

食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会

第64回会合議事録

1. 日時 令和8年6月1日（月） 10:00～11:18

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室

3. 議事

- (1) 座長の選出・座長代理の指名等
- (2) オクラトキシンAに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

渋谷座長、荒川専門委員、内山専門委員、久城専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、山下専門委員

(専門参考人)

石井専門参考人、佐藤専門参考人、森田専門参考人

(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、小財評価専門官、山口技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-------|---|
| 資料1-1 | 食品安全委員会専門調査会等運営規程 |
| 資料1-2 | 食品安全委員会における調査審議方法等について |
| 資料1-3 | 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について |
| 資料2 | 令和8年度食品安全委員会運営計画 |
| 資料3 | かび毒評価書「オクラトキシンA（第2版）」（案） |
| 資料4-1 | 実験動物等における体内動態のまとめ（案） |
| 資料4-2 | 腫瘍形成の機序等に係るご提供文献 評価書記載（案） |

資料 5－1	安全性に係る知見の概要（更新版）
資料 5－2	オクラトキシン A の食品健康影響評価の考え方（案）
資料 5－3	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
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	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 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

6. 議事内容

○國保評価第二課長 定刻となりましたので、ただいまより、第 64 回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

最初に、事務局の人事異動がありましたので御報告させていただきます。

4 月 1 日付で事務局に着任いたしました評価第二課長の國保と申します。今後、どうぞよろしくお願いいたします。

4 月 1 日付で専門委員の改選がございましたので、座長が選出されるまでの間、議事進行をさせていただきます。

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。

さて、去る 4 月 1 日付で専門委員の改選がございましたので、再任された専門委員を御紹介させていただきます。

渋谷専門委員でございます。

○渋谷専門委員 渋谷です。今までに引き続きまして、どうぞよろしくお願いいたします。

○國保評価第二課長 よろしくお願ひいたします。

本日の会議につきましては、7 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、安藤専門委員、大城専門委員、渡辺専門委員でございます。

この場で議事次第の訂正をさせていただきます。

また、石井専門参考人、佐藤専門参考人、森田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。

次に、本日の議事と資料について確認を行います。

○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出席いただきまして、ありがとうございます。

本日の議事ですけれども、(1)「座長の選出・座長代理の指名等」、(2)「オクラトキシンAに係る食品健康影響評価について」、(3)「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1－1から資料5－3までの10点、それから参考資料が参考資料1から参考資料6までの7点、机上配布資料が1点でございます。

資料に不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、会場の方には、参考資料2と参考資料3－2、2014年の評価書とEFSAの評価書、それから2014年の参照と文献リストにつきましては、お手元のiPadに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。

また、本日、ウェブ会議形式を併用して行いますので、会議を始める前にウェブ会議形式で御参加いただく方への注意事項を簡単に御説明いたします。

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。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には、ウェブ会議システムのメッセージ機能によりお知らせをお願いいたします。全く入室できなくなってしまった場合には、事務局までお電話いただきますようお願いいたします。

また、議事中、議決事項等に関する意思確認をいただくことがございますが、御賛同の場合には手で丸をつくる、御意見がある場合には挙手ボタンを使用いただくなど、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、どうぞよろしくお願いいたします。

○國保評価第二課長 よろしいでしょうか。

それでは、議事に入らせていただきます。

まず、議事(1)「座長の選出・座長代理の指名等」です。

先ほど御紹介いたしましたとおり、4月1日付で専門委員の改選がございましたので、本日はまず座長の選出を行いたいと思います。

資料1－1「食品安全委員会専門調査会運営規程」の第2条第3項に、専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任するとされております。

皆様いかがでしょうか。御推薦をいただけますでしょうか。

内山専門委員、お願いします。

○内山専門委員 内山でございます。

長年にわたるかび毒・自然毒等専門調査会の専門委員としての御経験と、発がんメカニズム等の毒性学についての深い見識をお持ちの渋谷専門委員が適任だと思いますので、御推薦申し上げます。

以上です。よろしくお願いいたします。

○國保評価第二課長 ありがとうございました。

そのほかいかがでしょうか。

鈴木専門委員、よろしくお願いいたします。

○鈴木専門委員 鈴木です。

私も、長年の専門委員としての御経験を踏まえて、渋谷専門委員が適任かと存じます。御推薦申し上げたいと思います。

以上です。

○國保評価第二課長 渋谷専門委員を座長にという御推薦がございました。

いかがでしょうか。御賛同される方は、リアクションボタンまたは手で丸をつくっていただくなどでお示しいただければと思います。

(同意の意思表示あり)

○國保評価第二課長 ありがとうございました。

それでは、御賛同いただきましたので、座長に渋谷専門委員が互選されました。

渋谷専門委員、前期に引き続き、座長をよろしくお願いいたします。

それでは、渋谷座長から一言御挨拶をお願いいたします。

○渋谷座長 ただいま委員の互選により選任されました渋谷です。

前期に引き続きまして、どうぞよろしくお願いいたします。

○國保評価第二課長 ありがとうございます。

次に、「食品安全委員会専門調査会運営規程」の第2条第5項に、座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理するとございますので、座長代理の指名を座長にお願いしたいと思います。

また、これ以降の議事の進行は渋谷座長にお願いいたします。

○渋谷座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただいま事務局から説明があった座長代理の指名についてですが、私から座長代理として、引き続き、荒川専門委員、久城専門委員にお願いいたしたく、指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 ありがとうございました。

荒川専門委員、久城専門委員、どうぞよろしくお願いいたします。

よろしければ、お二人より一言ずつ御挨拶をいただければと思います。

○荒川専門委員 荒川でございます。

今年３月で長崎大学を一旦定年退職いたしまして、４月以降は同じ長崎大学の研究開発推進機構というところにおります。

御指名いただきましたので、引き続き座長代理を務めさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○久城専門委員 久城でございます。

私、４月から引き続き農研機構食品研に在籍しております。

荒川専門委員と同じく座長代理を務めさせていただきます。よろしくお願いいたします。

○渋谷座長 それでは、次の議事に入らせていただきます前に、事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月２日食品安全委員会決定)」に基づき、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（２）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にまとめておりますので、参考に御報告させていただきます。

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。

(同意の意思表示あり)

○渋谷座長 ありがとうございます。

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

○國保評価第二課長 本日は令和８年度最初の専門調査会ですので、資料２「令和８年度食品安全委員会運営計画」について御説明をいたします。

お手元の資料２を御覧ください。

食品安全委員会では、毎年度、その運営に当たりまして、委員会の事業運営方針などを定めた運営計画を策定しております。年度最初の専門調査会でこの運営計画について御紹

介をしておりますので、本日御説明をいたします。

下のほうのページ番号で1ページ目の一番上の審議の経緯を御覧ください。

令和8年度食品安全委員会運営計画につきましては、本年2月に企画等専門調査会で運営計画の御審議をいただいた後、2月の食品安全委員会に報告し、30日間、国民からの意見の募集を行いました。その後、3月31日の食品安全委員会で決定されたというものです。

次に、2ページ目を御覧ください。

内容については前年どおりのものもありますので、かいつまんで御紹介をいたします。

第1の「令和8年度における委員会の事業運営方針」では、食品安全委員会が法律などに基づいて事務を実施することが記載されております。

第2では「委員会の運営全般」に関して記載しており、(1)から(7)までの柱立ては昨年度版と変わりございません。

(3)におきまして、食品健康影響評価に関する専門調査会の開催について記載しております。食品健康影響評価を的確に実施するため、専門調査会を開催することとしておりますので、先生方におかれましては、引き続き円滑な議事運営に御協力いただきますようよろしくお願いいたします。

3ページ目、「第3 食品健康影響評価の実施」についてですが、1にリスク管理機関から評価要請された案件について、最新の科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正なリスク評価を行うとして、手順などを記載しております。

ここに昨年度記載のありました器具・容器包装のポジティブリスト制度導入に伴う食品健康影響評価に関する記載や、ベンチマークドーズ法及びQSARの食品健康影響評価への活用に関する記載については、制度の施行後一定期間が経過したことなどから、今年度、削除されております。

ページの中ほど、「2 評価ガイドライン等の策定等」では、2番目の段落に、リスク評価に資する最先端の技術を食品健康影響評価に導入するための手引きの策定や、国際水準のばく露評価の実施を目的とした分野横断的な技術文書の策定を進めることとしております。

次の4ページにお進みいただいて、「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」ですが、食品安全委員会において進めている研究・調査事業につきましては、その方向性を示したロードマップに基づいて行っております。

1の(3)に昨年度同様、ロードマップを踏まえた優先実施課題を策定して公募を行うといった記載がございます。

次の5ページに進みまして、「第6 リスクコミュニケーション・情報発信の促進」については、従前どおり様々な媒体・機会を通じて取り組んでいくということで、記載の整備を行っております。

また、少し先のほうに進んでいただきまして、10ページを御覧ください。

「第9 国際協調の推進」ですが、国際会議については、ウェブシステムも利用しつつ、

引き続きこうした会議に参加していくという内容です。具体的なものとして、今年6月に国際食品微生物規格委員会の記載がございます。

また、お示ししている会合のほか、必要に応じてコーデックス委員会各部会や国際会合等に委員等を派遣することとしております。

以上、要点のみ御紹介いたしました。後ほど全体にお目通しいただければと思います。

説明は以上でございます。

○渋谷座長 ありがとうございます。

今の説明について御質問等ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議事（2）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となっておりますけれども、厚生労働省より、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をいただきました。

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。

本日は、これまで御検討いただいた各項目の2014年評価以降の新たな知見を踏まえて、各項目のまとめに係る内容について審議を行っていききたいと思います。

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3、資料4-1、資料4-2、資料5-1及び机上配布資料を御用意いただければと思います。

初めに、資料3から説明させていただきます。

資料3の評価書（案）のほうですけれども、まず全体的な事項として、これまでと同様ですけれども、第1版からの修正につきましては赤字で、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をしております。一部の記載につきましては、原著を確認して、補足や修正、参照の追加等を実施しております。

また、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63回調査会で御同意いただいた内容については、既に反映をさせていただいております。

続きまして、前回調査会での御意見を踏まえました修正等について御説明をさせていただきます。

遺伝毒性の項目ですけれども、99ページ、101ページ、103ページに黄色ハイライトでお示しをしております。森田専門参考人から御指摘いただいたところで修正といった形で、記載ミスですとか用語の正確性といったところから御修正をいただいております。

続いて、138ページをお開きいただきまして、こちらはオクラトキシンA（OTA）の発がんメカニズムに係る項目のうち、（b）の細胞有糸分裂阻害等の*in vivo*試験になりますけれども、こちら138ページ～139ページにかけて黄色ハイライトでお示しをしております。こちらは前回調査会で御指摘いただいた内容を反映する形で修正をさせていただきます。

こちらが前回までの調査会の反映といった形になっております。

続きまして、Ⅲの「安全性に係る知見の概要」の1番の実験動物等における体内動態に関してになりますが、資料4－1と机上配布資料を御用意いただければと思います。

実験動物等における体内動態につきましては、資料3の評価書（案）の41ページ以降に、（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）として既に記載をさせていただいているところでございます。これらを踏まえた新たな知見の概要につきましては、資料5－1にそれぞれ概要をまとめておりまして、こちらは前回、第63回調査会でもお示しをしているところでございます。

本日ですけれども、第1版の内容及び今版の追加知見を踏まえました実験動物等における体内動態のまとめにつきまして、本日、当該項目の文献選定を御担当いただきました小澤専門参考人が御欠席のため、事前に小澤専門参考人に当該内容についてコメントをいただいたものを机上配布資料としてお配りしておりますので、御紹介をさせていただきたいと思います。

今回文献選定いただいたうち特に重要といったもののコメントをいただいております。

まず1つ目、文献リスト277番でございますけれども、薬物代謝酵素の誘導に関して、どの酵素が誘導に関与しているか、*in vitro*、*in vivo*で検討した点が重要といただいております。

続きまして、475番ですけれども、OTAの消化管吸収の方向性と量的な解析をした点で重要とのことでございます。

続きまして、592番になりますけれども、OTAの新たな代謝物を同定した点で重要とのことでございます。

続いて、389番と、次のページの追加文献のNo. 9を併せてになりますけれども、こちらは両方トランスポーターに関する知見ということで、性差による検討を行った点ですとか、あと発現量の影響を調べた点で重要とのことでございます。

2ページ目の上のほう、190番になりますけれども、こちらはラットの腸内細菌叢への影響を検討した点で重要とのことでございます。

最後、630番と200番の文献になりますが、ウシへの経口投与により乳汁排泄について検討した点で重要という御意見をいただいております。

これらの内容を踏まえまして、資料の4-1として、体内動態のまとめ（案）ということで現時点の状況をお示ししております。こちらは第1版から記載修正したところを赤字見え消しでお示しをしているという状況になっております。

3行目～5行目にかけて代謝物に関する記載を追加しております。

また、7行目以降に、腸内細菌叢に関する記載を追加しております。

14行目以降に、腎臓のOATアイソフォームに関する記載について追加をしております。

詳細につきましては、小澤専門参考人に御出席いただいた際に御審議いただく予定としておりますけれども、こちらについて現時点で御意見等がございましたら伺いたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、2番の実験動物等における毒性の項目になります。こちらに関しましては、資料4-2と資料5-1を御覧いただければと思います。先ほどと同じく第Ⅲ章の安全性に係る知見の概要のうち、2番、実験動物等における毒性につきましては、評価書（案）のほうでは、第1版の各項目に追加を追記するといった形で、OTA評価書（第1版）以降の追加知見（案）として記載をさせていただいているところです。

新たな知見の概要につきましては、先ほどもお伝えしましたところですが、資料5-1に概要をまとめております。前回、第63回かび毒・自然毒等専門調査会にて、渋谷専門委員より、OTAの発がんメカニズムに関して、新たな文献2報が発表されているということでお知らせをいただいたところでございます。

こちらにつきまして、資料4-2にご提供文献No. 4、5としまして、評価書記載（案）を作成いただきましたので、内容について御説明をさせていただきたいと思っております。いずれも太字のところは、結論部分といったところを太字としてお示しさせていただいております。

まず1つ目、ご提供文献No. 4になりますけれども、こちらはヒトの腎臓由来のHK-2細胞を用いまして、OTAがDNA複製やDNA損傷応答に与える影響を解析した知見となっております。方法としましては、DNAファイバーアッセイやEdUの取り込み状況といった方法を用いてDNA複製を評価しておりまして、OTAはDNA複製フォークの進行を遅延させ、DNA合成を濃度依存的に抑制するといったことが示されております。

DNA損傷と細胞周期との関連に係る解析では、 γ -H2AXは特にS期DNA複製中で増加をしまして、複製と関連しているといったことが示され、一方で、DNA損傷応答経路の解析によって、通常のDNA損傷応答であるATR-Chk1やATM-Chk2経路の活性は限定的であるということで、細胞周期のチェックポイントが十分に機能していないこと、 γ -H2AX誘導は主にDNAプロテインキナーゼ触媒サブユニットが関与するといったことが示されたものになっております。

続きまして、ご提供文献No. 5になりますけれども、こちらはOTA固定ビーズを用いて、

HK-2細胞中のOTA結合タンパク質を同定した知見となっております。

結果としまして、低分子量GTP結合タンパク質、Rasスーパーファミリーが高頻度に検出をされまして、その多くがRab及びRasサブファミリーに属していたこと、分子シミュレーションにより、OTAがこれらのタンパク質のGTP結合部位に結合可能であることが示され、Rab5aでは結合状態に依存した相互作用の違いも確認されたというものになります。

以上より、OTAの分子標的としまして、低分子量GTPaseが示され、これらの機能異常がOTAの毒性や発がん機構に関与する可能性が示唆されたという内容となっております。

これらを踏まえて、先ほどの資料5-1になりますけれども、4ページと6ページに今回の新しい知見に関しても追記をしまして、黄色ハイライトでお示しをさせていただいております。

先にこちらまでの審議をお願いしたいと思いますので、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。

それでは、まず前回調査会の審議結果を踏まえた修正、これは資料3の138ページの終わり～139ページの始めにかけて、あと、森田専門参考人からの御意見を踏まえた修正、これは資料3の99ページ、101ページ、103ページに黄色の網かけで示した修正でございますけれども、こちらについて御意見、御質問等ありましたらよろしくお願いいたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、資料4-1、実験動物等における体内動態のまとめ（案）についてですが、小澤専門参考人からのコメントを踏まえた内容となっているとのことです。これは机上配布資料ですが、こちらについて御意見、御質問等ありましたらよろしくお願いいたします。

山下専門委員。

○山下専門委員 ここで言うべきかどうかというのが少し分からなかったのですが、資料4-1について申し上げてよろしいですか。

○渋谷座長 よろしく願いいたします。

○山下専門委員 この中で、本当に些細なことなのですが、S、Rの表示が化合物名で幾つか出ていると思うのですが、これが評価書（案）のほうでは全部イタリックになっていたのも、こちらでもイタリックに合わせたほうがいいなと思ったのですが、よろしいでしょうか。資料4-1の中の赤字で書いてあるところです。

○水野課長補佐 承知しました。

大変失礼いたしました。修正させていただきます。

○山下専門委員 よろしく願います。

以上です。

○渋谷座長 資料4-1ですが、実験動物等における体内動態のまとめ（案）ということで、内容といたしましては、経口摂取されたオクラトキシンAの分解、バイオアベ

イラビリティ、肝臓と腎臓における代謝、尿中・糞中への排泄、その中で霊長類では齧歯類に比べて半減期が長いこと、あと乳や卵への移行についてまとめてあります。

今、山下専門委員から御指摘がありましたとおり、表記S、Rをイタリックにすることで修正させていただきたいと思います。

ほかに御意見ございますでしょうか。

ないようでしたら、本日は小澤専門参考人が欠席ですので、最終的な記載につきまして、本日の御意見を踏まえまして、次回調査会にて小澤専門参考人に御出席いただいた上で改めて確認をしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

続いて、OTAの発がんメカニズムに関する追加の2報ですが、こちらについて御意見、御質問等ありましたらよろしくお願いいたします。

この2つの文献はドイツの同じグループからの報告でありまして、資料4-2の提供文献No. 4は*in vitro*の研究でありまして、OTAは細胞周期のS期においてDNA複製フォークの進行を遅らせることでDNA合成を抑制するという複製ストレス誘導に関する報告でございます。

この報告では、DNA複製の阻害がOTAによる遺伝毒性の初期イベントである可能性を指摘しております。

また、OTAにより通常のDNA損傷応答が十分活性化しないことから、DNA複製中の細胞が無理やり有糸分裂に進行して、染色体分離異常やゲノムの不安定性を誘導してしまうというストーリーの論文でございます。

このDNA複製ストレスの原因としては、内因性、外因性ございまして、内因性のものとしては、まず最初のがん遺伝子の活性化が挙げられます。後で申し上げますけれども、我々のグループやほかの研究者の報告で、p21というp53の下流にあるがん抑制遺伝子の発現増強等がOTA投与によって確認されております。そのほか内因性のものとしては、dNTPの不足とかDNAポリメラーゼの機能不全といった、いわゆる非遺伝毒性機序のメカニズムが作用していると言われております。

また、DNA複製ストレスの外因性の要因といたしましては、放射線や発がん物質あるいは化学物質などによるDNA鎖の架橋、いわゆる遺伝毒性の機序が示されております。

OTAではDNAに対する直接作用は現在まで証明されておきませんので、この論文の意味するところは、非遺伝毒性機序によって複製ストレスが誘導される可能性を示唆する報告ということでもあります。

次に、提供文献No. 5でございますけれども、これはOTAの生体内での分子標的として、低分子量GTPaseを同定したとする報告でございます。例えば3ページ目の3段落目の後半にあるように、GTPaseのうちRhoAタンパク質のヌクレオチド結合部位とOTAが結合できることを証明しております。そういうことで、普通、Gタンパクというのは細胞内シグナル分子でございますけれども、細胞内シグナルというのはGタンパク共役性受容体を介してリガンドが結合することで活性化することが知られているのですけれども、これはトラン

スポーター分子を介して細胞内に入ったOTAが、細胞内シグナルであるSmall GTPaseの活性化異常とか機能異常を示すということを示した論文でございます。

つまり、OTAは生体内で作用する高分子といたしまして、DNAと直接作用するということではなく、GTPaseなどのシグナル分子と結合することで毒性影響並びに発がん影響を示す可能性を示した論文となっております。

森田専門参考人、よろしくお願いいたします。

○森田専門参考人 森田です。

非常に有益な新規の論文の御紹介ありがとうございました。そして、ここにまとめたいただいた要約も、非常に適切に書かれていると思います。

ただ、編集上のコメントですが、1ページの15行目に後期G1/Sに同期させたとありますけれども、ここは後期G1/S期、フェーズという期が抜けていますので、その部分の追記をお願いいたします。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

○水野課長補佐 修正させていただきます。失礼いたしました。

御指摘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。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、この2文献について、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、2．実験動物等における毒性については、これまでに各項目の候補文献について御審議をいただき、OTA評価書（第1版）以降の追加知見として取りまとめているところです。

これからは先ほど御確認いただいた2つの知見を含めまして、オクラトキシンAの毒性についてまとめの議論を行っていききたいと思います。

まずは事務局より資料の説明をお願いいたします。

○水野課長補佐 御説明させていただきます。

資料5-2と5-3を御用意いただければと思います。

まず、資料5-2でございますけれども、1枚目と2枚目につきましては、2014年の評価の概要と考え方につきまして、当時の資料を集約したものとなっております。

1枚目の左側には、各種実験動物による概要が記載されております。

続いて、右側のほうですけれども、OTAの発がん性につきまして、非発がんが発がんに分けて御検討をいただきました。このうち発がんに関してですけれども、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引きに基づきまして、発がん性に係る遺伝毒性の関与が不確実な場合としまして、①のTDIを算出、②の数理モデルを用いた発がんユニットリスクの推定ということで、①もしくは①②の両方を算出し同等に扱うのいずれにするかといった議論を当時いただいたところでございます。

続きまして、2ページをお開きいただきまして、2014年評価における毒性のまとめの概要を一番上の四角の中に記載をしております。

まず1つ目のポツですけれども、亜急性毒性試験では、OTAを投与した全ての実験動物種において尿細管部位特異的な腎毒性が認められ、ラットでは雌雄いずれも用量及び投与期間依存的に所見が増強したのになります。最も低い用量で毒性が認められたのはブタで、尿細管における退行性変性が観察されております。

2ポツ目ですけれども、慢性毒性・発がん性試験では、齧歯類にOTAを経口投与すると主に腎臓髓質外層外帯に腎細胞腺腫及び腎細胞がんが雄に多く発生をいたしました。ブタを用いた慢性毒性試験では、がんの誘発は認められておりません。

ヒトでの発がんに関するデータはないが、IARCでは2Bに分類をされております。

3ポツ目ですけれども、生殖発生毒性及び免疫毒性は、腎臓への影響と比べ1～2桁高い用量で観察をされております。

4ポツ目ですけれども、*in vitro*遺伝毒性試験において、遺伝子突然変異はおおむね陰性、コメットアッセイ、染色体異常試験では陽性の結果が確認をされております。トランスジェニックラット (*gpt delta*) を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験では、腎臓髓質外層外帯にDNAの欠失変異が検出されているが、同部位に点突然変異は認められておりません。

5ポツ目ですけれども、OTAがDNAと直接反応することを示唆する報告はあるが、直接的な証拠は確認ができていないとされております。

最後、非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムとして、がんに関係する様々な原因が報告されているということでございます。

これらを踏まえまして、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、DNAに間接的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判断をされております。

これらの結果に基づきまして、発がん性に関しましては、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引きの考え方を参考に、*in vitro* 遺伝毒性試験では陽性、*in vivo* 遺伝毒性試験でのDNAへの直接的な作用が確認されないということから、2番の発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実と判断される場合の評価に基づきTDIを算出したという経緯になっております。

続きまして、3枚目に行っていただきまして、こちらが今般のOTA評価の方向性（案）としてお示しをさせていただいております。

一番最初に2014年の評価結果を記載しておりますけれども、特に下線部です。DNAの直接的な作用に起因することを示す証拠はない。OTAを遺伝毒性発がん物質と結論づけることはできないとなっております。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、DNAに間接的に作用する非遺伝毒性発がん物と考えることが妥当であると判断されたといったこの箇所につきまして、新たな知見を踏まえて検討を行っていたくことでいかがかとさせていただいております。

その下に検討のポイントとして3点挙げさせていただいております。

1つ目がDNAとの直接反応について。

2つ目が遺伝毒性に関する新たな知見について。

3つ目がメカニズムに関する新たな知見についてということで、主に非遺伝毒性のメカニズムであるDNA修復過程や細胞周期、シグナル伝達等の関与といったところを記載しております。

4枚目以降ですけれども、こちらは諸外国の評価状況についてまとめているものとなっております。

JECFAとIARCにつきましては、2014年の評価からアップデートがないということで、そのまま記載をさせていただいております。

1つ、EFSAの2020年が前回から新しい内容となっております、EFSAの2020年の評価では、腎臓発がん性の作用機序に関する不確実性から、Health-Based Guidance Valueを設定することは適切でないと判断し、OTAの非腫瘍性及び腫瘍性影響の両方についてMOEアプローチを適用しております。

これに基づき、右側に書いてございますけれども、2006年に設定したTWIは有効としないというような内容となっております。

最後のページにもう少し詳しく書かせていただいておりますけれども、こちらもJECFAとIARCについては2014年の評価時点から更新はございません。

2020年のEFSAの評価になりますけれども、非腫瘍性影響については、ブタの腎臓病変から、腫瘍性影響についてはラットの腎臓腫瘍からBMDL₁₀を算出しております。

こちらを用いてMOEアプローチを採用しておりますけれども、MOEを用いた評価結果については不確実性が高いといったことにも言及がされているというところでございます。

続きまして、資料5-3に先ほどの3つの検討ポイントをさらにまとめたものを御提示しております。

先ほどの資料5-2の3ページの検討のポイントと記載させていただいているものを詳細にしたものを資料5-3として御用意しております。

OTAまたはその代謝物がDNAに直接作用する遺伝毒性発がん物質かどうかといったところを御検討いただくということで、1点目、DNAとの直接反応について、いわゆる付加体の有無になりますけれども、DNA付加体の直接的な証拠に関する2014年以降の新たな知見は確認をされていないというところでございます。

2番目、遺伝毒性試験でございますけれども、2014年の知見から大きな更新は確認をされていないというところでございます。内容についてまとめておりますけれども、*in vitro* 遺伝毒性試験では、Ames試験はおおむね陰性、染色体異常試験は陽性、小核試験は陽性、DNA損傷は陽性となっております。

In vivo 遺伝毒性試験では、トランスジェニック齧歯類遺伝子変異試験において、下の表にまとめているような結果が示されております。このうち下の2件、文献リストNo. 265と

266は今回追加いただいた新たな知見となっております。

3 番目、非遺伝毒性発がん性についてということで、その下に記載しております酸化ストレス、細胞周期の破綻、細胞増殖／アポトーシス、シグナル伝達の変化、タンパク合成酵素阻害、ヒストン等のアセチル化阻害等といったこれまでのイベントのメカニズムに関する知見が集積しつつあるということで、右側に、今回新たに御検討いただきました知見の概要といったところで、黄色マーカーでお示しをしております。

これらの内容を踏まえまして、2014年の評価結果に影響を及ぼす新たな知見があるかといったところで御審議をいただければと思います。

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。

ただいま事務局から説明がありましたように、資料5－2で示された2014年の評価では、OTAの発がん性のメカニズムに関して、*in vitro*、*in vivo*の遺伝毒性試験の結果に加えて、OTAがDNAと直接反応する証拠は得られていないことから、OTAを遺伝毒性発がん物質として結論づけることはできないとされました。

今般、追加の知見について、2014年の評価結果に影響を及ぼす新たな知見があるか、すなわちOTAまたはその代謝物がDNAに直接作用する遺伝毒性発がん物質の検討に当たりましては、今、御説明がありました資料5－3に記載の3点、DNAとの直接反応、遺伝毒性試験について、非遺伝毒性発がん性機序についてをポイントとして議論を行い、総合的にOTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与について検討を行いたいと思います。

資料5－3ですけれども、御検討いただきたい事項として、まず1点目ですけれども、OTAのDNAとの直接反応性について、つまり、DNAの付加体形成をするかどうかの有無についてですけれども、文献検索の結果、DNA付加体の直接的な証拠に関する2014年以降の新たな知見は確認されていないのですけれども、その認識でよろしいかどうかということです。

2点目につきまして、遺伝毒性に関する新たな知見ですけれども、2014年の知見から大きな更新は確認されておりません。*In vitro*遺伝毒性試験では、点突然変異を見る試験ですけれども、Ames試験はおおむね陰性であるのに対して、染色体異常試験や小核試験、コメットアッセイ等のDNA損傷試験は陽性の結果が得られております。

*In vivo*の遺伝毒性試験ですが、これはトランスジェニック齧歯類遺伝子変異試験でございまして、*gpt* deltaラットないしマウスを用いた試験結果が国立衛研の病理部から報告がございします。この表の上2つは既に2014年の評価書に記載されている内容でありまして、新たに今般の評価書（案）に盛り込む内容として、下の2文献、Kuroda2014年と2015年の文献が加わる予定でございしますけれども、まず前のほうの、Hibiらの2011年、13年の報告から説明いたしますと、*gpt* deltaラットを用いてOTAを4週ないし13週間投与した結果、点突然変異を見る*gpt*アッセイでは陰性で、酸化ストレス損傷の指標である8-OHdGも陰性ということでございます。

それに対して、Spi⁻アッセイ、これは欠失変異を見るアッセイですけれども、腎臓全体

をサンプルとして検索した結果では、欠失変異は確認できなかったのですが、OTAによる発がん部位である腎臓の髄質外層外帯部位を切り取ってSpi⁻アッセイをすると欠失変異陽性として出ております。

次に、マウスを用いた試験ですが、これはp53ノックアウトマウスとそのワイルドタイプのマウスを用いて*gpt*アッセイとSpi⁻アッセイを行ったのですが、*gpt*アッセイでは陰性で、Spi⁻アッセイではp53のワイルドタイプでは陰性であったのに対して、p53のノックアウトマウスでは欠失変異が陽性ということで、この結果、ワイルドタイプではp53依存性のDNA修復が効いているのですが、そのノックアウトにより欠失変異が修復されずに検出されたという結果でございます。

2014年以降のKurodaらの文献では、2011年、13年のHibiらの結果を追従する結果が出ております。

新たに加わったデータとしては、ほかの研究グループも報告しておりますけれども、 γ -H2AXが増加するという報告をラット及びマウスで確認しております。 γ -H2AXはDNA二本鎖損傷の指標としても知られていて、先ほど御紹介したDNA複製ストレスの指標ともなることが知られているリン酸化タンパク質でございます。

次に、3点目として、非遺伝毒性発がん性について、2014年の評価におきましては、その機序として、酸化ストレス、細胞周期の破綻と細胞増殖／アポトーシスの誘導、シグナル伝達の変化、タンパク合成酵素阻害、ヒストン等のアセチル化阻害等がメカニズムとして取り上げられており、これらの既知のイベントのメカニズムに関する知見が集積しつつあるということでもあります。

点線で囲った7つの機序、この評価書（案）では7つ以上の機序を取り上げておりますが、その中からここでは代表的な機序として7つをピックアップしておりますけれども、時間に余裕がありますので少し説明させていただきます。

左上の*Gen1*のエピジェネティックな発現抑制によるDNA二本鎖切断修復の抑制でございますが、DNA二本鎖切断修復の経路は2つございまして、一つは修復エラーが起こりにくい相同組換え修復、もう一つはエラーが生じやすい非相同末端結合でありますけれども、GEN1はこのうちの最初のほうの相同組換え修復の過程で生じるホリデージャンクションと呼ばれる特殊な二重らせん構造の解決に機能する酵素でありまして、このホリデージャンクションが治らないと小核を生じやすいことが知られているのですが、この酵素をコードする遺伝子が高メチル化することによって、OTAを投与されたラットの腎臓の髄質外層外帯の尿細管上皮の核内においてGEN1の発現が抑制を受けることで、相同組換え修復がうまくいかなくなって、それによって小核形成を含むゲノムの不安定性が増加する可能性を示したという報告でございます。

次が、上の真ん中のS期における γ -H2AX誘導でございますけれども、これは先ほどの提供文献No. 4で示されたOTAによるDNA複製ストレスの誘導に関する*in vitro*研究の知見でございます。このDNA複製が遅延することで、先ほど申し上げたとおり、DNA複製中の細胞

が無理やり有糸分裂を進行させて、染色体分離異常とか、ゲノムの不安定性を誘導するという報告でございます。このDNA複製ストレスはOTAで生じるアポトーシスの誘導の原因ともなることが知られております。

次に、右上の酸化ストレス応答 (Nrf2, HO-1) の抑制に関するmicroRNAの誘導でございますけれども、これは*in vitro*研究の知見ですが、OTAによるmiR-132とmiR-200cの発現誘導がそれぞれ抗酸化作用に関わる遺伝子であるNrf2とHO-1の発現減少に重要であり、これによって抗酸化応答の減少を介して、ROS産生の増加とそれに伴うTGF- β の発現の増加を誘導し、毒性を誘導するという報告でございます。

次が、中央にある知見でございますけれども、OTAはAhR - Smad2/3経路を介したアポトーシス、上皮間葉転換を誘導し、腎障害を誘発するとする報告であり、*in vitro*の研究内容でございますけれども、ブタで特にはっきり見られる変化として、腎尿細管変性が起こった部位で、線維化誘導が起こってくるのですけれども、その機序を説明する内容かもしれないという報告でございます。

次に、左下ですけれども。OTAが低分子量GTPaseと結合することによって、各種シグナル伝達経路に影響するという知見は、先ほどの提供文献No. 5で示された*in vitro*研究から得られたものでございますが、これはOTAがGタンパクシグナルの異常を介した非遺伝毒性機序により毒性とか発がんに寄与する可能性を示したという報告でございます。

下の中央部にある酸化ストレスを介したASK1の活性化に関する論文ですけれども、これはOTAによるASK1の活性化は、細胞周期チェックポイント、DNA修復機構、RNA合成阻害などの複数の経路を通じてアポトーシス誘導に関与するという報告でございます。

最後に、右下に紹介してある文献、*Cdkn1a*の低メチル化に関する文献でございますけれども、ラットに対してOTAを投与すると、*Cdkn1a*遺伝子、p53の下流にある有名ながん抑制遺伝子でございますが、これが低メチル化して、その翻訳産物であるp21タンパクが腎臓の髄質外層外帯の尿細管上皮で発現増加するという知見でございます。これはOTAと同様に、巨大核と共に小核を誘導する腎発がん物質に共通して認められております。ということで、p21の発現増加は小核誘導を介して、その結果として染色体不安定性を促進する可能性が示されたとする報告でございます。

以上より、非遺伝毒性発がん性に関する発現機序につきまして、2014年の評価時に示された酸化ストレス、細胞周期の破綻、細胞増殖／アポトーシス誘導、シグナル伝達の異常、ヒストン等のアセチル化阻害などに関する知見に加えまして、2014年以降では、DNAメチル化、microRNAといったエピジェネティック制御破綻の関与、DNA二本鎖切断の修復異常とか、細胞老化に関わるp21などのがん抑制遺伝子の誘導や、多分、それを介したDNA複製ストレスの誘導などによる発がんに向かうゲノムの不安定性を誘導するというような知見が増えてきております。

以上が御討議いただく内容でございますが、質問や御意見等ございますでしょうか。

私ばかりしゃべって申し訳ないのですが、考え方として、遺伝毒性に関しては、OTAはDNA

との直接反応を示唆するDNA付加体の形成や点突然変異の誘導を示すということは示されていないということ。それとは別に、欠失変異の誘発は明確なこと。あと、酸化的DNA損傷の証拠となるような変異スペクトラムとか付加体形成は認められていないこと。あと、非遺伝毒性発がん機序として、細胞周期制御の破綻、DNA二本鎖切断修復機構の破綻、DNA複製ストレスの誘導などの機序に関する知見が増えてきており、それらの機序にエピジェネティック制御の破綻の関与も示唆されるようになってきております。

OTAによる欠失変異誘導のメカニズムは現在のところ不明でございますけれども、OTAがDNAと直接反応するという証拠がまだ明らかになっていないこと、あと小核の誘導を含む染色体の不安定性を導くような非遺伝毒性機序に関する知見が増えてきているということから、OTAはDNAとの直接反応によらない機序、欠失変異などの変異を誘発するという結論にせざるを得ないということです。

これを言い換えますと、OTAを遺伝毒性発がん物質として結論づけることは厳しいのではないかと考えられますが、いかがでしょうか。

津田専門委員。

○津田専門委員 津田です。

渋谷座長から説明があったことに私も賛成でありまして、2014年の評価書から10年ちょっとでどのくらい遺伝毒性関連所見に関する報告が出ているのかを確認したところ、直接作用というよりは間接作用に関する報告はどんどん蓄積していつているという状況だと思います。その中で数報、先ほど渋谷専門委員が言われていたSpi⁻アッセイにおける陽性、すなわち国立衛研の病理部で報告されたlarge deletionが検出されたという結果は、数少ない*in vivo*におけるゲノム変異に関する所見です。しかし、これに関しては明確なメカニズムが分からないこともありますし、*gpt delta*のアッセイにおいて、これは変異を見るものですけれども、small deletionであれば検出できるのですが、それは見えていないというのが状況であります。

したがって、本来であればlarge deletionが見えたらsmall deletionも見えるのではないかとということが考えられますけれども、これは説明が現状よく分からないということです。どちらかというと間接作用に関するメカニズムのほうがかなり支持されるものが多くあります。私としても、非遺伝毒性物質として考えるほうがよいのではないかと考えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

森田専門参考人、御意見ございますでしょうか。

○森田専門参考人 森田です。

渋谷座長、津田専門委員の御両人の御意見に賛成です。基本的に2014年の知見から、遺伝毒性に関しては大きな更新はないという、このまとめはそのとおりですし、メカニズムについては、先ほどお二人の先生がおっしゃったように、いわゆる非遺伝毒性のメカニ

ズムに関する知見が集積しつつある。問題となっているのは、結局トランスジェニックでのSpi-の陽性反応をどのように捉えて、どういうメカニズムでそれが発現しているかということなのですけれども、結局Spi-の重みについては、OTAによる誘発に関しては種々の知見から、直接的な遺伝毒性としての重みは低いだろうという結論になるかと思います。

遺伝毒性については、明確な非遺伝毒性メカニズムによる幾つかのイベントがありまして、例えば核酸代謝の異常であるとか、数値的異常によるだとか、いわゆるDNAを直接標的しない事象がいわゆる非遺伝毒性のメカニズムとしてあるのですけれども、なかなかそのうちの既存の知見に合わせるとこれだということが、OTAについては言えない難しさがあったのですけれども、今回新たな知見も含めて、全体的な傍証としては、遺伝毒性発がんではない非遺伝毒性発がんメカニズムをサポートする知見が多く得られてきているということで、結論としては、渋谷座長がおっしゃったように、遺伝毒性発がん物質と言うことはできない。2014年の報告と違うところというか、新たに認められたこととしては、非遺伝毒性メカニズムによる知見が蓄積しているということが挙げられるかと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

最後に、石井専門参考人、よろしくお願いいたします。

○石井専門参考人 国立衛研の石井です。

私も先生方の御意見に基本的に賛成、同意させていただきます。

1つは、DNAに対する直接的な新たな報告、知見は確認されていないというところで、先ほど渋谷座長から御紹介いただきました文献リストNo. 265と266の2つの論文は我々のグループで発表した論文になります。この中で、新しい点として γ -H2AXがOTAの標的であるOSOMのところで陽性になってくるということを報告しておりますけれども、この γ -H2AX自体がDNA二本鎖切断のマーカーとも言われておりますが、先ほど渋谷専門委員の御紹介にもありましたように、現在では複製ストレスとか、そういった染色体不安定性が起きることで陽性になるということも分かってきておりますので、この γ -H2AXの陽性というのは、OTAがDNAに直接作用することを示すデータではないと考えております。

先ほど森田専門参考人もおっしゃってございましたけれども、むしろ2014年以降、新たな知見として、これまで少し曖昧になっていた染色体不安定性ですとか、あと複製異常と言われるところの機序がかなりクリアな機序を示すような論文が報告されてきておりますので、むしろ非遺伝毒性のメカニズムを示す知見が得られてきているのではないかと考えております。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

佐藤専門参考人、追加で何かございますでしょうか。

○佐藤専門参考人 佐藤です。

私から追加で申し上げることはございません。渋谷座長の御説明が大変分かりやすく

勉強させていただきました。ありがとうございました。

○渋谷座長 ほかの委員、御意見等ございますでしょうか。

ありがとうございます。それでは、OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与についてまとめたいと。

森田専門参考人、よろしくお願いいたします。

○森田専門参考人 森田です。

面白いのは、マウスの場合、腎臓の外層外帯でのみ陽性になるというところで、これは非常にばく露量が高くなっているから生じるのではないかと推察されるわけです。ほかの部位では全然反応が見られていない、Spi-についても認められていないということで、ばく露量が非常に高いからということも挙げられ、そのことがもしかしたら閾値が認められるような反応ではないとも言えるかと思うのですが、そのような観点からも、いろいろなメカニズムに対する考察で、もし付け加えることができるのであれば、それも有益なサポート情報かなと思います。

以上です。

○渋谷座長 ありがとうございます。

腎臓の髓質外層外帯が発がん部位でありまして、そこにOTAが集積するわけですが、これは尿細管部位に特異的な有機アニオントランスポーターがございまして、糸球体を介して尿細管中に出た原尿中のOTAがその有機トランスポーターを介して、髓質外層外帯に存在する近位尿細管のS3セグメントに高度に集積することが分かっているのです。それによって、外層外帯の上皮細胞でいろいろな細胞内イベントが起こり、発がんに至る変化が生じるということが報告されております。追加です。

ほかに御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、ありがとうございます。先ほど申し上げましたけれども、OTAの発がん性に係る遺伝毒性の関与についてまとめていきたいと思います。

OTAがDNAと直接反応する証拠は得られていないこと、また、 γ -H2AXの陽性所見につきましては、先ほどありましたとおり、DNA二本鎖切断や複製ストレスの証拠となるものの、DNAとの直接反応を証明するものではないことから、OTAを遺伝毒性発がん物質として結論づけることはできないとした2014年評価書の内容を維持すること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、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きたいと思います。

まとめに当たって、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、清涼飲料水で使われた手引きですけれども、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引きの（１）に基づき、動物実験の結果などを基にTDIの設定について検討するということに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。

具体的なTDIの検討につきましては、次回調査会にて御審議をいただきたいと思います。

そのほか、いただいた御意見を踏まえて評価書（案）の記載内容を修正したいと思います。

そのほか本日の審議を踏まえて全体的な御意見等がございましたらお願いいたします。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まして、資料につきましては、事務局で修正等を行い、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（３）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。