

食品安全委員会かび毒・自然毒専門調査会

第 16 回議事録

1. 日時 平成 22 年 3 月 15 日（月） 10:30～12:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

熊谷座長、荒川専門委員、大島専門委員、川原専門委員、久米田専門委員、
小西専門委員、渋谷専門委員、高鳥専門委員、長島専門委員、伏谷専門委員、
矢部専門委員、山浦専門委員、山崎専門委員、山田専門委員、芳澤専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、
前田評価調整官、横田課長補佐、永田係長

5. 配布資料

資料 1 デオキシニバレノール及びニバレノールに関する評価書（案）たたき
台

資料 2 DON の各種毒性試験における無毒性量等の比較

資料 3 NIV の各種毒性試験における無毒性量等の比較

参考資料 1 デオキシニバレノール及びニバレノールの国際的な評価状況（概
要）

参考資料 2 デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の考 え方（案）

6. 議事内容

○熊谷座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第 16 回「かび毒・自然毒等
専門調査会」を開催します。

今日は 15 名の専門委員が御出席です。欠席は合田専門委員です。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の議事次第を御覧ください。

議題に入ります前に、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○横田課長補佐 それでは、お手元に配付してあります議事次第に基づきまして、配付資
料の確認をさせていただきたいと思います。

本日配付しております資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに、全部で 5 点
でございます。

資料 1 が「かび毒評価書」ということで「デオキシニバレノール及びニバレノール」の
評価書（案）たたき台。

資料 2 が「DON の各種毒性試験における無毒性量等の比較」。

資料 3 が「NIV の各種毒性試験における無毒性量等の比較」。

参考資料 1 が「デオキシニバレノール及びニバレノールの国際的な評価状況（概要）」。

参考資料 2 が「デオキシニバレノール及びニバレノールの食品健康影響評価の考え方
（案）」でございます。

また、専門委員の先生方には、卓上に本日議論いたします TDI の設定に関連する文献を
別途配付しております。適宜御覧いただきますよう、よろしくお願いいたします。

配付資料の不足等はありませんでしょうか。

○熊谷座長 それでは、議事次第に従いまして、進行させていただきます。

今日は食品安全委員会が自ら行う食品健康影響評価として「デオキシニバレノール及び
ニバレノールの食品健康影響評価」について審議を行いたいと思います。

資料 1 の評価（案）たたき台の 1 ページ目の目次を御覧ください。

この評価書（案）の目次となっていますけれども、前回までに「Ⅰ．背景」「Ⅱ．評価
対象物質の概要」「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」について審議を行い、「Ⅳ．食品健康
影響評価」のまとめ方につきましても、簡単にではありますがありますけれども、検討を行いました。

今日は、前回の審議の結果を受けて評価書（案）たたき台を修正していただいています

ので、その部分の確認と、最後の「Ⅳ．食品健康影響評価」について審議を行い、評価書（案）の取りまとめまで進めたいと思っております。

では、まず最後の「Ⅳ．食品健康影響評価」以外について、前回からの修正部分について事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、資料の説明をさせていただきます。

お手元資料 1、評価書（案）の方を御用意いただければと思います。

7 ページからが「Ⅰ．背景」の部分でございます。こちらは文言の整理を一部行っておりますが、内容的に大きな変更はございません。

9 ページ目からが「Ⅱ．評価対象物質の概要」でございますが、こちらも大きな変更はございません。

13 ページ目からが「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」でございます。7 行目からが「1．実験動物等における体内動態」のところでございますが、こちらの方は、見え消しで何か所か直しておりますけれども、前回の調査会后、専門委員からの御指摘がございまして、代謝という言葉をいろいろ使っているけれども、消化管内の腸内細菌叢によるものと、実際に吸収された後、動物等の体内で起こる代謝というのを明確に区別した方がよいのではないかということで、具体的には 13 ページの 10 行目「①消化管内における脱エポキシ化体への代謝」というのは、生体内での代謝ではなくて、腸内細菌叢による代謝ということで、そこは代謝という言葉がダブるので、腸内細菌叢によるものは変換という言葉を用いるということにして、明確にわかりやすく区別した方がよいのではないかという御意見がございまして、そういった趣旨で 13 ページ目は修正の方をしております。

15 ページの一番下 34 行目からの「④生体内における代謝」のところでございますけれども、今、ご説明したような趣旨で、こちらは生体内の話だけに限定しということで、35 行目からは文献の一つ追加しております。肝臓ミクロソーム分画を用いた試験では、特に DON の代謝は認められなかったということを書いております。それ以降の部分ですが、脱エポキシ化については、生体内に吸収されてから起こるという知見は特にないので、脱エポキシ化に関する記載は削除しまして、グルクロン酸抱合とか、硫酸抱合体の形成の話は④のところ記載を整理してございます。

その次の大きな変更点といたしましては、18 ページの 8 行目から「（2）酵素及び他の生化学パラメータへの影響」というところがございますが、こちらは前回の調査会で、後ろの毒性のデータのうち *in vitro* のデータは、前の方へ持ってきた方がよいデータもかなりあるのではないかという御意見がございまして、35 行目以下でございますが、*in vitro*

のデータを精査しまして、培養細胞のものについては新しく追加をさせていただいております。

19 ページの 4～25 行目までの追記になっているところは、後ろの毒性の方に以前記載があったものを前の方へ移動したというものでございます。

20 ページの図 2 でございますけれども、先ほど来説明しておりますが、脱エポキシ化が腸内細菌で起こって、グルクロン酸抱合とかは生体内に吸収されてから起こる反応だということで、その辺りはをわかりやすく整理したということでございます。

デオキシニバレノールは以上で、20 ページの 4 行目から、ニバレノールの方でございすけれども、こちらは DON と同様に、代謝と腸内細菌による変換ということで、文言の整理を、20 ページ目以降したというところでございますして、21 ページ目の一番下の 35 行目からの「④生体内における代謝、排泄」のところも、先ほどの DON と同じでございますして、36 行目と 37 行目は、肝臓ミクロソーム分画の代謝の結果を追記したということでございます。

22 ページの 24 行目から「(2) 酵素及び他の生化学パラメータへの影響」のところでございますが、こちらでも *in vitro* のデータを精査しまして、25～27 行目の HeLa 細胞のデータを新しく追記をさせていただきました。

28 行目以下は後の毒性の方に以前あったものを、前の方へ移動したということで、内容的には大きな変更はございません。

23 ページ目、図 3 がニバレノールの変換・代謝の概要ですけれども、こちらでも先ほどのデオキシニバレノールと同様に生体内と腸内細菌のところを整理して書いたということでございます。

23 ページの 18 行目以降が、毒性データでございますが、最初の急性毒性のところは大きな変更はございません。

27 ページ目の亜急性毒性のところも少し文言の整理等を行っておりますが、大きな変更はございませんで、32 ページの 6～10 行目のところ、ブタのデータの方を追記しております。特に影響は見られなかったというデータではございますけれども、1 つデータを追加しました。

32 ページの 26 行目からの「(3) 慢性毒性・発がん性」のところは、特段変更はございませんで、その次 33 ページの 14 行目から「(4) 生殖発生毒性」のところでございますが、文章の方が 35 ページ目からでございますが、「①マウス」のところは、表に合わせて下の 27 行目以下を、上から移動しただけということで、内容的には変更はございませ

ん。

35 ページ目の一番下 36 行目からが「②ラット」でございますが、SD ラットのデータは、、新しく追加をした部分で、ラットでかなり高用量でございますが、精巣であるとか精子に影響があったというデータでございます。

36 ページの 8 行目からのところは、表に合わせて下の 27 行目からの段落を上を移動しただけということでございます。

37 行目から、SD ラットのデータでございますけれども、こちらは新しく追加をしておりますけれども、かなり高用量ではございますけれども、胎児に影響が認められたというデータを追加させていただいております。

37 ページの 19 行目からが「(5) 遺伝毒性」でございますけれども、一番下の 30 行目以下のところは見え消しになっておりますが、最初に、v-Ha-ras 導入の BALB/3T3 細胞を用いた短期形質転換アッセイ系の試験でイニシエーション及びプロモーション活性は認められなかったというものを 1 つ追加しております。

32 行目以下でございますけれども、プロイラーを用いたコメットアッセイで、軽微ではありますが、有意な DNA 損傷が誘導されたというデータを追記しております。

遺伝毒性は以上で、38 ページ目からが免疫毒性でございます、40 ページの上のところでございますが、2 つほど試験の方を追加しております、まず 2 行目から、BALB/c マウスにサルモネラ感染させた結果、0.2 mg/kg 以上でサルモネラ菌感染による生存率の減少であるとか、TNF α の産生が増加したというデータを追記しております。

7 行目からがレオウイルスでございますが、経鼻感染させたところ、投与群でインターフェロン関係のメッセンジャー RNA の発現が低下したというデータでございます。12 行目のところ「レトロウイルス特異的」と書いてありますけれども、これは、「レオウイルス」の間違いでございますので、直していただければと思いますけれども、レオウイルス特異的 IgA の増加が認められたというデータもでございます。

その次の変更点は、41 ページのブタのデータで、9～12 行目のところ、NK 細胞などの増加が見られたということでございますけれども、病理組織的な変化は認められなかったというデータを 1 つ追加しております。

免疫応答の関係は以上で、43 ページ目からが、血清中 IgA のところでございますが、こちらの大きな変更点は、45 ページ目でございますが、3 行目～11 行目のデータは後ろの方に記載があったものを前の方を移動したということでございます。

12 行目～21 行目のところは、COX-2 の関与を調べるためにマウス等を用いた試験でござ

いまして、こちらの方は新しく追加しております。

32 行目からブタの試験でございますが、DON 摂取群で血清 IgA が増加したというデータを新たに追加しております。

48 ページ目から「c. サイトカイン発現」でございますが、9～13 行目のところで、B6C3F₁ マウスで、インターロイキン関連の遺伝子の発現が上昇したというデータを追加しております。

49～52 ページで消されているような部分は、基本的には前の方は移動をしたということでございます、内容的に大きな変更はございません。

デオキシニバレノールは以上でございます、52 ページの 29 行目から「B. ニバレノール (NIV)」でございますが、急性毒性の方は特に変更はございません。

53 ページ目の真ん中辺りから「(2) 亜急性毒性」でございますが、こちらの方も内容的には大きな変更はございません。

56 ページ目は、表に合わせて 1～6 行目と 11～15 行目は、段落の場所を移動しているだけでございます。

57 ページ目から「(3) 慢性毒性・発がん性」でございますが、こちらも特に大きな変更はございません。

59 ページ目の「(4) 生殖発生毒性」も特段変更はございません。

60 ページ目が「(5) 遺伝毒性」でございますが、16～17 行目のところで、v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 細胞を用いた短期形質転換アッセイ系でイニシエーション及びプロモーション活性は認められなかったというデータを 1 つ追加しております。

61 ページ「①免疫毒性」でございますけれども、15～17 行目のところ、BALB/c マウスでサルモネラ菌を感染させたところ、ニバレノールは生存率に影響を及ぼさなかったというデータを追加しております。

後ろの方は文言の整理を幾つか行っているところはございますが、基本的に消されているような段落というのは、前の方へ移動したということで、内容的に変更はございません。

66 ページ目が「c. DON と NIV の複合毒性」のところでございますけれども、こちらは特段大きな変更はございません。

68 ページ「3. ヒトにおける知見」でございますけれども「(2) 疫学研究等」のところの表 18 でございますが、「参照文献」のところ「1994 年の Luo による整理に基づく」ということで、中国の細かいデータが幾つか確認できましたので、68～69 ページ目の上 4 つ目まで新しくいろいろ食中毒事例のデータの方を追加をしたということでございます。

70 ページ目の真ん中から「4. 諸外国における評価」のところでございますが、こちらの方は今のところ大きな変更はございませんが、12 行目のところ、つい最近ですが、2010 年 2 月に JECFA の方でデオキシニバレノールの再評価が行われておりまして、まだサマリー・アンド・コンクルージョン、結果の方は出ておりませんが、近々ホームページに概要は載ると思いますので、その結果を簡単に追記したいと考えております。

72 ページから「5. 暴露状況」でございますけれども、こちらの方で追加したところは76 ページの 20 行目からのところでございますが「①トータルダイエツトスタディー法（TDS 法）による試算」ということで、新たなデータとして厚生労働省の方で、デオキシニバレノールのトータルダイエツトスタディーの調査結果をまとめているものがありましたので、そちらの方のデータを追記したということでございます。

もう一点、このところで追加したのは、83 ページになりますが、1 行目から「小麦粉からうどん及びパンへの加工調理による DON の減衰について、HPLC を用いた方法と生物活性測定法による比較が行われた」ということで、結果は表 32 の方でまとめておりますが、うどんに関しては、いずれの測定法でも約 7 割程度減衰したということでございます。

一方、パンでは HPLC ではあまり下がらなかったということですが、生物活性測定法では、少し減衰が認められたというデータでございます。

18 行目のところで漢字が 1 点間違っておりまして、「日本での小麦粉の消費携帯」の「形態」の漢字が間違っておりますので、直していただければと思っておりますがパンと麺類 50% ずつと仮定した場合、小麦粉からの調理・加工による DON の減衰というのは、HPLC だと大体 30% 程度、生物活性測定法だともう少し高めになりまして、40% 程度と推察されたというデータを追記させていただいております。

食品健康影響評価の前のところまでの主な変更点は以上でございますが、特に最初の体内動態のところの、代謝と変換の言葉の使い分けを中心に、こういった修正でよろしいかどうか、御意見をいただければと考えております。

説明の方は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、今の説明していただきました変更点につきまして、審議をお願いします。

代謝と変換はよろしいでしょうか。ここでは腸内細菌叢と区別する意味で、変換の方がよろしいのではないかという御意見をいただいたところですが、もし、この表現で問題がなければ、このとおりにさせていただきますが、よろしいですか。

（「結構です」と声あり）

○熊谷座長 バクテリアも代謝はするのですけれども、変換でよろしいですね。

(「はい」と声あり)

○熊谷座長 あと、追加の文献等を御説明いただきましたけれども、よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 37 ページと 60 ページで、遺伝毒性について追加の文献があるのですけれども、v-Ha-ras 導入 BALB/3T3 細胞を用いた形質転換試験で「イニシエーション活性及びプロモーション活性は、DON 及び NIV とともに認められていない」と書いておりますが、プロモーション活性について検索できる系なのでしょうか。

○山田専門委員 皮膚発がんモデルで調べているということで、ネズミの実験に詳しい人にも論文を確認して頂いたのですが、プロモーション活性は認められなかったという結論で妥当であろうということでしたので、この表記で良いのではないかと思います。見られる系ではあるみたいですね。

○渋谷専門委員 これは *in vitro* の系ですか。

○山田専門委員 *in vitro* で、培養細胞を使った系です。

○熊谷座長 オリジナルの文献を見ればすぐわかると思います。

その間に、別の件でありますか。

○小西専門委員 83 ページの表 32 なのですからけれども、減衰の問題に関しては、表を入れることなく、文章中で表現されたらいいのではないかと思います。特に今回入れていただいた文献に関しては、生物活性という新しい手法を用いておりますし、後半の 18 行目ぐらいから消費形態でのリスク評価まで入っていますので、読まれる方が混乱するのではないかと思います。減衰であれば、実験室レベルではこうで、事業者レベルではこうだったという書き方でまとめられたらどうかと思います。

○熊谷座長 今の御意見はよろしいでしょうか。表を除くというのはどういう意味なのですか。

○小西専門委員 表 32 とか表 33 を載せる必要があるのかと思っただけなのです。

○熊谷座長 そういうことですか。特段御意見がなければ除くということにします。よろしいですか。表 33 は見やすくいいのですけれども、表 32 は見にくいというのがあります。両方ともなくてもいいかと思います。

御意見がなければ、この表を除くことにします。

先ほどの *in vitro* ということでよろしいですか。

○渋谷専門委員 文献を確認した結果、プロモーション活性も検索できる系ということで、アピールしてあります。

○熊谷座長 それでは、その件はこれでよいということで、ほかにありますか。

○小泉委員長 41 ページの、新たに加えられたブタのデータなのですが、投与して1週間更に1mg投与して、これはいろんなことが増加して対照群も増加したということですか。投与によって増加したのか、その辺がはっきりしないので、事実を書き加えてください。

○横田課長補佐 後で確認しますけれども、恐らくDON投与群でということで、対照群と比較してということだと思しますので、そこがわかるように文言の修正をさせていただきたいと思います。

○小泉委員長 もう一点、先ほど表を省くと言われたのですが、やはり事実をしっかりと記載して、それを見た人が科学的に判断するという方が私はいいと思います。

○熊谷座長 ほかの項目がたくさんあるのですけれども、それらは特段表にしなくても、この部分は表にしておいた方がいいだろうというお考えですか。

○小泉委員長 はい。

○熊谷座長 いかがですか。もし御異議がなければ、この表を入れるということで、どちらでもいいような気がします。御異議がなかったらそうさせていただきます。

それをお願いします。小西専門委員はいいですか。

○小西専門委員 はい。文章中に表を入れるのは構わないのですけれども、わかりやすく文章を書いていただければいいと思います。いろんなことが全部織り込まれているので。

○熊谷座長 要するにポイントは、事業規模で行ったか、実験ラボレベルかという区別です。

それでは、そういう修正をお願いします。

ほかにありますか。

まだありましたら、後で追加をお願いしたいと思います。先に進めたいと思います。

恐らく大きな変更点はないと理解させていただいて、先に進みます。文言については後でまた追加していただければと思います。

次に「IV. 食品健康影響評価」について審議を行いたいと思います。

これにつきましては、まずTDIの設定のところまでと、それ以降に分けて審議したいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○横田課長補佐 それでは、資料の説明させていただきます。資料1の85ページ「IV. 食品健康影響評価」のページを御覧いただければと思います。

最初に5行目から、デオキシニバレノールについてまとめております。6～8行目は体

内動態について簡単に概要を記載しております、9～11行目までが、毒性試験で主に認められた所見について記載しております。

12行目からが遺伝毒性、発がん性に関してでございますけれども、「染色体異常試験等の一部で陽性の結果が得られているが、その程度は強いものではなく、また、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験でも発がん性は認められなかったということで、生体内で影響を及ぼすような遺伝毒性を有する可能性は低いと考えられた」とまとめておまして、また、IARCの方でもグループ3という評価をしているということで、そういったことをまとめまして18行目のところでございますけれども、「現時点においては、遺伝毒性及び発がん性があるとは判断できず、耐容一日摂取量（TDI）を設定することが可能と考えられた」ということでまとめております。

TDIの設定に当たって考慮した点を以下20行目以下にまとめておりますけれども、21行目、嘔吐に関する記載をしております。こちらの方は前回の調査会の方で御議論をいただいた結果を簡単にまとめておりますけれども、ブタの単回経口投与試験でかなり低い用量、大体0.05～0.1mg/kg体重でございますけれども、こういった用量で認められたということでございますが、これは強制経口投与の結果ということで、混餌投与だともう少し高い用量まで嘔吐は認められていないということでございまして、この結果の解釈でございますが、ブタの強制経口投与で認められた嘔吐は、急速摂取の影響と考えられて、実際に人が食品から暴露する場合は、混餌投与による結果を考慮すべきと考えられたと整理しております。

27行目からが免疫系への影響でございますけれども、まず感染抵抗性に関連しまして、マウスを用いた試験で、*S. Enteritidis*感染による生存率の減少がDONの用量で0.12mg/kg体重/日以上投与群で認められたということでございますが、これに関しても前回の調査会での議論をまとめさせていただいておりますけれども、この影響が認められた用量というのは、マウスを用いた2年間の慢性毒性試験のNOAELよりも少し高い用量であるということと、この試験系自身が病原菌の影響も加わった反応を指標としているということで、通常の毒性試験とはちょっと異なる系ということで、この試験結果をTDIの設定根拠にすることは妥当ではないと考えられたと整理しております。

33行目以下、ブタの試験で破傷風毒素に対する二次抗体応答の用量依存的な減少が認められたというデータがございましたが、これに関しては用いている試料が精製DONではなくて、自然汚染飼料を用いていたということと、無毒素対照がなかったということで、影響が認められない用量は特定できないということで、これに関してもTDIの設定根拠にす

ることは妥当ではないと考えられなかったとまとめております。

37 行目以下、今度は IgA に対する影響の方でございますが、マウスを用いた 1 つの試験でございますけれども、週 3 日 4 週間強制経口投与したところ、0.071 mg/kg 体重というかなり低い用量で血中 IgA の増加が認められたというデータがございましたが、これに関しても前回の調査会の議論を整理しておりますが、データを見ますと用量相関は認められていないということ。

それから変動の程度もかなり軽微であるということ。

ほかのマウスの混餌投与試験では、こういった低用量では影響が認められていない。

更に 2 年間のマウス慢性毒性試験で病理等も見ておりますが、腎臓のメザンギウム細胞への IgA の沈着であるとか、腎症が認められていないということをとータルで考慮すると、このマウスの試験というのは、TDI の設定根拠としては用いないこととしたということでございます。

そういったものを除きますと、86 ページの 5 行目からでございますけれども、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験の無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日というのが一番低い NOAEL になるということで、こちらを基に TDI を設定することにより、安全性は十分確保されているものと考えられたということで、お手元の資料 2 と併せて見ていただければと思いますが、資料 2 で幾つか NOAEL、LOAEL を整理しておりますけれども、今、御説明した試験を除くと、マウスの 2 年間の慢性毒性試験の NOAEL を TDI の設定根拠とすることでいいのではないかとということでございます。

86 ページの 7 行目からが最後のまとめのところですが、この無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日に不確実係数として通常一般的に用いられております 100 を適用しまして、デオキシニバレノールに関しては TDI を 1 μ g/kg 体重/日と設定したということでまとめております。

10 行目からが、ニバレノールの方でございますが、こちらも、デオキシニバレノールと同様に、11 行目～13 行目で体内動態。14 行目～16 行目で毒性所見を簡単にまとめておりまして、17 行目からが遺伝毒性・発がん性の結果の解釈でございますが、こちらの方は染色体異常試験等一部において陽性の結果が得られているが、ニバレノールについては、遺伝毒性のデータはかなり限られているということで、現時点では遺伝毒性そのものについて、既存のデータから評価することは困難だろうということで書いております。

ただし、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性試験で発がん性は認められていないというデータがございます。

それから、ラットを用いた中期肝発がん試験の方で、ニバレノールの単独投与であるとか、DEN とニバレノールを投与した群では、GST-P 陽性細胞巢の変化が認められていない。ただし、DEN と AFB1 の単回投与によるイニシエーションの後にニバレノールを投与した群において、DEN と AFB1 併用によるイニシエーション群と比較して、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が増加したということで、こちらの結果の解釈ですが、DEN と AFB1 によるイニシエーション後で、発がんプロモーション活性が認められたということで整理しております。

最後に「なお」のところですが、IARC では、ニバレノールに関しては、グループ 3 と評価しているということで、28 行目からまとめておりますが、現時点において、ラットの肝臓で、DEN と AFB1 によるイニシエーション群ではございますけれども、発がんプロモーション活性が見出されたものの、いずれにしても、今のところの結果から、遺伝毒性が関与する発がん性物質であるとは判断できないということで、TDI を設定することは可能と考えられたとまとめております。

31 行目からが TDI の設定に当たって考慮した点でございますが、32 行目から、IgA に関しては、先ほどデオキシニバレノールと同じような理由で、1 試験だけ低い用量で影響が認められた試験がございましたが、TDI の設定根拠としては用いないこととしたということで、それを除きますと 38 行目からがまとめのところでございますが、併せて資料 3 がニバレノールの無毒性量等の比較表なので、御覧いただければと思いますけれども、血中 IgA の試験を除きますと、一番低いのがラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験の最小毒性量でございますが、0.4 mg/kg 体重/日という数字が出てきていますので、これを基に TDI を設定するというところで考えていってはどうかということとまとめております。

87 ページ、最後に不確実係数を幾つに取るかということで、案 1、案 2 という形で今のところ 2 つ案を示しております。最小毒性量を 0.4 mg/kg 体重/日に、不確実係数 500、内訳としては、通常、種差・個体差の 100 に加えて最小毒性量を使っているということで、追加の係数 5 を適用ということで計算をして、TDI を 0.8 μ g/kg 体重/日と設定するというのが案 1。

案 2 は、同じく最小毒性量を 0.4 に、不確実係数を合計で 1,000 ということで、内訳は種差・個体差が各 10 で、追加の係数については、亜急性毒性かつ最小毒性量を使っているということで、10 を適用して、合計で 1,000 ということで、TDI を 0.4 μ g/kg 体重/日と設定するというものです。

13 行目からが「3. グループ TDI の設定」でございますが、こちらについては前回までの議論を踏まえまして、結果を少し整理いたしまして、まず結果が錯綜しているというこ

とと、作用メカニズムが明らかでなくて、試験時点もかなり限られているということで、現時点ではグループ TDI の設定は困難だろうということでまとめております。

ただし、化学構造が非常に類似しているということで、今後関連する知見が集まれば、必要性について検討することは当然必要だろうということでまとめております。

TDI のところの説明は以上でございまして、特にニバレノールの不確実係数をどうするかというところを中心に御意見をいただければと思います。

以上でございます。

○熊谷座長 文章全体のこともありますけれども、TDI の設定根拠。それから TDI、特にニバレノールの TDI の値です。それらについて御意見をいただければと思います。

○廣瀬委員 86 ページの、ニバレノールの遺伝毒性試験のことですが、17 行目から「遺伝毒性試験では、染色体異常試験等の一部において陽性の結果が得られているが、既存のデータは限られており、現時点では遺伝毒性について評価することは困難と考えられた」となっておりますが、60 ページのニバレノールの遺伝毒性試験の 19～21 行目にかけて *in vivo* のコメントアッセイの結果が書かれておりまして、その中で腎臓、骨髄、胃、空腸、結腸等で DNA 損傷が見られたという結果が出ているのですけれども、これは *in vivo* で陽性に出ている結果というのは、かなり重要だと思うのですが、この辺りの結果を、食品健康影響評価のところ、何も言及しないでもよろしいものでしょうか。特に遺伝毒性の先生にお聞きしたいのです。

○熊谷座長 いかがでしょうか。

○山田専門委員 先先ほど高鳥先生ともお話ししたのですけれども、Ames 試験のデータがないところが、一番問題ではないかと思えます。確かに *in vivo* で出ているということも重要なのですけれども、コメントアッセイだということが少し気になるところです。勿論採用されている遺伝毒性試験ですが、例えば染色体異常試験でも Ames 試験でもコロニーの数を数えて数値化するので明確な方法ではあるのですけれども、コメントアッセイの場合は結果の判断が難しい。Ames 試験のデータが全くない場合に、コメントアッセイが陽性だったということを強調はできないと考えます。

86 ページでこのコメントアッセイの結果に言及しておくことは、いいように思いますが、遺伝毒性試験についての結論は現時点で評価困難ということ。一部において陽性の結果が得られているという書き方の一部については、もう少し詳しく書いてもいいでしょう。

○廣瀬委員 そうしましたら、少しそういう説明を加えていただければありがたいと思います。

○熊谷座長 遺伝毒性試験では、コメットアッセイ等の染色体異常試験の一部においてとかいう文言だけで足りるかどうかということですね。

コメットアッセイというのはあまりよく知らないのですけれども、陽性になる場合がすごく多いように思うのです。

○山田専門委員 そう言う傾向があります。。ただ、非常に簡便に見ることができまして、DNAに傷ができていのかどうかというところの基準には勿論なります。方法としては、化学物質で処理した細胞とゲルを混合しスライドガラスの上電気泳動し、細胞中のDNAが断片化しているほどよく泳動されて、その形が彗星みたいになるというので、コメットアッセイと呼ばれています。この泳動された尾の幅と長さを計測することで、幾つか結果の出し方はあるのですけれども、陽性になる場合が多い、施設間のばらつきが大きいというので、遺伝毒性試験をしている人の間でも、コメットアッセイはしない人もいます。従って、これで陽性に出たからといって、非常に危ないという判断にはなかなか結び付かないところがあります。

○熊谷座長 そうすると、ここはコメットアッセイという文言を入れさせていただいて、それでいいですか。場合によっては Ames 試験を始め既存のデータが限られているとか、そういうことも入れた方がいいのですか。入れなくていいですかね。

○山田専門委員 それは特に入れなくてもいい。Ames 試験がないということをおざわざ書くことはないと思うのです。

○熊谷座長 では、廣瀬委員いかがでしょうか。コメットアッセイ等だけでも大丈夫でしょうか。

○廣瀬委員 ただ、一般の人がこの評価書を見て、*in vivo*で陽性に出ているではないか。大丈夫なのかというような懸念をされる場合がある可能性がありますので、その懸念を消すために、先ほど Ames 試験の結果がないからコメットアッセイを判断できないとか、何かその辺の理由を書いていただけるとありがたいです。

○熊谷座長 これはいかがでしょうか。

○山田専門委員 ちょっと検討させていただいてよろしいでしょうか。文言のことなので、事務局とお話しさせていただきます。

○熊谷座長 お願いします。ほかにありますか。

○山崎専門委員 ニバレノールのことなのですけれども、EUとしては、2年間の毒性で0.7を選んでいますが、今回私たちはそれを否定していますが、それは前回、どういふのを投与したのかという話がありまして、そこを入れた方がいいのではないかと。ただ、2年間

のデータはこういう理由で今回は採用しなくて、90日間を採用しましたよとした方が読まれる方には親切ではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○熊谷座長 ニバレノールですね。この中に1年間、2年間の慢性毒性試験が行われているわけですが、ここに少し記載があるのですけれども、これは少し別の趣旨で書かれていますので、これは確かに記載した方がいいような気がします。御意見ありますか。

つまり、慢性毒性試験の結果がありながらという話になりますので、その辺を少し書いた方がいいと思うのですけれども、いかがですか。

○横田課長補佐 中身の方ではマウスの1年、2年間の慢性毒性試験の方で、具体的には57ページの文章中で、21行目から試験に供したニバレノールは、精米で培養した後、粉末状にしたもので、文献によると米では、ニバレノール以外のトリコテセンは産生しないとされていて、アセチル化NIVも不検出とされているということで、EUというか、SCFの方では、この試験のニバレノールは純品に近いものというふうに仮定をして、これを根拠にした認識はしているのですけれども、これはマウスの試験で、今回、TDIの設定根拠にしたのは、ラットの知見が新しく出てきたということで、動物種がそもそも違うというところで、そういった場合、通常はより低いNOAELなりLOAELが出ている動物種の方をTDIの設定根拠にするという考えでいくと、マウスを採用しなかった一番大きな理由というのは、動物種が違うからということで整理してはどうかという形でまとめたところなのですが、そこら辺のところでは試験に使った飼料のところは、あえて入れる必要があるかどうかというところは、少し御意見をいただければと思います。

○山崎専門委員 その場合、今回採用したのは90日ですね。試験期間をどう判断するか。安全係数を考える場合にどうなのかという議論までいった場合、少し面倒くさいかなと思います。ラット、マウス、安全係数の掛数が少し違うというデータもありますけれども、それだったら試験の期間も考慮しなければいけないとなった場合、端的に、ここに入れた方がいいのか。純粋なものを使わなかったのですよ。分析していないのですよと。

その場合、ここに書くか、慢毒のところにも書いてもいいのかな。57ページに、すべての分析はしていなかったのですと。そのしていないというのはどこかに記載が必要なのかなと思いました。

○熊谷座長 1つは、ほかの毒素が混じっているかもしれない飼料を使っているということが非常に大きな根拠だと思います。書くとしたらそれを書いて、いずれにしてもこれを全く考慮しないという書きぶりで終わってしまうのは、具合が悪いかなというふうに、私自身は思っています。

これから TDI を議論していただくわけですが、TDI を幾つに設定した場合にも、一応慢性毒性試験の結果も考慮に入れて、文章上どうなるかわかりませんが、この値が妥当なものというふうに考えたという内容になるのではないかと思います。

慢性毒性試験の結果から、かなり架け離れた TDI になる場合には、かなり詳しい説明が必要であろうと思います。

それから推定しても、大して変わらない TDI になるのだとすれば、ここはごく簡単に触れるだけでいいのかなという気はしているのですが、いかがですか。

食品健康影響評価というこの節だけを読んですべてを理解する形にするか、それともこの前の方の文章を全部読んで、その上で重要な部分をここにピックアップしたという形なのか。前者だと要旨みたいな形になるわけです。ここは結論というような形になるとすれば、前の方にずらずら書いたものをすべて圧縮して、ここで述べる必要はないと思います。

慢性毒性試験がありながら使わなかったことを一言ここで述べてもいいかなと、御指摘のように思うわけですが、いかがですか。

○渋谷専門委員 私も慢性毒性試験を採用しなかったということは、理由も含めて書いた方がいいと思います。

○小西専門委員 私は最初のところに、この評価に関しては純度の高いものを使った実験をもちいて評価したというようなことを、最初に我々がどう評価するかという話し合いをしたときに決めたと思うのですが、それを一言書かれたらどうかと思います。

○熊谷座長 それは確かに 85 ページのブタを用いた試験において、33 行目に、破傷風毒素に云々というところがありまして、精製 DON ではなくて自然汚染飼料を用いているということをここに書いてあるのですけれども、要するに自然汚染飼料しかデータがない場合は、それに頼らざるを得ないと思うのですけれども、そういう状況でなく精製した毒素を用いた実験もある程度の数が得られている。評価に耐えられるほどの数が既に得られているわけだから、優先的にそれらを用いることにしたという、小西専門委員の言わんとするところはそういうことではなかろうかという気がするのです。

それを冒頭に入れるということも、1つのやり方ではあるかなと思います。

○伏谷専門委員 一番納得できないのは、水酸基があるかないかで、これだけ値が違っているというのはどう説明するのか。一般の人から見ると、なぜというのが多分出てくると思うのです。

○熊谷座長 そんなには違わない。

○伏谷専門委員 TDI を決めるときに結構出てきますよね。1 μ g/kg 体重/日と 0.4 μ g/kg

体重/日というのです。

○熊谷座長 0.4を採用するとですね。それは水酸基1つ付くか付かないかで溶解度が変わってきますので、そこの部分が大きいと思います。それを書く必要があるかどうかについてはよくわからないのです。

要するに記述の仕方について今、御議論をいただいたわけですがけれども、このTDIを、案1、案2というのをお示しいただいたわけですがけれども、安全係数を、不確実係数を何を取るかというところにあると思うのですけれども、ここについて、これでないと絶対にいけないという御意見がありましたら、是非お伺いしたいです。

○山崎専門委員 これを読んで疑問だったのですけれども、5を掛けるという意味をどう理解しているのか。

このデータを見ますと、公比4、これは廣瀬先生たちのグループがされた試験と思うのですけれども、上の方になると、病理変化も出ている。一番下では白血球変動です。だから、かなり精度の高いデータだと。そこで何で500なのかなというのが印象にありました。単純に1,000でいいのではないかと思いました。これは感想です。

○熊谷座長 500よりも1,000の方がいいだろうというお考えですね。ほかにお考えありますか。

○渋谷専門委員 私もLOAELであり、亜急性毒性の試験結果ということからすると、デフォルトで考えると、10を掛けて1,000かなと思います。

○熊谷座長 一応安全係数は、さまざまに取り得ると思っているものでして、JECFAのほかのかび毒でも、ブタの亜急性か急性かは忘れましたがけれども、そういう試験で500というものを使っている場合があります。

それから、500の考え方は、例えば無理やり考えれば 1×5 ということになりますね。

私自身の印象としては、これは亜急性毒性なのですけれども、根拠にしたのは90日間なのですけれども、2年間しても毒性が積み重なって、それほどはいかないだろうというふうなフィーリングを持っておりまして、その部分の係数というのは非常に小さいだろうと思っているわけです。

とはいえ、亜急性ですので、何が起こるかわかりません。ですから、ある程度の係数をかけて、これは非常に軽微な変化といっても、白血球の有意差が一応あるわけです。ただ、ばらつきが物すごく大きいということがありますけれども、有意差がある。その部分をどう考えるかということです。その係数をどう取るか。そういう考え方があると思います。

○渋谷専門委員 その90日間試験は我々がやった試験なのですけれども、ばらつきはない

のです。確か雌だけで起こっている変化なのです。それをどう扱うかということだと思います。

○熊谷座長 これは白血球ですよ。

○渋谷専門委員 白血球の減少が、中間2用量で用量反応性があまりないのですけれども、最低用量から見られています。

○熊谷座長 0.05の有意差である。その次のドーズとの間に、ほとんど開きがない。わかりませんが、どこまでレベルを下げたら白血球が、コントロールと同じになるかということは、勿論わからないわけですが、それほど遠くはないだろうという印象を持っているのです。印象だけの話なのです。

1,000というのはちょっと大きいかなという気はするのですけれども、1,000は説明が付きやすいですかね。1,000の場合はどういうふうに考えますか。

○山崎専門委員 EUで0.7のときは、体重減少だったと思うのですけれども、そこでもすばと1,000にしています。だから2年間でもそうしている。比較したらそちらかなと私は思ったのですけれども、5というのは何なのか。

白血球を見ますと、20%ぐらい下がって、その上のドーズでいくと器官重量も、一番上だったら組織変化も出ているとなった場合、単純に1,000がいいのかなという気がしたのです。

あと一点、全く離れるのですけれども、リスクマネジメントになった場合に、0.7から0.4になった場合にどのくらい影響があるのかなということもちょっと考えたのです。

○熊谷座長 それは後の暴露評価のところでもう一度見ていただくこととなりますけれども、ここである程度TDIを、どういうTDIにするかという合意を得た上で、先に進ませていただければと思います。

10,000という考え方も勿論あるわけですが、10×10に通常の100をかける。それを支持する委員は多分いないと思いますので、そうすると、大きくて1,000というところですかね。いかがでしょうか。

ちなみに、今までのいろいろなものを整理したデータというのはどこかにあって、不確実係数を幾つにセッティングするかというのは、3とか10とか5というのが、事例としては多かったように思います。

例えば慢性毒性試験の代わりに亜急性毒性試験を採用した場合には、その分3とか5とか10というものを係数として置く。あるいはLOAELとNOAELの差を埋めるために、3とか5とか10を使うという係数が、今までは使われていたようです。

○北條評価課長 今、熊谷座長から指摘されたものについては、以前、座長会の際に事務方の方からこれまでの取り扱いについて整理をさせていただいております。

現在、11の専門調査会があって、それぞれ安全係数の取り扱いについては、必ずしも一致はしていないところなのですが、大まかに言いますと、LOAELから算出する場合には、追加の安全係数10を掛けるケース、あるいは長期のものがないという場合に10を掛けるとかいう取り扱いにしているところがございます。

今回の資料3のNIVのところを御覧になっていただくとおわかりになると思いますが、先ほど横田の方から、動物種ごとに算出をしていくということなのですが、マウスについて言いますと、LOAELからTDIを算出するというので、不確実な部分がLOAELの部分ということになります。

それから、ラットで見ますと、LOAEL 0.4というものの不確実性と、長期がないという不確実性の2つあるわけでございます。あとはどの追加係数、10を取るのか3を取るのか選択をして、それぞれについて算出をして、低い方を採用するという取り扱いになるだろうと思っております。

実は追加の係数の掛け方なのですが、これも国際機関によって若干違っておまして、LOAELから追加の係数を出す場合には、10を取っているケースと、EPAのように、3を一律に適用しておりますけれども、使っているケースがあるということで、ここの取り扱いも、若干国際的にも必ずしも一致していないところでございます。

状況はそういうことでございます。

○熊谷座長 それでは、NIVのTDIは0.4~0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の範囲になるかと思いますが、先に進んで暴露評価についての説明を事務局の方から、お願いいたします。

○横田課長補佐 そういたしましたら、最後の暴露状況以下の部分でございますが、資料1の87ページの真ん中からになります。

21行目以下「4. 暴露状況」でございますが、最初に22行目~24行目のところで、基本的には日本の場合小麦が暴露の中心なのだろうということで、小麦を含む食品を用いて、各種推計の方が行われております。

25行目からがTDSの結果でございますけれども、DONの平均暴露量は、11.36~14.85mg/kg 体重/日ということで、先ほどTDI1ということであれば、大体1%強ぐらいという数字になります。

ニバレノールの方は、TDSではすべて不検出だったということで推計はできていないということでございます。

28 行目以下は平均小麦汚染濃度と平均小麦摂取量の掛け算の推計結果でございますけれども、全年齢平均で 0.13~0.17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、1 歳~6 歳以下では 0.29~0.36 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ということでございまして、大体 TDI の 10 数%~30 数%という結果だと思いません。

31 行目以下が確率論的手法を用いた推計でございますけれども、DON についてはいずれの年齢群においても 90 パーセントタイル値は 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日以下、ニバレノールの方もいずれの年齢群でも 95 パーセントタイル値は 0.4 以下ということでございます。

この推計の前提ですけれども、玄麦から製粉段階の減衰率は 50%と仮定しておりますけれども、その先、加工・調理で、うどんとかでもう少し減るというデータもございしますが、そのところは考慮していないという前提でございますので、若干オーバーになっている可能性が考えられます。

38 行目からですけれども、小麦の摂取量について、モンテカルロシミュレーションをする際に、対数正規分布を置いています、最大値を切っていないということで、極端に高い摂取量も一応シミュレーションの中では、頻度はかなり低いのでしょうかけれども入っているということで、特に、高パーセントタイルの方は、不適合の影響が強まるということも加味する必要があるだろうということが、研究報告の方にも書かれております。

そのほか、国産小麦のデータのみを使っているとか、当然かび毒でございますので、収穫年によって気候変動でばらつき等もあるという不確実性もあるということも留意する必要がありますだろうということで記載をしております。

「5. まとめ」のところでございますけれども、デオキシニバレノールは先ほどの議論ですと、特段意見がなかったということで TDI は、問題がなければ 1 という数字で設定できるだろう。

ニバレノールの方は、先ほど不確実係数の追加のところ、5 がいいのか 10 がいいのかという議論がありましたけれども、いずれにしても 0.8 であるとか 0.4 くらいの数字になるのかなという形で、最後整理するというところでございます、30 行目からが最後のまとめのところでございますけれども、現状認識でございますが、DON について、小麦を対象に 1.1 mg/kg の暫定基準が設定されている現状においては、暴露量の推計の結果 DON とか NIV の暴露量は、今回設計した TDI を下回っていると考えられることから、一般的な日本人における食品からの DON や NIV の摂取が、健康に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられるという形で、総括の方をしております。

34 行目以下の「ただし」のところでございますけれども、確率論的手法を用いた推計で、

特に小児で TDI と比較的近い推定値が得られているということとか、かび毒の汚染は収穫された年の気候を等に影響されてばらつきが大きいことを考慮すると、現在行われている生産段階における汚染低減対策を着実に進めるとともに、規格基準の必要性についても検討することが望ましいのではないかと考えています。

89 ページ「6. 今後の課題」ということでございますが、今回評価していく中で、更にリスク評価を向上させるために必要なデータということで、幾つかデータギャップみたいなところを挙げているということでございまして、箇条書きになっていますけれども、DON あるいは NIV の類縁体、アセチル化体などを含むという形ですけれども、そういったものの安全性に関する知見がまず一つあるだろうと思います。

先ほど議論になりましたけれども、遺伝毒性に関する知見がかなり足りない。特にニバレノールの方が足りない。

慢性毒性の方が、マウスの方のデータはありますけれども、それ以外、ラットとかのデータがございませんので、そういったものもあった方がいだろう。

グループ TDI の設定に関連するところでございますけれども、DON と NIV の複合影響に関する知見。

それから、ヒトの疫学データというものも、しっかりしたものがない。

最後のところでございますけれども、汚染実態に関するデータ、特にアセチル化などの類縁体を含むということですのでけれども、そういったものも、今後充実させていく必要があるのではないかと考えてまとめておりまして、一応最後の食品健康影響評価のところをサマライズするような形で、5 ページ目、6 ページ目が要約ということでございますが、評価のエッセンス的なところを抽出して整理しているという形で、まとめているところでございます。

説明は以上でございます。

○熊谷座長 それでは、今の暴露状況のところにつきまして、何か御意見ありますか。

87 ページの一番下なのですが「対数正規分布を仮定する際、最大値の設定を行っていないため現実的でない小麦の摂取量が分布データセットに組み入れられており、特に高いパーセントタイルにおいて、この分布の不適合の影響が強まることを考慮する必要がある」、これはいかがですか。わかりやすいですか。

変な話ですけれども「現実的でない小麦の摂取量」というのは、これはとてつもない大きな、1日に1kgとか2kgとか食べるような形もこの推定では出てくるということですね。

それから気候変動があるということと小児ですね。その部分はどうしても否定できない

ので、規格基準を作成するときにそれを考慮するという形になっています。それで最後にデータギャップということで、今後集めるべきデータというものを掲げてありますが、いかがでしょうか。

○小西専門委員 先ほど熊谷座長からお話の最大値の設定というのは、今回のモンテカルロの場合には設定が可能なものなのかどうかということが1つ。

95パーセントタイルで切っておりますけれども、おおざっぱに言いますと1日当たり100人中5人はあぶれてしまうわけですが、大人の場合はいいのですけれども、子どもの場合100人中5人が無視できる程度なのかというところが気になりました。

○熊谷座長 1つは基準値を設定するところで調節できるものと、TDIを設定するとき、小児の感受性を考慮したTDIの設定を行うという2通りの方法があると思います。

では、この暴露の部分で特に追加とか修正がなければ、先ほどのTDIの方に戻りたいと思います。最初に500か1,000かでよろしいかどうか。私自身は800でもいいかなと思っているのです。1,000でいくことに御異議がある方はおられますか。

1,000よりも500がいいだろうという委員はおられますか。500にするとTDIは、 $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ですから、デオキシニバレノールの方が $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日ですので、その8割。

もう一方の方は0.4になりますので、半分より下のレベルになります。

毒性影響の値をざっと見ていきますと、0.4というのは、デオキシニバレノールと差があり過ぎるかなという印象はあるのですけれども、そこらはいかがですか。

DONとNIVというのは2倍くらい差があるという印象はあまりないのですけれども、細胞ダイレクトですと差が出てくるのですが、経口投与の毒性というのは、それほどは違わないのではないかと思っているのですが、そこらをもう少し見ていただければと思います。

一番わかりやすいのはLD₅₀なのですけれども、デオキシニバレノールのLD₅₀は、24ページ、それから、ニバレノールにつきましては52ページにあります。両方とも急性経口毒性でデオキシニバレノールの方は、哺乳動物はマウスで、ニバレノールはマウスとラットがありますけれども、マウス同士を比べますと、少なくとも単回投与では、2倍の差はないと思われるのです。

亜急性毒性試験になるとデータが多くなるのですけれども、これもざっと見ていただきますと、恐らく2倍も差がないのではないかと思っているのですが、いかがでしょうか。

○小泉委員長 私の方からあまり言うのは何かと思いますが、これを見ていると非常に代謝が早い。21ページには、最大濃度に達するのは経口投与でも10分後だと。そうすると、

ほとんどしばらくして出ていってしまう。

したがって、私は 30 日間投与であっても、90 日間投与であっても、一定になる量というのはほとんど変わらないだろうと思います。

したがって、毒性学的に考えると、90 日間を取ろうと 2 年間を取ろうと、それほど生体影響というのは変わらないのではないか。むしろこれが半減期が長いものならば、次第にたまっていてある一定のところ、一定にはなりますが、半減期が非常に低いということは、急性毒性でも評価し得るということだと私は思います。

NOAEL が 0.4 で 30 時間で得られるということを考えると、500 でも十分ではないかなという気が私はします。

○熊谷座長 ほかに御意見ありますか。

○山崎専門委員 国衛研でやった 1 か月の試験というのがありますね。このグループと比べると、最低は 0.4 なのです。今回は病理まで出ている。向こうは 1 か月の器官重量だけだと、そこに矛盾があるのかなと。矛盾といいますのは、新しく今回の 90 日のデータが出てきたのかなという考えは持っています。

だから、1 か月と 3 か月が全く同じではないなという気はしています。同じところもありますけれどもね。

○熊谷座長 その 2 つの実験というのは、比べるのは難しく、1 つは、ゾンデでやっていますね。

○山崎専門委員 そうですね。こちらは、餌ですね。

○熊谷座長 なるべく自然に近い形で餌でという形で 90 日間。ただ、2 年間と 90 日でさほど違いがあるかという、確かにフィーリング的には、違いはさほどはないだろう。ただ慢性毒性試験が 1 つもないですので、デオキシニバレノールとの類推でいけば、おっしゃるとおりそうなのかなと。恐らくそんなに蓄積的なものは出てこないだろうと思われまうけれども、全くデータがないので、それを考慮すると、2 くらいは不確実係数を見た方がいいのかなというのが私のフィーリングなのです。

500 分の 1 でもいいようにも思いますけれども、つまり、5 という数の中に、それを含めていると考えれば、それから、LOAEL という点も 5 の中に含めていると考えれば 500 も可能かなと思うのです。

○山崎専門委員 アメリカでよくやるように無理に引っ張ることはできないのですかね。いわゆるベンチマークみたいに引っ張って、どのくらい安全なのかという計算式がありますね。それも一つの手かなと思ったのです。

○熊谷座長 ベンチマークドーズはそうですけども、それについてはいかがですか。

○渋谷専門委員 確かベンチマークドーズで90日試験の白血球の減少について、プロットしたのだと思いますけれども、値が落ちてこなかったのです。確か事務局の方でやられたと記憶しているのですけれども。

○永田係長 仮に試してみたのですが、この方法では、計算過程でいろいろと係数や判定基準を置いていくのですが、連続データということで、その設定の仕方について知見が少なく、それでも仮に一般的な値を設定したところ、いわゆる分布として、エレガントという感じには、ならなかったところ。これについては、まだ検討の余地はあるかと思えます。

○熊谷座長 従来使っている不確実係数というもので説明しようとする、例えば3とか2とかいう組み合わせが説明はしやすいです。いずれにしても、ある意味エリアの世界です、説明するのはそうやって説明できた方がありがたいかなという気はするのです。

例えば 3×3 とか、 3×2 とか。 3×2 ですと6になって、これは限りなくヨーロッパの値に近づいてくるわけなのです。まるめると0.7くらいになると思うのです。

4×2 という選択肢もあり得て、それですと800になるのですけれども、今まであまりないと思いますけれども、先ほどの小泉委員長のお話にもありましたように、慢性と亜急性の差を2くらいに置いて、LOAELとNOAELを4くらいに置くと8になりますので、そうすると0.5になるわけです。それでもデオキシニバレノールの半分になってしまうわけです。

デオキシニバレノールの方が、少し甘いのではないかということになりはしないかと逆に心配になるのですけれども、そうすると最終的には0.7か0.8くらいが妥当かなと思っているのですが、こちらでいかがですか。

0.4は少し低過ぎて、デオキシニバレノールを見直さなければならないかなという気もするわけなのですけれども、あまりクリアな、科学者らしからぬ説明ぶりに、だんだんなってこざるを得ないのですけれども、いかがですか。

○伏谷専門委員 いずれにしてもデータが少な過ぎます。どれを取るか。特にニバレノールの方のデータがDONと比べて少ないような気がしますので、それをどう評価するかというところに関わってくる。どの値を取るかはあまり関係がないような気がするのです。

○熊谷座長 現実には例えば0.8と0.4では2倍差があるわけですから、これを基に基準値を設定して、それ未満に抑えてもらう努力をするという形になりますので、現実にはインパクトがあるのです。

データが少ない部分はデータギャップで埋めようということです。現在ある、ここにそろえた資料をベースに、TDIを設定してもよいだろうというふうに結論づけているわけです。

それでTDIを設定すると、最終の値として0.4がいいのか。それとも0.7か0.8かということになります。先ほどの不純物が混じっている慢性毒性試験も、少し考慮に入れるとすると、1,000を使って0.7ということですので、その値からあまり離れるのもどうかかと。

それから、デオキシニバレノールの1とあまり離れるのもどうかということをお考えますと、0.7あるいは0.8というのではいかがでしょうか。

○小西専門委員 ここまで議論して何なのですかけれども、先ほど先生がおっしゃったみたいに、ベンチマークドーズを無視してお話しを進めるとするのは、時流からいくと遅れております。しかしベンチマークドーズの出し方というのは、非常に専門知識が必要で、それができる先生というのは限られているというお話なのです。国衛研の広瀬先生が、一番ご存知だとおもいますが、広瀬先生にお願いして、90日試験だけではなくて、ほかの幾つかの論文のデータも併せてベンチマークドーズを出していただいて、そのあともう一回議論するというのはいかがでしょうか。

○熊谷座長 ベンチマークドーズについて、今後検討を行っていこうというのはいい考えだと思いますけれども、TDIを設定できるという方向で、今、議論が収斂してきておりますので、あとはTDIを設定するところまで進めて、その上で、ベンチマークドーズにつきましては、データギャップの扱いと同じように、それともなるべく早期に検討を始めていくということでもいいのかと思うわけです。TDIを設定するのは無理があるという。

○小西専門委員 ベンチマークドーズの10%なり何%という数字が決まると、そこから安全係数をある程度予測できるのではないかと。今は暴露評価の数字から安全係数はこのくらいにしたらいいのではないかと推察できるのではないかと思ひまして、それを基にTDIを決めたらいいのではないかと思ったのです。

○熊谷座長 一応TDIを設定するのに、今まで得られた毒性の知見から設定して、天然汚染物質ですので、暴露実態とあまり架け離れたものを設定してもよいのかというのがありますけれども、そこは基準値を設定するところで調整することもできますので、基本はやはり、TDIを設定するに足る毒性学的なデータが一応そろったということによろしいのではないかという気がするわけです。

勿論実際の暴露実態というものを先に見てもらいましたけれども、その点が懸念される

こともあり得ると思って先に見てもらいましたけれども、基本はやはり毒性試験に基づいて設定されるべきものだろうというふうに思うわけです。

TDIを設定するにはちょっと無理があるのではないかとということであれば、それに加えるデータというものを整備していかなければならないと思っていますけれども、一応TDIを設定できるということに今ここでなってきましたので、そういう考え方でよろしいでしょうか。

○高鳥専門委員 今、座長が言われたTDIが設定できるかできないかというその判断をまずしなければいけないということですね。今、座長が言われたように、TDIが設定できるならば、TDIを求めるための一番のデータは、幾つか文献が出ていますけれども、より精度が高く出せるかという選択の仕方から始まっていく必要があるのではないかと思います。

0.4とか0.7ということになりますと、30日、90日、1年あるいは2年であるけれども、どれがよいTDIを求めるのに適しているデータなのかという見方をまずやっていった方が、TDIを求めやすいのではないかと思います。

○熊谷座長 一応90日ということを根拠にするのがよろしいだろうということに、今までの議論を踏まえてそうなっております。

それを踏まえて、一応案としては不確実係数として、2通りを示していただいてという形になっております。

もし、このいずれかを取るとすれば、私自身は500を取りたいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

○渋谷専門委員 案2で安全係数を1,000にした場合に、今回のTDIというのは十分暴露量より上なのですね。

○横田課長補佐 暴露状況のところで説明しましたけれども、案2の0.4にしたとしても、87ページ目の34行目のところでニバレノールは95パーセントタイル値0.4以下ということになっていますので、0.8にしても0.4にしても、一応モンテカルロシミュレーション上は収まっている。TDSや平均×平均ではもう少し小さい値ですので、いずれにしても現状で超えているような状況ではないだろうと推察はされますので、今までの議論を整理しますと、ラットの90日を設定根拠にしたときに、追加の係数をより安全側に立って10を取るのか。デオキシニバレノールとかほかとの比較で5くらいにするのかあるいは、その間くらいがいいのかとか、論点はそこに絞られているのかと思います。

○熊谷座長 5では低過ぎるということですか。

○渋谷専門委員 通常の不確実係数の掛け方からすると、10になってしまうので、5にするのであれば相当の理由を付けないと、多分評価書としては、非常にトリッキーなものになるのではないのでしょうか。

○熊谷座長 そうですね。ただ、10とした場合も結構難しいのではなかろうかと思っておりますが、10は大丈夫ですか。

○廣瀬委員 私も個人的には、先ほどの渋谷専門委員あるいは山崎専門委員と同意見で、原則的にはこの場合 LOAEL からの TDI、それから 90 日間という短期からの設定ということを見ると、どうしてもトータルで 1,000 ということにならざるを得ないのではないかと思うのです。

500 となると、どうして 500 ということになっているのかということになりますので、私自身としては、1,000 がリーズナブルだなと思います。

代謝が早いというようなこともあるかとは思いますが、必ずしも毒性評価をする場合に絶対的なものではありませんし、長期の試験がないということはかなり大きなことだと思います。

○熊谷座長 逆に 1,000 で小さ過ぎるということはありませんか。

○廣瀬委員 そのところは難しいと思いますが、1,000 あれば十分かなと思います。多少そういう懸念はなきにしもあらずですが、1,000 あれば大丈夫だろうなということだと思います。

○熊谷座長 ほかにいかがですか。1,000 という御意見をお2人の委員からいただいて、1,000 ということにしてもよろしいですか。御意見がなければ 1,000 ということにさせていただきますが、0.4 ということになります。

それでは、1,000 ということにしまして、TDI の前に P は付かないのでしたか。

○横田課長補佐 ほかの調査会の例を申し上げますと、化学物質・汚染物質の方は大体似たような感じだと思いますけれども、一応 TDI という形で、特にテンポラリーという言葉は、食品安全委員会のこれまでの評価の中では付けておりませんが、感覚としては、当然汚染物質みたいなものというのは暫定といいますか。そういう感覚であると思います。

○熊谷座長 それでは、TDI は $0.4 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とさせていただきます。

あとはデータギャップが述べてありますけれども、それに加えて先ほどのベンチマークドーズのことについても、どこかに記載していただくということでもよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○熊谷座長 それでは、それをお願いします。

そうしますと、もう少し文言を変えた方がいいのではないかと、いうところが何か所かあると思いますので、それにつきましては、事務局の方で取りまとめていただいて、あとはメールのやりとりでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○熊谷座長 では、そういうことでお願いします。

これでほとんど終わったと思います。

○渋谷専門委員 最後の食品健康影響評価と、最初の概要のところ、TDIを決めるに至った試験の変動したパラメータを記載していただきたい。

○横田課長補佐 わかりました。今、御指摘いただいた点も含めまして、今日の資料から修正した部分を先生方にメールの方で確認していただきまして、最終的に熊谷座長に確認していただいて、調査会としての評価書(案)という形でまとめさせていただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○熊谷座長 それでは、この評価書については、これで審議を終了します。

どうもありがとうございました。