に利用可能な文献選定の視点の内容について、修正や追加等の御意見を頂戴できればと考えております。

また、諸外国の評価についての項目立ての部分につきましては、この後御確認することになりますけれども、資料1の170ページを御覧いただきまして、170ページ以降には、下のほう、25行目からJECFA、IARC、2006年のEFSAの内容をこれまで記載しておりましたけれども、172ページ以降につきましては、EFSAについては2006年の概要を踏まえた上で、EFSA、2020の内容に合わせたアップデートを行っております。EFSA、2020の内容につきましては、参考資料4-3、こちらは前回、前々回お示ししたものですけれども、こちらに記載していた内容を基本としまして文章としてお入れしているという状況でございます。

加えて、資料1、173ページの20行目からになりますけれども、こちらはHealth Canadaのリスク評価の概要についても追記しておりますので、併せて御確認いただきたいと思いますと考えております。

Health Canadaの評価につきましては、ばく露評価以外の内容につきましては基本的にEFSA、2020と同じ内容となっております。

なお、173ページの36行目の途中なのですけれども、「非腫瘍性」の後に改行が入っているのですが、こちらの改行は不要でございまして、正しくは「非腫瘍性影響については」と続く文章となっております。大変失礼いたしました。

御説明は以上でございます。よろしく申し上げます。

○渋谷座長　ありがとうございました。

ただいまの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。

吉成参考人。

○吉成専門参考人　資料4の4ページで新たなⅣのところが「日本における小麦及び大麦からのばく露状況」と修正された場合、1の汚染実態のところのデータは第1版ではいろいろなほかのそば粉とかコリアンダーとかあるのですけれども、こういうのはなくなって

小麦、大麦だけにするという方針ですか。

○水野課長補佐 事務局でございますが、そちらも含めて御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○吉成専門参考人 そこはどうしますか。

○水野課長補佐 ただ、基本的には今回リスク管理機関からの諮問内容を受けての評価書ということで、そちらも踏まえた上で修正いただくことになるのかと考えておりますが、こちらの内容を残したほうがよいということであれば、表題のほうも変えさせていただきたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○吉成専門参考人 基本的にはあってもいいと思いますので、残してプラスアルファで新しい情報を記載すればいいと思うのですが、私としては題名はこのままにする。あともう一つ、ここに「小麦及び大麦からの」を入れてしまうと、4番の血液及び尿中のOTA濃度というところが小麦と大麦からだけなのかという誤解が生じてしまうので、やるなら2番のばく露量の推定というところだけに「小麦及び大麦からの」をつけるのはどうかなと思いました。

○水野課長補佐 ありがとうございます。

事務局としては、今、吉成専門参考人からおっしゃっていただいたもので特に異論はございませんが、よろしいでしょうか。

○渋谷座長 いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

では、吉成参考人の意見のとおりでお願いいたします。

○水野課長補佐 では、今いただいた御意見を踏まえて、一旦このような形で修正をさせていただきます。ありがとうございます。

○渋谷座長 バイオマーカーの話ですけれども、これは日本におけるばく露状況のほうに持っていくという形でよろしいのでしょうか。

○水野課長補佐 現状の案としてはそのような形にさせていただいております。

○渋谷座長 では、次の論点ですけれども、多分異議はないと思うのですが、バルカン風土病腎症の記載の扱いですけれども、バルカン風土病腎症とOTAの関与については教科書に関係がないという記載が載っているぐらいなので、最小限にとどめて、OTA以外の原因が支持されるという記載にとどめる形で進めたいと思います。よろしいでしょうか。

3点目の論点が、ヒトの疫学に関しては、先ほど事務局から説明がありましたとおり、国際機関とか諸外国の評価ではOTAと人の発がん性との関連性を結論づけることはできないとされておりますけれども、主にげっ歯類を用いた試験データでは、OTAの毒性標的部位、腎臓の尿細管ですけれども、そこに一致して発現するということから、人の健康影響に関する知見収集に関しては、別添2に示したようにがんや腎疾患に焦点を当てて調べていきたいということですが、それでよろしいでしょうか。

あと、最後の論点は、諸外国の評価についてはEFSA、2020の内容を合わせてアップデートして、それに2025年のHealth Canadaの知見のサマリーを追加する形でまとめていき

いということですが、それでよろしいでしょうか。

祖父江委員長にお聞きしたいのですけれども、疫学知見のまとめ方はこういう段取りでよろしかったでしょうか。

○祖父江委員長 事務局と相談してこのように提案しております。

ただ、今見て、文献検索の検索式のkidney diseaseはこれでいいですかね。腎疾患というのは、もうちょっともやっとしたnephropathyとか、腎臓を含むような用語を入れないと、ちょっと不安なような。本当に直接的なkidney diseaseだけでいいのかやや不安です。それはここで議論するとか考えるということでお願ひします。

○渋谷座長 ちょっと試行錯誤してみてもいいでしょうか。

○水野課長補佐 はい。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た上で、評価書（案）の修正及び知見の収集について進めていきたいと思ひます。

事務局は、こちらの方針（案）に沿った評価書（案）の修正と次回以降の審議に必要な資料等について、リスク管理機関への確認手続を含めて進めていただくようお願いいたします。

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

○小澤専門参考人 座長、細かい点の気づいたところでもいいですか。非常に細かいことです。

○渋谷座長 はい。よろしくお願いします。

○小澤専門参考人 評価書（案）の121ページの本日全然議論していないところだったのですけれども、自分の専門分野に近いところだったので、12行目にH⁺ジペプチド共輸送体というものがあるのですけれども、これのスペルが、プロトンはいいのですが、dipeptideとなっているのですが、ペプチドなのでpeptideに直してください。

それだけです。細かいことすみません。

○渋谷座長 ありがとうございます。

○水野課長補佐 ありがとうございます。大変失礼いたしました。修正いたします。

○渋谷座長 ほかに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。