

かび毒・自然毒等専門調査会

第28回会合議事録

1. 日時 平成25年9月25日（木） 15：00～18：03
2. 場所 食品安全委員会大会議室
3. 議事
 - (1) オクラトキシンAの食品健康影響評価について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
芳澤座長、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、宮崎専門委員、矢部専門委員、
山浦専門委員、山崎専門委員、山田専門委員
 - (専門参考人)
杉山専門参考人（国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部第二室長）
 - (食品安全委員会委員)
熊谷委員長、三森委員
 - (事務局)
本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、松尾課長補佐、
岩橋係長、小山技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 オクラトキシンAの評価書（案）
 - 参考資料1 オクラトキシンAの食品健康影響評価の考え方（案）
 - 参考資料2 オクラトキシンAの発がん性について
 - 参考資料3 オクラトキシンAの主な毒性試験における最小毒性量等の比較
 - 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）
6. 議事内容

○芳澤座長 それでは、ただ今より第28回かび毒・自然毒等専門調査会を開催します。

本日は 13 名の専門委員が御出席であります。また、本日は専門参考人として、国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部第二室長の杉山圭一先生に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは 2 名の委員が御出席をいただいております。

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。

それでは、議題に入ります前に、事務局より資料の確認をお願いします。

○松尾課長補佐 それでは、配布資料の確認をさせていただきます。

まず、議事次第、座席表、専門委員名簿、それぞれ 1 枚のペーパーの他に、資料 1 といたしまして、かび毒評価書（案）、オクラトキシン A がございます。

その他、参考資料 1 といたしまして、オクラトキシン A の食品健康影響評価の考え方（案）を、参考資料 2 といたしましてオクラトキシン A の発がん性について、参考資料 3 といたしましてオクラトキシン A の主な毒性試験における最小毒性量等の比較、参考資料 4 といたしまして、ヒトに対する経口発がんリスク評価に関する手引き、清涼飲料水を対象としたものを配布させていただきます。

さらに、机上配布資料といたしまして、大島先生に御提供いただきましたオクラトキシン A の化合物に関しての一覧と、参考といたしまして OTA の食品健康影響評価（案）の考え方をまとめたもの、参考文献としまして、#735、これは山崎先生からいただいたものの根拠となる論文でございます。#700 といたしまして、こちらは日本におけるオクラトキシン A の暴露状況で、こちらにつきましては小西先生等が取りまとめられたものについて机上配布資料としてお配りさせていただきます。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。

今回の評価に関します文献につきましては、お席後ろの机の上に 2 人 1 つ以上の形でファイルを用意しておりますので、必要に応じて御覧いただきますようお願いいたします。

また、傍聴の方に申し上げますが、専門委員のお手元にあるものにつきましては、著作権の関係と大部になりますことから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴の方で必要とされる場合は、この会議終了後に事務局までお申し出ください。

以上でございます。

○芳澤座長 それでは、次に事務局から平成 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、必要となります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。

○松尾課長補佐 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いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の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由」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○芳澤座長 御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、ただ今より議事に従いまして議事を進めていきたいと思えます。

本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、オクラトキシン A の審議を行います。

まず、前回の審議のおさらいをしたいと思えます。前回の調査会では、最初に毒性試験のまとめと、食品健康影響評価を除く評価書（案）、Ⅰの背景からⅢ. 5、日本における暴露状況の修正箇所について審議を行い、次いで毒性試験のまとめの評価書（案）たたき台について審議を行い、最後に食品健康影響評価の構成案について審議を行いました。

審議いただいた結果、毒性試験のまとめと食品健康影響評価を除く評価書（案）については、いただいた御意見を踏まえて一部修正の必要があるものの概ね御了解をいただきましたけれども、毒性部分のうち、特に発がん性、遺伝毒性の部分については調査会としての見解の取りまとめ方が重要であることから、次回、すなわち今回の調査会において改めて毒性の御専門の先生方の御意見を踏まえて毒性部分の御審議をいただくこと、また、食品健康影響評価についてはたたき台を作成いただいて御審議いただくこととされました。

以上が前回の専門調査会のおさらいとなります。

本日は、まず、前回の審議を踏まえて事務局が評価書（案）の修正を行っていますので、それについて事務局からの説明の後に審議を行います。次に、食品健康影響評価について事務局の説明の後に審議を行いまして、オクラトキシン A の本調査会における見解をまとめていきたいと思えます。

なお、評価書（案）の修正に関する審議の進め方でありまますけれども、まずは事務局から全体を通して修正箇所の説明をしていただきます。その後に御審議をいただきますが、評価書（案）が大変ボリュームがありますので、大きく 3 つに分けて行いたいと思えます。まず第 1 は前半部分のⅠ背景からⅢ. 1 の実験動物等における体内動態まで、第 2 として、中盤のⅢ. 2 の毒性部分、それから 3 番目に後半部分のⅢ. 3、ヒトにおける知見から 4 の諸外国における評価と分けて審議を進めたいと思っております。

その中でも特に毒性部分の審議は次に御審議いただく食品健康影響評価に大きく関わりますので、御審議いただく順序については、まず先に毒性部分以外の部分から御審議いただき、最後に毒性部分の修正に戻っていただいて御審議いただきたいと考えておりますので、御協力のほどよろしくお願ひします。

以上が本日の進め方でありまます。

それでは、評価書（案）の修正に関する審議から行いたいと思えます。事務局から修正内容について簡単に説明をお願いします。

○松尾課長補佐 それでは、説明させていただきます。資料 1 に基づいて説明させていただきます。まず、全体といたしまして語句の統一を行っております。「暴露」という字につきまして日へんのない文字に統一させていただきます。また、「増体率」とい

う言葉については「体重増加」という言葉に統一させていただいております。

まず、7 ページでございます。2 の (1) の後に、前回までは諸外国等の規制またはガイドラインの値という形で、WHO 発表の図を御提示させていただいておったのですが、この図は 2003 年のもので、その後更新がされていないものですから、参考データとしては適正でないということから削除をさせていただいております。

この後、(2) につきまして、EU とコーデックスに基づく記載をさせていただいております。これにつきましては 2012 年のものが出ておりますので、それに基づいてデータを更新させていただきたいと思っており、これについてはまたこの後、作業をさせていただきたいと思っております。

次に 10 ページをお開きください。3 の産生生物ですけれども、全体が分かりにくかったということもございまして、冒頭に総論としてオクラトキシン A とオクラトキシン A の化合物についての毒性等について整理をさせていただいております。

次に 11 ページの 37 行目でございますけれども、ハムの熟成過程においてこういった菌等が関わっているかについて記載をするよう御指摘がございましたので、これについて記載をさせていただいております。

16 ページをお開きください。実験動物等における体内動態でございますけれども、こちらにつきましてはもう少し多くの化合物があることを記載してはどうかということがございましたが、今回の主たるオクラトキシン A をはじめとする経路について整理をさせていただいて、毒性についてわかりやすい整理をする必要もあるという御意見もございましたので、まずは前段で総論について書かせていただいて、この表についてはこれまでどおりの絵をつけさせていただいております。冒頭御紹介しましたが、机上配布資料で大島先生から資料を御提供いただいておりますので、これにつきましてはこの評価書の一番後ろに参考資料という形でつけております。157 ページの 4 つはかなり知られているものなのですが、158 ページの方につきましては存在も確定してないものも含まれておりますので、これについてどれを残すのか、また記載をどうするのかについては改めて御審議いただければと考えております。

その次は 21 ページをお開きください。こちらかなり文献が追加されておりますけれども、代謝に関する知見がかなり多くございましたので、各委員の先生から追加していただいたものを記載しております。基本的には腎臓を中心に、一部肝臓における影響ということで、大きく論議を左右するものではないと考えております。

27 ページをお開きください。20 行目から下線部を引かせていただいておりますけれども、ここは CYP に関する知見でございまして、この訳文と言いますかまとめ方が適切でないということもございましたので、これに関しては委員の先生からの御意見を受けて修正をさせていただいたところでございます。

34 ページをお開きください。こちらは血漿中においてほとんどの OTA がたん白質と結合していることが示されているという文献でございまして、肝臓よりも腎臓の方が高い値

であったとされておりますので、これについて詳細を書かせていただいたところでございます。

44 ページをお開きください。22 行目ですけれども、これについてはグルタミンサン脱水素酵素の活性についての記載を詳細に書かせていただいたところでございます。

51 ページをお開きください。27 行目には、単純に数字を書かせていただいておりますが、対照と比べて腺腫の発生頻度が高くなったことを書かせていただきました。

52 ページには JECFA の試験によって非腫瘍性の障害はと書いていたのですけれども、「主な」障害がという形で特出しをしております。また、23 行目のところには DNA との反応と書いていたのですけれども、今回審議の中でも DNA に対する直接的な反応の有無について論議をしておりますので、「直接的な」反応と書かせていただいております。

53 ページをお開きください。JECFA の BMD₁₀ の算出方法についてですけれども、18 行目からどういったモデルを採用したかについてあまり詳しく書いていなかったものから、適合したモデルについての脚注及び適合したモデルにより算出した旨の記載を追加させていただきます。

55 ページをお開きください。前回お話をさせていただいておりますこの表 14 につきましては、「（食品安全委員会）」と記載をさせていただいたところでございます。

77 ページをお開きください。28 行目から、有機アニオントランスポーターに関する知見につきまして、前回も記載がありましたが、他の同様の知見を加えて整理をさせていただいております。

79 ページ以降、ポストラベル法に関してスポットが見つかったデータについて、試験手法ですとか結果についてかなりボリュームを使って書かせていただいたのですが、全体の知見についてボリュームに関してもバランスをとる形で整理をさせていただいたところでございます。

85 ページをお開きください。前回の取りまとめのところでは非遺伝毒性に関する機序のところミトコンドリアの影響について書かせていただいたのですが、本文の方で明確に書いていなかったため、ここの部分にミトコンドリアの関与について詳細に記載させていただきます。

87 ページをお開きください。ここについてもこれまでの知見に加えまして、35 行目から、8-OHdG に関する知見がございましたので、それを追加させていただきます。

89 ページをお開きください。33 行目から、こちらの OK 細胞や W126 細胞、HK2 細胞を用いた試験におきまして、さまざまなオクラトキシンに関わる化合物の毒性についての知見がございましたので、それを追加しております。

94 ページをお開きください。毒性試験のまとめになりますけれども、5 行目あたりから 10 行目に関しては前回指摘をいただいた部分について文言修正等行っておりますけれども、28 行目から DNA 付加体の形成についてポストラベル法によるスポットの確認について肯定的なものが目立つような形で記載をしておりますので、今回これに関しては

実際 DNA 付加体が検出されなかった報告があり、報告された知見においてもその構造解析がされておらず、DNA 共有結合したものであるとの確認はされていないという記載に修正をさせていただいております。

続いて 38 行目からは非遺伝性発がん物質としてのメカニズムについて代表的な例を列挙させていただいております。その後 95 ページの 5 行目から、これを受けまして 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いというところで、ここで〇〇等とさせていただいておりますが、ここに非遺伝毒性発がん物質の代表的なもの、もしくはそういったものを包括するような文言を入れて間接的に作用する非遺伝毒性発がん物質と考えるのが妥当と判断されたという記載にしたいと考えております。

ただ、特に酸化ストレスに関しての知見は非常にたくさんあるのですけれども、それを採用するかどうかについては先生方の御審議が必要かと思っております。ここを〇〇等とさせていただいております。

続いて 98 ページをお開きください。15 行目に、定量限界について明記しておりませんでしたのでこれを追加しております。

99 ページの方は詳細な数値等が抜けていたという御指摘がございましたので、これを追加しております。

以下、101 ページ、102 ページも同様に、試験手法等について詳細を書かせていただいております。

103 ページからのバルカン風土病腎症、BEN についてはすべてバルカン風土病腎症という文言に統一をさせていただいておりますが。ここについても肯定、否定の文章についてかなりボリュームの違いがありましたので、全体を統一させていただくよう整理をさせていただいたところでございます。

106 ページをお開きください。ここの 14 行目からなのですが、アリストロキア酸等の他の環境要因に関してのことと OTA の関与について記載が不明確であったということもございましたので、先生方からの御意見も含めて、まず BEN の疫学上の相関についてはアリストロキア酸等の他の要因とともに OTA も疾病の要因である可能性が示唆されているということを記載させていただいた上で、そういった BEN 等の風土病を含めまして OTA をヒトの腎障害または泌尿器系腫瘍の原因物質と結論づけることの十分な科学的根拠は得られていないという記載にさせていただいております。

109 ページをお開きください。記載の根拠が不明確な部分があったというところで、16 行目、17 行目、25 行目から 31 行目について、原典を確認して整理をさせていただいております。

111 ページをお開きください。こちらの 29 行目に、日本における状況についてデータのまとめを書いていなかったものですから、日本においては現状では高リスクの消費者においても OTA 暴露量は低い推計結果となったがという記載を追加させていただいております。

すみません、本日座長から御指摘があったのですけれども、ここの 31 行目の後ろの方、「異なる種類の作物」とございますけれども、これは植物体だけではなくて農産物及び食品を指しており、これは本文中もそういった記載にしておりますので、ここは「異なる種類の農作物及び食品」という文言に変えさせていただきたいと思っております。

前回の修正部分については以上でございます。

すみません、もう 1 点。遺伝毒性に関して、細胞に関する表記の統一で、前回まで「〇〇由来株化細胞」と書いておりましたのは全て「〇〇由来培養細胞」と統一させていただいております。説明が前後しまして申し訳ございませんでした。

○芳澤座長 ただ今食品健康影響評価の前までの部分について主な修正箇所を説明いただきました。最初にお断りしておきましたけれども、3 つのパートに分けて審議を行いたいと思います。まず、I の背景から III. 1 の実験動物等における体内動態、ADME までの部分ですね、ここの修正等についての確認と御意見御質問等があったらお願いしたいと思います。

○久米田専門委員 産生生物のところの前段の付け加えた部分で、趣旨は賛成です。ただ、最後に、「また、毒性も OTA が最も強い」という文章があるのですけれども、いきなり産生生物のところで毒性という言葉が出てくるのは少し違和感があります。食品汚染の報告が最も多いのは OTA であり、その他の類縁体は汚染食品から検出されるのは稀であるなどとしてはいかがでしょう。

○芳澤座長 ありがとうございます。

ページで言うと 10 ページの 17 行、18 行ですね。

○久米田専門委員 はい。

○芳澤座長 食品汚染の報告が多いのは OTA であり、その他の代謝物ですか、その他はほとんどみられずと書いてありますけれども、稀であるという言い方がいいだろうと。毒性はここにはない方がいいだろうと。

はい、どうぞ、矢部先生。

○矢部専門委員 この文章は私が書きましたが、OTB の生産量が比較的多いこと、たとえば、菌体から抽出した OTA 画分には 5%から 10%程度 OTB が含まれますので、OTB についても、簡単にでも記載した方が良く考えました。その書きぶりについてはさらに検討が必要ですが。なお、毒性については削除で構わないと思います。

○芳澤座長 これは食品汚染に関わるところで、小西先生、汚染のモニタリングをされた関係で、OTB というのはどんなふうにお考えでしょうか。

○小西専門委員 実態調査としては OTB を調べた、東京都健康安全研究センターの田端先生などの報告にはございますけれども、国際的にはやはり OTA が主になっておりますので、暴露評価としては OTA を主に考えるというのが今の流れであると思います。ただ、産生マイコトキシンとして OTB を無視するのはあまり適切ではないかなと思いますので、文章の中に入れるのは私も賛成でございます。

○芳澤座長 ここでは細かい表現については一応預かりという形にして今の御議論を反映したいと思います。

それでは、OTA の産生生物について、菌学の御専門の先生方、他にございませんか。

どうぞ、高鳥先生。

○高鳥専門委員 その産生生物のところですが、前回もそうでしたけれども、産生生物として *Aspergillus*、*Penicillium* が多いという話は了解できます。多分これをまとめるに当たって表 2 に、最終的にはこれがまとめられた形ですが、この中で私は、逆に言うところと歴史的な流れ、変遷をこう書かれているのだろうというふうに理解すればこの表のとおりでいいだろうと思います。ただ、やはり時代によって菌名はかなり変わってきております。例えば 1970 年代、11 ページの文献 8、9、10 でしょうか、国内での *A. ochraceus* が見つかったという事例で *A. ochraceus* となっております。多分当時は *A. ochraceus* でよいのですが、恐らくこれをよく見ていくと実は菌種が変わっている可能性はあるだろうと思いますが、歴史的な流れとして当時は *A. ochraceus* という表記でよろしいと思います。

いずれにしても最終的にはこの表 2 で *A. ochraceus* の仲間、それから *Nigri* の仲間というのはオクラトキシン A の産生菌であることは確かです。それから、*Penicillium* についてもやはり変遷があって、*Penicillium viridicata* という仲間で同定されていたものは実はその表 2 の最後の 2 つにあるような分け方になっている。だから、そういうようなことが分かるということで書いているという意味では私はこのまとめ方でいいなと思っております。

以上です。

○芳澤座長 ありがとうございます。

それでは、次のところになりますけれども、体内動態の部分についても少し修正が入っております。ここで御意見等ありましたらお願いしたいと思います。

代謝経路の主なものについては図 1 に示し、その他の多様な代謝物もできるという報告があるということ、これについては本文の中に入れる。それから、それらの構造については参考資料として 157 ページ、158 ページですか、ここにこういう形で載せると。ただし、その参考資料として載っている中で、158 ページのこの構造についてはコンファメーションが必ずしも十分できているかどうかという点について若干問題がないわけでもない、ここまで載せてしまっているかどうかという点ですね、その辺の御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○熊谷委員長 質問なのですけれども、この図 1 の細菌叢・消化酵素（消化管内）という OT α ができる経路ですね。これは質問なのですけれども、消化管だけでよろしかったでしょうか。どなたか御存じであれば。

○芳澤座長 これはどうですかね。どなたかコメントいただける先生がおられましたらお願いしたいと思いますけれども。御質問の趣旨は、臓器等でも起きる可能性があるのでは

ないかということですね。

○熊谷委員長 ちょっと忘れてしまったのですけれども。

○芳澤座長 ここは今すぐにはっきりしなければ少し調べていただいて後で。ここの細菌叢・消化管内というところですね、消化酵素と限定してしまっているのかどうかですね。代謝経路についてのアウトラインを前段でこういう形で示して、主なものを図で示しているという点についてはよろしいでしょうか、矢部先生、いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

○矢部専門委員 はい、大変分かりやすくなったと思います。

○芳澤座長 ありがとうございます。

○矢部専門委員 それに関係してですが、158 ページの構造について「確証はとれない」という御説明がありましたが、立体配座について、ということでしょうか。

○松尾課長補佐 実際これが発生しているのかどうかというのが分かっていない部分も含めて、論文として出てくるものを網羅的に御紹介いただきそれを書きましたので、ここにオクラトキシン A の経路として毒性の評価として載せていいのかどうかという点を御審議いただければというふうに考えております。

○矢部専門委員 構造に関しては、特段問題はないということでしょうか。

○松尾課長補佐 一応こちらの論文でこういったものができるはずだというものも含めて書いていますので、実際の代謝においてこの構造のものがあるものを確認されたものでないものも入っておりますということです。

○芳澤座長 存在は確認されているのですよ。

○大島専門委員 一応、ここに示したものは、NMR 程度まで確認がなされたものです。ただ、キノンとヒドロキノンのように、構造的に互変異性体をとることが推定されるものも示してあります。

○熊谷委員長 関連化合物ということであれば、例えば哺乳動物の体内でできていようができてなかりや関連化合物というくくりであればすべて含まれるのではないかと思いますけれども。構造がつまり、例えば培養細胞と培養して代謝産物として出てきたものをその構造まで確認しているかどうかについては私は全部フォローしていないので分からないのですけれども。

○芳澤座長 これよく見ますと、158 ページの上の 4R-OH-OTA、4S-OH-OTA、それから 10-OH-OTA はこの図 1 の代謝物そのものですから、これはこれでいいわけですね。あとはヒドロキノンとキノン、最後の 2 つについてはこの図の中にはないので、本文の中にもしばしば少し出てきますから、ここに載せておいてもいいのかなと。参考資料は主な OTA 関連化合物の構造ということですから、考えてみたらあまり支障はないかなと、そういうことで、これはこれでそんなに非常にマイナーなものまで入れているような感じはしませんからいいのかなという感じはしますけれども。

事務局からは、何か。

○松尾課長補佐 ただ、10-OH-OTA、OTHQ なのですから、私どもでは正式な名称が確認できなかったものですから、先生方の御知見をいただければと思っておりますのでよろしくお願いいたします。

○芳澤座長 これは前のアフラトキシンの評価のときも熊谷委員長から指摘がありまして、化合物の構造とそれから CAS ナンバーを入れたほうがいいのではないかとということで、今回は大方それが入っていますけれども、ここ空欄の部分だけ完成しなければいけないということですね。これは化学系の先生でもしおわかりになりましたらお願いしたいというふうに思います。

その点がありますけれども、ここの参考資料はこういう形で掲載するという取扱いでしたいと思います。

その他いかがでしょうか。体内動態で全体幾つか修正ありますけれども、宮崎専門委員、何かありましたらお願いします。

○宮崎専門委員 すみません、体内動態ではないのですけれども、気付いたところ、単純な修正のところをお願いしたいのですけれども。後でまとめてまた別途お知らせすることをするかもしれませんけれども、忘れないうちに。10 ページの 15 行目のオクラトキシンの α が、「Ot」がスモールなのですから、多分ラージ T だと思うのと。それから、同じ OT_{α} で 16 ページの 8 行目が「 OT_{α} (OT_{α})」となっているので、これは括弧書きがいらなくなると思います。本質的なことではなかったですけれども、気付いたところで。

○芳澤座長 あと 20 ページ、私からなのですから、20 ページの表 3 で、各種動物種におけるオクラトキシン A の消失半減期とありまして、マウスのところが文献が出处がない、ここは入れるということに。

他いかがでしょうか。

特になければ、体内動態までのところは修正箇所の確認と、今幾つかいただいた御意見、あるいは再確認するという部分がありますけれども、その整理をするということで、ほかは御確認いただいたということにしたいと思います。

次は、第 2 番目の審議になりますけれども、毒性部分は後に回すということで、少し先になりますけれども、III. 3 のヒトにおける知見、ページで言いますと 95 ページからになります。ヒトにおける知見から諸外国における評価までですか、そこまでについて。

この部分についてはバルカン風土病腎症とオクラトキシン A の関係、それからバルカン風土病腎症とアストロキア酸の関係についてが主な点であります。それから、最後に 106 ページにヒトにおける知見のまとめということで、ここの部分を少し修正しております。特にこの辺について御意見をいただきたいというふうに思います。

○熊谷委員長 すみません、1 つ文献がありまして、2007 年のフフォーラレーツコーピックスというのですか、32P で付加体が形成されるということを主張しているグループの論文が 1 つありまして。これはバルカン腎症を含めたヒトの腎臓腫にオクラトキシンと DNA の付加体を検出したとする論文なのですから、それをどこかに入れておかな

いといけないのかなというふうに思っているのですが、どこに入れていいのか分からないのですけれども。恐らく結論は変わらないとは思うのですが。その扱いについて、今日になってしまってやや遅くなってしまってすみませんけれども。それは恐らくこの中にまだ含まれていないのではないかと思っているのですが。そんなにスペースはいらないと思うのですが、非常に珍しい論文でもありますし、入れておいたほうがいいのかもしいかなというふうに思っているのですが。結論は変わらないと思います。

つまり、その付加体というのはもちろん構造は確認していませんし、32P で TLC で例のそれらしい位置に出ているというだけのものなのですね。それから、アダクトというふうにそのグループはその論文で言うわけですけれども、仮にアダクトであったとしても恐らく結論は変わらないだろうというふうに思いますのですけれども。

○芳澤座長 入れるとすれば 104 ページのバルカン風土病腎症とオクラトキシン A のこのどこかになるのではないかと思いますけれども。それで、その次の③がバルカン風土病腎症とアストロキア酸等と書いてある、ここはアストロキア酸と DNA 付加体のことが書いてありますから、だからそういう形で少し情報が整理できるようにしておけばいいのではないかと。こんな考え方でいかがでしょうか。

○熊谷委員長 私はそれでいいと思うのですが、一応どの論文かというのを今御覧いただいたほうがいいのかもしいかなと思いますので、コピーを。

○芳澤座長 コピーして、審議の途中で構いませんので。

○松尾課長補佐 あとですね、毒性に入れるとすると、81 ページのところにも多分 DNA 付加体のスポット形成について述べている、肯定・否定の知見があるのですけれども、そのあたりなのかもしれません。

○芳澤座長 いかがでしょうか、他に。

特になければ、ヒトにおける知見から諸外国における評価まで、一応確認いただいたということで。どうぞ。

○三森委員 マイナーな言葉使いですが、103 ページの 10 行目の記載です。「腎不全となる。」の次のところですが、「腎臓は病気の進行につれてしなびて小さくなり」と、この「しなびて」というのはいらないのではないですか。

○芳澤座長 ここはそれらしい表現にするとということで。

○松尾課長補佐 座長、すみません、今諸外国における評価までということだったのですけれども、流れですので、5 の日本における暴露状況から健康影響評価の前の 114 ページまであわせて御審議いただければと思います。

○芳澤座長 はい。今事務局から指摘がありましたけれども、日本における暴露状況の部分について。どうぞ。

○渋谷専門委員 106 ページの 31 行目ですけれども、「でった。」と書いてありますけれども、「であった。」だと思えます。そういう表現が食品健康影響評価の 116 ページの 31 行目にもあります。

あと、110 ページの表 21 の注 1 ですけれども、「本表は」と書いていて、年度が抜けています。

○芳澤座長 ありがとうございます。

この暴露のところについて、小西専門委員、何かありますか。お願いします。

○小西専門委員 今のところこれでよろしいかと思えます。

○芳澤座長 はい。

○宮崎専門委員 すみません、単純に記載のことなのですけれども、111 ページの 6 行目から血液中のオクラトキシンの調査のところが書いてあるのですけれども、それまでの食品や何かのところはいつのサンプルがいつ調べたかというのは年度が書いてあるのですけれども、ここだけ書いていないので、論文は 1998 年なので当然その前、何年から何年にサンプリングしたというようなところを書いておいた方が統一がとれるのかなと思えますけれども。「東京都において」の前ですね。何年から何年に東京都においてというような感じで、111 ページの 6 行目です。

○松尾課長補佐 すみません、原本が 1992 年、1994 年、95 年、96 年に調べたということが書いてあるだけで明確な記載がなかったものですから、このように書かせていただいております。

○宮崎専門委員 わかりました。

○芳澤座長 今お手元に論文のコピーがいったと思えますけれども。

○小西専門委員 よろしいですか。今熊谷委員長からの御提案の件なのですけれども、この論文のことをどこに書くかという件について意見を申し上げてもよろしいですかを。

○芳澤座長 どうぞ。

○小西専門委員 これはアブストラクトから見ると、アリストロキア酸よりもオクラトキシン A の方が重要であるというような内容になっていると思えますので、104 から 105 ページにわたってのところに入れるのが適当ではないかと私は思います。いかがでしょうか。

○芳澤座長 論文の表題もかなりアリストロキア酸と対比させていろいろと研究されているような内容ですので、ここが 1 つの妥当な箇所かというふうに思います。これは一応論文を少し見て、どういう文章をここに記載するかは一任いただいて、それについてまた毒性の先生方に後で確認いただくような扱いにしたらいかがでしょうか。

どうもありがとうございます。

暴露についてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ここまでのところも一応確認いただいたということにします。

次に、毒性の部分になります。Ⅲ. 2、ページで言いますと。

○松尾課長補佐 34 ページからですね。

○芳澤座長 34 ページからになりますけれども、ここについて御意見御質問をいただきたいと思えます。

幾つか細かい修正点がありましたけれども、ここの部分については最後の毒性のまとめのところに要約されているかと思うので、ここのまとめ方について特に御確認、御意見いただきたいと思います。特に毒性の御専門の先生方がでしょうか。

どこの部分についても構いませんが、特に毒性の試験のまとめのところ、93 ページからになりますが、93 から 95 ですか。それから、94 ページ 28 行目ですが、OTA の遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムについて、次に非遺伝毒性発がん性物質のメカニズムについてということで、幾つかのメカニズム、94 ページの最後の行から次のページに羅列してありますけれども、これの順番というのか、この辺について御意見いただきたいというふうに思います。

それから、次の 95 ページの 5 行目から 7 行目にかけて、ここの表現をどんなふうにしたらいいか。ここに何か代表的な作用を幾つか挙げるかどうかという点ですね、ここ少しペンディングになっていたわけですが、この辺について毒性の先生方の御意見をいただきたいと思います。

○山崎専門委員 前回コメントを出したと思うのですが、間違っただかなと思ったのですが、93 ページの 36 行目の「壊死等」とありますけれども、この所見は 44 ページの 27 行から 30 行を反映していると思うのですが、この所見が果たして壊死なのかどうかという疑問を持ちまして、壊死と断定できないのではないかと。そうなった場合には 44 ページの表現をそこに入れたほうがベターではないかと考えました。それが 1 点です。

○芳澤座長 44 ページのどこになりますか。

○山崎専門委員 27 行から 30 行ですね、この所見の反映が尿細管の壊死等の病理所見が観察されたと。だから、その壊死という言葉がその 44 ページを反映しているのかということなのだと思います。それが 1 点ですけれども。

○芳澤座長 これは少し原著論文で確認しなければいけませんか。

○山崎専門委員 単に 44 ページの表現が壊死に当たるかどうかかと思うのですが、だから、壊死と言えば少し強いかなと思ひまして、44 ページのその表現、各論をそこに入れたらいいのではないかと思ひました。

もう 1 点よろしいでしょうか。

○芳澤座長 どうぞ。

○山崎専門委員 この 94 ページの 5 行目から、追加情報を得るために数理モデルをここに入れましたよと、これは前の NTP のデータのところに書いてあるのをここに入れたのですが、この毒性試験のまとめをベースにして最後の評価になると思うのですが、最後の評価ではこの数理モデルが入っていないわけですよ。となった場合に、清涼飲料水の 2 番目の TDI をとるかあるいは数理モデルをとるか併用するかという話になっていくと思うのです。最後のまとめは TDI をとったと。それならここはこういう書き方でいいのかどうか。こういう書き方をすれば次にどうなるかとなった場合に、BMDL₁₀

の-4 と-6 はどうなるのかと、表記しなければいけないかなと、そこまでいくのかなと。いっそのことここはもうなくてもどうなのかなと、それがスムーズにいくのかなという気もしたということです。

○芳澤座長 どうぞ。

○松尾課長補佐 それでは、配布資料でこの流れを整理しておりますので、説明させていただきます。

この考え方については今山崎先生からの御指摘がありましたように、清涼飲料水の考え方、参考資料の最後のページの、今回は一番後ろの発がん影響の 2 の発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実のうち、左から 2 番目の発がん性に関する NOAEL をもとに TDI を算出のところなのですけれども、ここに NOAEL が求められないときはベンチマークドーズ法を考慮ということに基づいて今回算定をしております。

これをベースに考えますと、まずこの机上配布資料の横長の表を見ていただくと、まず非発がん毒性についてはこれまでも他の諸国において使われている LOAEL ブタの 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日……。

○前田上席評価調整官 机上配布資料の参考の OTA の食品健康影響評価（案）という水色の矢印が 2 本入っている資料です。

○松尾課長補佐 文献などと一緒にセットでお配りさせていただいたものでございます。

すみません、改めて説明させていただきますと。上に書いてあるものは閾値のある発がん性については NOAEL を POD とし、非発がん毒性と発がん毒性の TDI をそれぞれ産出する。これは清涼飲料水を対象としたものの考えと同じになっております。非発がん毒性については LOAEL ブタの 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を利用して TDI を求めるというものでございますけれども、閾値のある発がん性につきましては、今回 NOAEL がラットで 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というものが利用できますので、これに基づいて算定をするということです。NOAEL が算定できない場合には BMD 法の適用も考慮ということなのですが、今回 NOAEL を採用できますので、BMD 法による算定については、あくまで追加的なものとしてとらえていただいて、今回採用しないという形で整理をさせていただいております。

以上でございます。

○芳澤座長 整理の仕方はそういうことになるのですけれども、山崎専門委員いかがですか。

○山崎専門委員 ここで追加情報を得るためにという、これはどういう位置付けになるのかなと思ったのです。最初の評価ではこれはありませんので。だから、その流れとして理論を確立しなければいけないなと思ったわけです。

○松尾課長補佐 実際には JECFA も同様にやっておるのですけれども、参考としてやってみたらということになると思います。

○芳澤座長 ここは追加情報を得るためにという表現がいいのか、なおくらしいに、こういう計算をしてみたらこういう数字であったと。実際には健康影響評価でこの 16 という値

はとらずに、上の NOAEL を採用したというのが書かれているわけですがけれども。

どうぞ。

○三森委員 そのことについては 54 ページのところでは既に BMDL₁₀ を使わない方向での記載が 1 行目から 4 行目に書いてありますね。ブタにおける腎臓毒性で LOAEL 8 μg/kg 体重/日と比較して低い値とはならなかったということで、ここで否定しているでしょう。ですから、毒性試験のまとめで、山崎先生おっしゃるように、今の BMDL の記載を入れなくてもよいのではないのでしょうか。

○松尾課長補佐 実際には検討はしていますけれども、採用しておりませんので、そういった取りまとめ方も適正かと考えております。

○山崎専門委員 よろしいですか。

○芳澤座長 ちょっと待ってください。今三森先生から御指摘のあった 54 ページの表現は、JECFA が評価した結果であって、我々は 97 ページのところではこういうふうにしてやはり、一応参考までにとということになりますけれども、そういう感じになりますけれども。

○三森委員 そうですね。そうするとやはり 94 ページのところでは BMDL₁₀ を計算したけれども、本専門調査会としてはこれは使わないという文章をつけ加えないと結論が変わってきますか。

○山崎専門委員 そうですね。おっしゃるとおりだと思います。というのは、参考資料 4 の 3 ページの一番最後を見ると、発がんリスクレベルの 10⁻⁴ から相当する摂取量を記載すると、ここまで記載するとかかなりきつことになるのかなという感じでしたので、先ほど三森先生がおっしゃったようにここで否定しなければいけないのかなと思いました。

○芳澤座長 1 つの表現としては、どうですかね、追加情報という言葉は修正するにしても、なおぐらいにして、8 行目ですけども、16.1 μg/kg 体重/日であり、NOAEL のこれよりも高い値であったとかそういうことになりますかね。非常に近い値ですけども。

これを採用しないということを書くとすると、手引きのことをここに書かなければいけませんね。手引きは、今まで本文の中では出てきておらず、健康影響評価のところでは手引きが出てきます。ですから、ここにもし毒性のまとめのところに手引きの考え方を書けばなお明快になるかということでもあります。

どうぞ。

○前田上席評価調整官 では、この手引きに従いますと、NOAEL がとれるか、求められるか求められないかによってベンチマークドーズ法を考慮するというので、今回はその 16 と 15 で比較して 16 の方が上で 15 の方が低いということもございしますが、基本としてはこの NOAEL がきちんと求められたということがこの 94 ページの 4 行目のところ記載してございますので。従って、NOAEL が求められたのでこのベンチマークドーズ法による BMDL₁₀ の値は採用しなかったという記載で。もちろんその前提としてこの清涼飲料水の対象とした経口発がんリスク評価に関する手引きを参照して検討したというのを前

段に記載したという前提で記載するということは考えられますが、いかがでしょうか。

○芳澤座長 では、この 8 行目あたりの後に追加することになるかと思うのですが、今事務局から説明のあった内容をここに書くということで。これは健康影響評価のところの御審議も一応見ていただいて、それとの整合性でこの部分の修正について最終的な確認をしたいと思います。

今の御質問御意見等はかなり重要な部分になります。ありがとうございました。

あとメカニズム関係ですが。

○三森委員 もう 1 点、山崎専門委員から壊死のことでしたね、93 ページ 36 行目のブタ尿細管壊死等というところですか。先ほどの 44 ページのデータを見ていくと壊死までの変化ではないということをおっしゃりたいのですか。

○山崎専門委員 はい。

○三森委員 退行性変性等でどうですか。

○山崎専門委員 はい、結構です。

○三森委員 では、93 ページの 36 行目、「壊死」は、「退行性変性等」。

○松尾課長補佐 尿細管における退行性変性。

○三森委員 はい、そうです。

○芳澤座長 ありがとうございました。

どうぞ。

○山田専門委員 95 ページのこの毒性試験のまとめの最後に当たるところ、95 ページの 6 行目で、「〇〇等」というふうに入力するか決めていないというところがあります。ここは、その上にいろいろ書いてはいるのですが、83 ページの 17 行目から非遺伝毒性発がん物質としてのメカニズムということでかなりのページを割いてデータが紹介されていて、項目としては (a) 酸化ストレスというのと、それからずっと後になって 88 ページに (b) 細胞有糸分裂阻害等というのがある。あと 90 ページの 34 行目の (c) その他のところに細々とパラグラフごとに違うメカニズムが書かれているような状態です。

酸化ストレスのところはデータは多いのですが、検出されなかったとか、あとその結果、酸化ストレスを否定するようなデータも結構あるので、この何々などと書くところにそんなにたくさん書く必要はないと思いますので、項目にもなっていることから、私はこの 88 ページの 24 行目に書いてある細胞有糸分裂阻害等というのを 1 つ入れておけばいいのではないかと考えます。

○芳澤座長 ありがとうございました。

いかがでしょう、渋谷先生、どうぞ。

○渋谷専門委員 まだ結論がついてないので特に入力する必要はないのではないと思います。

○山田専門委員 では、なくてということですか。それでもいいです。何か入れるなら先ほどのように思ったので。

○渋谷専門委員 あと、山崎委員がおっしゃった壊死の件ですが、これ文献が 186

ですね、45 ページの 6 行目からのブタの 3 か月の投与実験で、その実験では近位尿細管壊死が認められております。ですので、このデータを採用しておりますので、変える必要はないかと存じます。

○芳澤座長　そうですか。今文献は 186。

○三森委員　用量が違いますね、これは。40 μ と書いてありますので、93 ページには。ですから、やはり山崎先生がおっしゃった 44 ページのデータだと思うのですが、違いますか。こちらは 40 μ 。

○柴田専門委員　表は 38 ページの表の、このような記載になっていますね。

○山崎専門委員　それに関しては 9 匹中の 4 匹という言葉があって、これの続きですつと書いていますので、これは 185 番の文献の要約ではないかと思いました。

○松尾課長補佐　今回もととしている文献は、おっしゃるように 185 の文献の方でございますので、山崎先生の御意見でよろしいかと。

○芳澤座長　本文をここにまとめのところに反映すると、先ほど退行性変性ですか、が妥当ではないかということ、という修正になるかと思えます。

それから、95 ページのメカニズムの最後のまとめですが、ここの「〇〇等」というところはあえて入れなくてもいいのではないかというふうな御意見ですか。文章的にどうですかね。なくても、簡潔明瞭でよろしいかなと。

では、ここは特に入れなくていいと。

その前のいろいろな阻害作用その他羅列していますけれども、これについては特に順番を配慮しなくてもよろしいですか。これをいろいろ議論するとまたいろいろお考えが出てくるかもしれませんので。

では、原文、ここの部分についてはここの修正内容をそのままという形にしたいと思えます。

その他いかがでしょうか。どうぞ。

○小西専門委員　教えていただきたいのですけれども、93 ページの毒性のまとめのところで、38 行目から慢性毒性・発がん性試験というところがございます。そこでげっ歯類に OTA を投与すると、雄特異的に腎臓癌が発生したと記述されています。この雄特異的にと言い切っているものかどうかというのが、お聞きしたことです。50 ページの 33 行目に「雄及び雌ラットにおいて明らかな発がん性を示した」と書いてあったので、ここのところ矛盾がないでしょうか。

それから、げっ歯類と言っていますけれども、ラットにおいては腎臓癌が見られますが、マウスにおいては肝臓癌も見られているので、げっ歯類と言いついていいものなのでしょうか。

なぜそういうことを思いついたかという、今年の 8 月の PLoS ONE という学術雑誌にオクラトキシンがヒトにおいて肝臓癌と関係があるのではないかという論文が出ていたので、肝臓癌に関してもあまり否定的に書かない方がいいかと思いました。

○芳澤座長　この辺毒性の関係の方あるいは事務局、どうでしょうか。

○柴田専門委員 雌で認められていないわけではなく、雄でかなり強く出ていますので、雄に特に強くとかそういう表現にされたらよろしいかと思えます。

○芳澤座長 一応性差はあるのですよね。

○柴田専門委員 あります。

○芳澤座長 雄において特に強くとかいうような表現ということですね。

それから、げっ歯類というふうに書いていいのかどうかですが。

○三森委員 49 ページの表 9 を見ると、B6C3F1 マウスでの発がん性試験のデータが載っていますが、マウスでは雄に腎腫瘍が誘発されてきて雌では出てないですね。ですから、さきほど渋谷専門委員がおっしゃったような形で、雄に特に強くという表現でよいと思えます。

あと、肝細胞腫瘍については、もともと表 9 を見てもわかるように、B6C3F1 マウスは肝腫瘍好発系で、増えているのですね。しかし、ラットでは増えていないということで、インパクトは弱くなってしまいます。腎腫瘍が特にオクラトキシンの場合には特異的に出てくるということが強調されていると思うのです。

毒性試験のまとめですので、小西先生おっしゃるように、マウスの雄でこのように誘発されてくるという文章は入れておいてもいいと思えますけれども、否定する必要はないと思えます。

○小西専門委員 そうですね。

○芳澤座長 どうぞ。

○前田上席評価調整官 この 47 ページから 48 ページのマウスの試験を見ますと、両方とも雄のマウスなのですが、例えば雄のマウスに肝細胞癌が認められたというのもこの 94 ページの 1 行目のところに、腎細胞癌が発生したで 1 つ文が終わっていますが、なお、また雄のマウスにおいては肝細胞癌が認められたという表現を入れるということは考えられますが、いかがでしょうか。

○三森委員 肝細胞癌に特定しなくて、肝細胞腫瘍としておいたらどうでしょうか。94 ページの 1 行目のところですね。なお、というようにして。

○芳澤座長 確かにページ 46 ページの表 7 にまとめてありますけれども、ここに肝臓でこのことが出ていますね。ですから、これは少し今事務局からありましたけれども、94 ページのところに肝腫瘍についてはここに追記する。

その他いかがでしょうか。

○三森委員 座長、すみません、48 ページお願いします。文言のマイナーな変更です。6 行目の右端から、「腎臓における嚢胞性腺腫の発生頻度は認められなかった。」とありますが、日本語になってないので、「頻度」を削除していただくと、「発生は認められなかった。」でよいのではないかと思えます。

○芳澤座長 はい、ありがとうございました。

他いかがでしょうか。

それでは、毒性の部分は次に審議いただく健康影響評価とも密接に関係する部分がありますので、それと少し対比しながらまたいろいろと意見いただくことになるかもしれませんので、一応ここまでの食品健康影響評価の前までは今の御意見等をいただいて、全体を確認していただいたということにしたいと思います。

次は健康影響評価について、事務局から説明をお願いしたいと思います。

○松尾課長補佐 それでは、説明させていただきます。

115 ページをお開きください。IV. 食品健康影響評価です。今回自ら評価で行っておりますので、食品安全委員会自らが行う食品健康影響評価として、オクラトキシン A の食品健康影響評価を実施したということに記載させていただいております。

その次に、先ほどから出ておりましたけれども、最初の案ではここで初めて清涼飲料水における経口発がんリスク評価に関する手引きを採用することにしておりましたが、この取扱いについては毒性の方でも取扱いをすることとなりますので、少なくとも参考資料としてはつけさせていただきますが、どういった記載にするかについては座長と御相談させていただければと思っております。

8 行目から OTA がこういった数種の菌種によって産生されて、穀類、ワイン、コーヒー、ビール、ココア等の食品において OTA 汚染が報告されていると記載しております。

12 行目から代謝系について記載しております。消化酵素によって Ot α に分解され、消化管から吸収されて、多くの動物種において主に腎臓に分布すること、血漿中でほとんどの OTA がアルブミン等の高分子たん白質と結合していることを記載しております。また、OTA の一部については腎臓及び肝臓で CYP により酸化されておりますけれども OTA の酸化物、Ot α の毒性が OTA より低いことが示されているということと。血中半減期については、マウス、ラット、ブタ、サバンナモンキーについて報告があると記載しております。

19 行目からが亜急性毒性についての試験結果でございます。これについてはここに記載しておりますように、腎臓髄質外層外帯等の変化について記載し、その中で 23 行目、最も低い用量の毒性としてはブタの雌の 90 日間 OTA を混餌投与した結果の 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の OTA 用量を採用しております。これの病理所見については尿濃縮能の低下及び尿細管上皮細胞壊死等、ここは先ほどのものに合わせて、尿細管における退行性変化に統一します。

最後の行が、ブタにおける LOAEL は 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と書いているのですが、これはその下の 32 行目に NOAEL は雄ラットで 0.021 mg/kg 体重という表現に合わせさせて、ここの最後の 2 行目は、LOAEL はブタで 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であったに統一させていただきます。

28 行目から慢性毒性・発がん性についての試験結果です。こちらが NTP 試験におけるラットの結果を用いて計算をした結果、NOAEL が雄ラットで 0.021 mg/kg 体重 (週 5 回投与) と記載させていただいております。ここで BMDL₁₀ の計算も書かせていただい

おりますが、これもあくまで参照データになってまいります。この取扱いについても、本日の話から御審議が必要かと考えております。

あとブタに用いた慢性毒性試験では進行性の腎臓障害はみられたが、がんの誘発は認められなかったという知見を記載しております。

その次に遺伝毒性試験における知見で、点突然変異が検出されていないものの、培養細胞を用いた試験で染色体異常が検出されているということと。トランスジェニックラットを用いた *in vivo* 試験では欠失変異が検出されているけれども、点突然変異は認められなかったという記載をさせていただいております。

続いて 5 行目から、付加体を形成するかどうかについて不明であるということを書かせていただいて、その後培養細胞を用いた試験では報告があるものの、その後、同じ手法の試験で DNA 付加体が検出されなかった報告もあるということを書かせていただいて、OTA の DNA 付加体については欠失変異は誘発するものの、OTA が DNA に対する直接作用に起因して生じるという証拠がないという表現をさせていただいております。

従って、現時点で OTA を遺伝毒性発がん性物質と結論することは難しいと考えたという話に結論を書かせていただいております。

次に OTA の非遺伝毒性のメカニズムを書かせていただいておまして、これは毒性試験の先ほど御審議いただいたところですので、この 18 行目の「〇〇等」については削除させていただきたいと思っております。

21 行目からも先ほど御審議いただきましたヒトへの影響に関する記載をそのまま書かせていただいております。

27 行目からですけれども、以上を踏まえて本専門調査会では OTA について TDI を設定することは可能であると考えたとして、また OTA については非発がん毒性と発がん性の知見が得られているという記載をさせていただいておりますが、この 29 行目から 30 行目の「判断した」までは、結局遺伝毒性があるかないかということを繰り返し述べている文章になっておりますので、委員の先生の御意見も踏まえまして、「OTA の発がん性」から「判断した」までは削除させていただきたいと思っております。

次が非発がん毒性で、先ほどの修正と同じで、ブタの LOAEL は腎機能低下及び形態変化の 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。に修正させてください。その後、一方、発がん性の LOAEL 及び NOAEL は NTP 試験をラットに用いた投与量から 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、すみません、ここも体重が抜けております。次が 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で、いずれも週 5 回投与ということで、知見を整理しております。

OTA のヒトを対象とした知見は限られており、1 件しかなかったものですから、用量反応関係の検討に利用可能な知見はないということで、動物試験の結果に基づいた評価を実施しているというを記載しております。

その次に非発がん毒性について記載をしておまして、ここはブタの 90 日間の実験データを使っております。この後の不確実係数のところで、種差と個体差に続いての記載で

すけれども、追加のケースを 5 とした理由として、不可逆的な腎障害を指標とした LOAEL 使用と書かせていただいております。

その次、3 行目から、発がん性に関しては「手引き」において用いて、NOAEL をもとに TDI を設定することとしたということで、こちらを記載しています。すみません、6 行目から、NOAEL は 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の後に、/体重が抜けております。また、括弧書きのところも 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の後に、/体重が抜けておりますが、15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に相当であったということで、TDI について 15 ng/kg 体重/日と算定をさせていただいております。

10 行目からが日本における暴露量の話を書かせていただいております。これまでの知見をそのまま書かせていただいております。すみません、11 行目真ん中あたり、1 日 OTA 暴露の「暴」が、すみません、日へんがついたままになっておりますので、ここは修正させていただきます。

16 行目の最後なのですけれども、前回の調査会で畜産物についての記載をすべきではないかという話がありましたので、追加をしようと思ったのですが、10 行目から「体重であった。」のなお書きの前までが厚生労働省の調査結果をもとに試算をして、モンテカルロ法を用いたシミュレーションしている関係で、この後に、なお書きで食品安全委員会が実施しました調査に基づく結果では、食肉製品において検出限界未満であったという記載をさせていただいております。

20 行目からですけれども、以上から、現状においては OTA の暴露量は高リスク消費者においても TDI を下回っていると考えられた。従って、食品から OTA が健康に悪影響を及ぼす可能性が、「極めて」という表現をさせていただいておりますが、低いものと考えられるというような結論を書かせていただいております。この「極めて」という表現するかということをお審議いただければと思っております。

諮問があるものや、結論としてある程度リスク管理措置が必要である場合にはここに書かせていただくのですが、こういった結論からしてリスク管理措置の追加の記載を今回は記載しておりませんので、これについても御審議いただければと思っております。

ただ、今後やらなければいけないこととして、OTA が異なる生育条件で異なる種類で、ここ作物は先ほども修正させていただいたのですが、「農作物及び食品」に修正してください。「農作物及び食品」に生育して汚染の程度は気候等に影響を受けやすいことから、科学的知見や情報が十分でないと言えることから、モニタリングの継続及び更なる科学的知見等の収集が望まれるという結論を書かせていただいております。

今後の課題なのですけれども、最初の OTA の機序に関する科学的データ、いろいろな先生から非常に多くの御提案をいただいたのですが、そういったもろもろの提案をまとめて、「OTA の腎臓における発がんメカニズムに関する科学的データ」という表現にまとめさせていただきました。

あとは、OTA のバイオマーカーによる我が国の暴露評価と OTA の腎臓影響についての疫学的データの収集、これは前回の項目立ての際に示させていただいております。

それに国内外の食品等の OTA 汚染実態データの収集を今回つけ加えさせていただいたところでございます。

あとは略称については先生方からの指摘を踏まえて、修正をさせていただいておりますので、お目通しいただければと思います。

健康影響評価については以上でございます。

○芳澤座長 ただ今の説明を踏まえて審議を行っていきたいと思います。

各パラグラフごとに確認、御意見をいただきたいと思います。まず、2行目から6行目ですが、どうしますかね。読みますか。

○松尾課長補佐 冒頭の「手引き」については、毒性のまとめでつけることになっています。健康影響評価でも、117ページの3行目のところに発がん性に関しての NOAEL を採用した根拠としているものですから、何か記載は必要かと考え、記載はしているのですが。

○芳澤座長 その点についても一応審議をします。

○松尾課長補佐 そうですね、毒性のところのまとめで、もう既に NOAEL を採用ということで結論づけているので、十分であるとすれば、ここに手引きについての引用はいらなくなるとは思っております。

○芳澤座長 ここに手引き、やはり書いたほうがいいのではないかなと思います。この4行目に書くか、あるいは以下手引きと言うというふうに本文の中でしておけば、ここにそれにふさわしいことを書けばいいと。先ほどの御審議ではその部分に飲料水のこの手引きについて書くということでしたから、ここでは再度それを参照としたということに記載すると。

各パラグラフごとに審議したいので、本文を事務局で一応読んでください。

○松尾課長補佐 8行目から。

○芳澤座長 8から10ですね。

○松尾課長補佐 OTA は *A. ohraceus* 及び *P. verrucosum* 等の数種の菌によって産生され、穀類、ワイン、コーヒー、ビール、ココア等様々な食品における OTA 汚染が報告されている。

○芳澤座長 本文の中ではいろいろと産生生物についてはかなり細かくコセンも書いてありますけれども。簡潔にここはしております。よろしいでしょうか。

それでは、12行目からのパラです。

○松尾課長補佐 OTA は消化管内微生物及び消化酵素により Ot α に分解される。消化管から吸収後、多くの動物種において血液を経由して主に腎臓に分布する。血漿中でほとんどの OTA は、アルブミン等の高分子たん白質と結合している。OTA の一部は、腎臓及び肝臓で CYP により酸化されるが、これら OTA の酸化物及び Ot α の毒性は OTA より低いことが示されている。OTA の血中半減期はマウスでは 1~1.5 日、ラットでは 2~2.5 日、ブタで 3~5 日、サバンナモンキーでは約 20 日との報告がある。

○芳澤座長 ここで 12 行目の消化管内微生物及び消化酵素については先ほど質問がありまして確認するというので、その内容次第でここは若干変更になるかと思えます。Ot α の T は大文字ですね。

どうぞ。

○大島専門委員 このままではほとんどが分解されてしまって。文頭にこれがあると、一部というようなことを入れないと、消化酵素によってほとんどが OT α になっているのだったら後の話が續かないという。その辺は何か表現を考えられたほうがいいと思うのですけれども。

それから、前のこれの記載のところも、率がどのぐらい壊れてとかあまり書いていなかったような気がするのですが。

○芳澤座長 そうですか、はい。

○大島専門委員 少なくとも「一部は」というふうにしてもらわないと。

○芳澤座長 そうですね、これ動物種によってもかなり違うみたいですが。

○松尾課長補佐 もとの本文で言えば 17 ページ以降になるのですけれども、確かにどれぐらいというのが明確に書いてありません。

○宮崎専門委員 数字は例えば 6 行目、7 行目あたりに 6 時間で 50%とかラットの例では書いてありますけれども。どの試験もやっていることは違うでしょうから一部という表現が良いと思えます。

○芳澤座長 OTA は消化管その他により一部分解されて何々、一部何々になるというようなことですね、そういう表現。

○宮崎専門委員 あと表現で気になったのですけれども、14 行目で OTA はアルブミン等の高分子たん白質というふうに、ここにたん白質の前に高分子がついているのですけれども、これが少し違和感があったのですけれども。前の方でもそういう表現になっていましたか。

○松尾課長補佐 34 ページの一番上の方です。

○宮崎専門委員 たん白質は高分子ですので削除して構わない。

○松尾課長補佐 そうしますと、34 ページの「アルブミン等のたん白質」という表現で。

○芳澤座長 はい。

血中半減期については本文の中では時間で書いてありますけれども、それらを少し分かりやすくする、日にちにするとこんな表現になるということでもあります。

よろしいでしょうか。

では、次にいきますか。19 行目からです。

○松尾課長補佐 実験動物を用いた亜急性毒性試験では、OTA を投与した実験動物種の全てに尿細管部位特異的な腎毒性が認められた。腎臓髓質外層外帯の近位尿細管 (S3) には、巨大核細胞及び肥大した細胞が見られ、尿細管の委縮及び組織破壊も観察された。ラットにおいて、これら腎臓への OTA の影響は用量及び投与期間依存的であることが示

されている。実験動物による亜急性毒性試験では、最も低い用量で毒性が認められたのはブタ（雌）で、90日間OTAを混餌投与した結果、8 µg/kg体重/日のOTA用量より、腎臓における尿濃縮能の低下及び尿細管における退行性変性等の病理所見が認められた。LOAELはブタで8 µg/kg体重/日であった。

○芳澤座長 どうぞ。

○渋谷専門委員 この試験ですけれども、90日間ではなくて、4か月間。44ページの3行目なのですけれども、はっきりは書いていないのですけれども、90kgまでに増体重する4か月間投与して、その90kgになったときの病理所見として退行性変性が見られています。

○芳澤座長 となりますと、毒性のまとめの部分の93ページからのところの表現との整合性はどうですか。

○渋谷専門委員 そちらも変更しなければいけないと思います。

○芳澤座長 ここも90日間、これを受けてここに書いていますね。

○松尾課長補佐 こちら確認して適正にしますけれども、多分試験期間として4か月間で、変性が確認されたのが90日だということから、用いたものですので、ここは確認して修正します。

○芳澤座長 どうぞ。

○山田専門委員 23行目に19行目の頭と同じことが繰り返されています。「実験動物による亜急性毒性試験では」というのが書かれているのですけれども、このパラグラフはこの試験のことを書いているので、ここにもう一度これを書く必要はないのではないかと思います。削除。

○芳澤座長 これは削除するということでしたね、はい。

毒性所見に関わるような用語の使い方等で、もし改善する必要があるところがあったら御指摘いただきたいと思いますけれども。

よろしいでしょうか。

では、次の慢性毒性、28行目から36行目まで。

○松尾課長補佐 慢性毒性・発がん性試験では、げっ歯類にOTAを経口投与すると雄特異的に主に腎臓髄質外帯に腎細胞腺腫及び腎細胞癌が発生した。NTPにおけるラットに0、21、70又は210 µg/kg体重のOTAを週5回強制投与した2年間発がん試験では、用量に依存して70 µg/kg体重以上のOTA投与群で雄ラットの腎臓に腫瘍が認められた。NOAELは、雄ラットで0.021 mg/kg体重（週5日投与）であった。このNTPにおけるラット発がん性試験の結果より算出したBMDL₁₀は16.1 µg/kg体重/日であった。一方、ブタを用いた慢性毒性試験では、40 µg/kg体重/日のOTAを2年間投与した結果、尿細管萎縮や間質の繊維化等、進行性の腎臓障害はみられたが、がんの誘発は認められなかった。

以上でございます。

- 芳澤座長 この部分についていかがでしょうか。どうぞ。
- 熊谷委員長 「NTPにおけるラット」というのは読みにくいので、NTPによるというのを2年間発がん試験の前に置くか、あるいはNTPにより行われたという表現の方がいいのではないかと思います。
- 芳澤座長 29行目とその後の32行目にも似たようなNTPが出てきますけれども、NTPにより実施された2年間の発がん試験ということ、ここはそういう表現に少し変えるということで。
- 前田上席評価調整官 そうしますと、ここの29行目から30行目のところですが、0、21、70、210の用量とか週5回投与とございますけれども、ここもNTPによって実施されたラット2年間発がん試験ではというふうにパサッと簡単にするという手もありますが、いかがでしょうか。
- 芳澤座長 今の御提案は、用量は一々書かなくていいのではないかと思います。その後にNOAEL、これは重要な情報ですから。
- 三森委員 座長、よろしいですか。
- 芳澤座長 はい、どうぞ。
- 三森委員 その32行目のNOAELですが、これは週5日ベースの値ですよ。0.021 mgは、これやはり/日ですか。
- 芳澤座長 はい。
- 三森委員 ですから、94ページでしたか、15 µg/kg 体重/日相当、これを入れておいた方がよいと思います。
- 芳澤座長 そうですね。これは117ページの6行目にありますから、これをここに書いておくと。
- 三森委員 それで、その後ろのNTPにおけるラットの発がん性試験の結果より算出したBMDL₁₀、これが16.1ということで、ここでもう一回否定しなければいけないですね。これを使わなくて2年間発がん性試験のNOAEL 15 µgを採用したという文章を入れるということになりますね。
- 芳澤座長 ここにそれを書くのか、その後に手引きを採用してこちらとしたとなっているのですけれども。紛らわしいですかね。
- 松尾課長補佐 先ほどの御意見、ここにBMDL₁₀を載せるだけだと確かに位置づけがわかりにくいという話がありましたので、これを載せるのであれば先ほど山田先生からいただいたように否定する文章が必要でしょうか。
- 芳澤座長 これはどうですかね、あえてここに書くとかえって複雑になりますね。むしろ本文の中にまとめのところで書いていますから、ここではこの2行はカットしましょうか。
- では、削除という方向で、すっきりさせると。ありがとうございました。
- 宮崎専門委員 すみません、このNOAELのところ、32行目の0.021だけmg単位に

なっていて。

○松尾課長補佐 申しわけありません、 μg 単位に修正します。

○芳澤座長 どうぞ。

○小西専門委員 繰り返しになって恐縮なのですが、28 行目の雄特異的というと雄しかならないようなイメージがあるので、主に雄においてというふうに変えたらいかがかと思います。

○三森委員 さっきと同じことです。

○松尾課長補佐 そうですね、すみません。

○三森委員 肝細胞腫瘍を入れなければいけないですね。

○小西専門委員 まとめのところに入れているので、ここに入れるかどうかというところは、私はその必要はないと思っております。

○三森委員 感受性が高いのは腎臓ですから。

○芳澤座長 はい。28 行目は毒性のまとめのところで修正しますので、その表現をここに反映させるということで、ここはかなり修文をするということになりますけれども。

○山田専門委員 すみません、細かいことなのですが、2 つありまして。1 つは 29 行目の最初に腎臓髄質外帯と書いてあるのですが、20 行目に腎臓髄質外層外帯と書いてあって、この後外層外帯という表現も出てくるので、同じものだと思うので、多分一番長いのに統一したらどうかと思います。これは、この「腎臓髄質外層外帯」というのが正式な名前なのですよね。

あと、30 行目から 31 行目に「用量に依存」してという表現があるのですが、頭に書いてあるよりは、用量に依存して雄ラットの腎臓に腫瘍が認められたと後ろにきたほうが、用量に依存して $70 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重以上のというふうになると分かりにくいので、後ろにした方がいいと思います。

以上です。

○芳澤座長 はい。腎臓髄質外層外帯という言葉が 20 行目にありますが、29 行目をそれにする。それからあとどこにありますかね。

○山田専門委員 116 ページの 2 行目と 10 行目、それぞれ少し違う表現になっています。それだけだと思います。

○芳澤座長 はい、統一する。

28 行目から 36 についてかなり修文して、結局どうなったかというのはなかなか確認しようがなくなってきたのですけれども。他にいかがでしょうか。

それでは、次に、38 行から次のページの 3 行目まで。

○松尾課長補佐 遺伝毒性試験において、遺伝子の点突然変異は検出されていないが、培養細胞を用いた試験で染色体異常が検出されている。また、トランスジェニックラット (*gpt delta*) を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験で腎臓髄質外層外帯に 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なかった。

○芳澤座長 この部分はいかがでしょうか。

特になければ次にいきます。

○松尾課長補佐 OTA 又はその代謝物が DNA と共有結合して付加体を形成するかどうかについては不明である。培養細胞を用いた試験並びにげっ歯類及びブタへの OTA 投与により DNA 付加体が検出されたとする報告もあるが、現時点ではその構造が特定されていない。一方、同様の試験で DNA 付加体が検出されなかった報告もあり、ラベルされた OTA を投与した付加体形成試験では、OTA の DNA 付加体は検出されなかった。以上より、OTA はラットの腎臓髄質外層外帯に欠失変異を誘発するものの、その変異が OTA の DNA に対する直接作用に起因して生じるという証拠がない。従って、現時点では OTA を遺伝毒性発がん物質と結論することは難しいと考えた。OTA の非遺伝毒性としてのメカニズムとしては、細胞周期の破たん、細胞増殖とアポトーシスの変化、酸化ストレス、ミトコンドリアの機能低下、MAP キナーゼ等のシグナル伝達の変化、フェニルアラニン-tRNA 合成酵素、タンパク合成酵素阻害、ヒストン等のアセチル化阻害等、がんに関与する様々な原因が寄与しているとする報告が多数ある。これらの知見より、本専門調査会では、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、間接的に作用する非遺伝毒性発がん物質と考えるのが妥当と判断された。

以上でございます。

○芳澤座長 この部分はいかがでしょうか。どうぞ。

○大島専門委員 8 行目からの記載なのですけれども、「ラベルされた」ではなくて、多分「放射ラベルした OTA を投与した試験では」だけで、付加体形成試験もいないのではないかと思いますのですけれども。「放射ラベルした OTA を投与した試験では」、でいかがでしょうか。

○芳澤座長 はい。ではそのようにこのところは修正するということが妥当かと思えます。

どうぞ。

○渋谷専門委員 欠失変異が認められているのですけれども、それに対する解釈を何もしていないのですけれども、何か 1 文入れた方が良いのではと思うのですが。

○芳澤座長 例えば毒性のまとめの。

○渋谷専門委員 毒性のまとめでもしてないですね。

○芳澤座長 10 行目ですね。

○渋谷専門委員 はい。

○芳澤座長 例えばどういう文章が妥当ですか。

○渋谷専門委員 山田先生、お願いできますでしょうか。

○山田専門委員 この 5 行目からのパラグラフのところにですか、その前ですか。

○渋谷専門委員 10 行目に。

○山田専門委員 以上よりというところに。

○芳澤座長 これは 116 ページの冒頭のトランスジェニックラットのところとも関係してくることですね。

○渋谷専門委員 そうです。

○芳澤座長 どちらに入れるのが妥当でしょうか。

○山田専門委員 ただ、10 行目は欠失変異を誘発するけれども、それが OTA の DNA に対する直接作用に起因して生じるという証拠がないということで、それで欠失変異はあるけれども、その原因ははっきり OTA とは言えないという書き方で否定できているかなと思ったのですけれども。

○渋谷専門委員 私が申し上げているのは、その欠失変異が発がん性に結び付くかどうかという解釈を入れるべきであるということでございます。

○芳澤座長 どうぞ、三森先生。

○三森委員 これはこの実験をされた梅村先生に質問したときに、欠失変異から腎腫瘍にいくメカニズムは不明であるとおっしゃっており、そこから先に進まないです。問題なのはその後の点突然変異が出てこないというところがとても大事ではないかというそういう議論であったと思います。

○渋谷専門委員 ですので、そういう 1 文を入れたほうがよいと思います。

○三森委員 そうすると、毒性試験のまとめに入れたほうがよいですね。

○渋谷専門委員 はい。

○三森委員 94 ページの方。

○山田専門委員 94 ページですと、24 行目あたりからトランスジェニックラットを用いたというので今と同じことが書いてあるので、この「報告されている」の後ろに何か 1 文入れるということで考えさせていただきます。

○芳澤座長 はい。それで健康影響評価はこのままで置くと。はい。

他いかがでしょうか。

それでは、21 行目、ヒトへの影響の部分ですが。

○松尾課長補佐 ヒトへの影響に関して、バルカン風土病腎症及び関連してみられる泌尿器系腫瘍との疫学上の関連についての報告は、アリストロキア酸等の他の環境要因と共に、OTA もこれらのヒトの疾病の要因である可能性を示唆している。しかし、それら風土病を含め、OTA をヒトの腎障害又は泌尿器系腫瘍の原因物質と結論付けることのできる十分な科学的根拠は得られていない。

以上でございます。

○芳澤座長 これはこれでよろしいですか。

それでは、27 行目から。

○松尾課長補佐 以上をふまえて、本専門調査会では、OTA について TDI を設定することは可能であると考えた。OTA については、非発がん毒性と発がん性の知見が得られている。OTA の発がん性に対する遺伝毒性の関与は不明であるが、先に述べたように、関

値を設定することが可能と判断した。非発がん毒性としてのブタの LOAEL は、腎機能低下及び形態変化の 8 µg/kg 体重/日であった。一方、発がん性の LOAEL 及び NOAEL は NTP 試験のラットに用いられた投与量より、70 µg/kg 体重及び 21 µg/kg 体重（いずれも週 5 回投与）である。なお、OTA のヒトを対象とした知見は限られており、用量反応関係の検討に利用可能な知見がないことから、動物試験の結果に基づいた評価を実施した。

以上でございます。

○芳澤座長 いかがでしょうか。

28 行の OTA については非発がん性と発がん性の知見が得られている、これもあえて必要ですか。非常にあいまいな表現ですね。いきなり発がん毒性としての LOAEL と言ってもいいのではないかと思います。

○松尾課長補佐 それでは、28 行目の「OTA については」から「得られている。」までを削除させていただきます。

○芳澤座長 TDI の設定に関するまとめ方でありますので。ヒトではないから動物実験の結果に基づいた評価をこれらをベースにしてやるということ。

そうすると、次は 36 行にいきますね。

○松尾課長補佐 非発がん毒性に関して、各試験から得られた LOAEL の最小値は、ブタの 90 日間混餌投与試験における腎臓の酵素活性の変化及び腎近位尿細管の形態変化に基づく 8 µg/kg 体重/日であった。この LOAEL を根拠に、不確実係数 500（種差 10、個体差 10、不可逆的な腎障害を指標とした LOAEL 使用 5）を適用して、OTA の非発がん毒性に関する TDI は 16 ng/kg 体重/日となった。

以上でございます。

○芳澤座長 ここのパラグラフについてどうでしょうか。

○山田専門委員 すみません、この 90 日間って先ほど 4 か月にすると言っていたものだったのではないかと思います。

○芳澤座長 これは確認して、ここは必要があれば変えると。ありがとうございます。

次の発がんのところもいきましょうか、その対比になりますので。

○松尾課長補佐 発がん性に関しては、「手引き」における「II. 発がん性に対する遺伝毒性の関与が不確実」に該当すると判断し、発がん性に関する NOAEL をもとに TDI を設定することとした。十分なデータが得られている米国 NTP のラットの 2 年間発がん試験において、NOAEL は 21 µg/kg 体重（15 µg/kg 体重/日に相当）であった。この NOAEL を根拠に、不確実係数 1000（種差 10、個体差 10、発がん性 10）を適用すると、OTA の発がん毒性に関する TDI は 15 ng/kg 体重/日と設定された。

以上でございます。

○芳澤座長 ここまでについていかがでしょうか。

○山崎専門委員 よろしいですか、細かい点ですけれども。腎障害と腎臓障害が、腎臓髓

質と腎髄質がありますので、どういうふうにするかというのをもう一度事務局でお願いします。

○芳澤座長 はい。

NTP は前のところにも出てきておりますので、米国 NTP というふうに断るのであれば前にも米国というふうに。それから、「十分なデータが得られている」というのをあえて付け加える必要があるのかどうか、この辺も前に出ていますから、ここであえて書く必要はないかと思えます。

○松尾課長補佐 それでは、「十分なデータが得られている米国」までを削除して。あと、すみません、NOAEL の 21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重のところ（週 5 日投与）が抜けていましたので、それを記載します。

○芳澤座長 他いかがでしょうか。どうぞ。

○渋谷専門委員 不可逆的な腎障害を指標とした LOAEL を使用ということで、不確実係数が 5 を与えられているのですけれども、大体 LOAEL 使用となるとデフォルトだと大体 10 になるのかなという気はするのですが。

○芳澤座長 これは前回も少し議論になったところで。その点、事務局から。

○渋谷専門委員 そうですか。個人的には 5 でいいかなと思っているのですけれども。

○前田上席評価調整官 食品安全委員会の評価において、LOAEL2 をとるケースもございまして 3 をとるケースもございまして 10 をとるケースもございまして。ただ、前回の御議論でこちら 5 にしようということで。

○芳澤座長 よろしいでしょうか。

○渋谷専門委員 はい。前回出席していないのですけれども。

○芳澤座長 小西先生、どうぞ。

○小西専門委員 私も前回出席していないので変な質問かもしれないのですが、TDI を 2 つ設定するということになりますよね。そのとき日本語で非発がん性に関する TDI、これは英語で言うとどうなるのですか。やはりこれは英語で発信するということを考えて作った方がいいと思うので、発がん性を毒性に解する TDI とか非発がん性をどう訳すのかという、どんな考え方でされるのかと思いました。

○芳澤座長 どうぞ。

○前田上席評価調整官 この発がん影響と非発がん影響についてはそれぞれ TDI を設定するというのはこちらの清涼飲料水の手引きにもございますが、もし英語で訳すとすれば、発がん性をエンドポイントにした試験と非発がん性をエンドポイントとした試験とか、そのあたりはいろいろと工夫をさせていただきたいと思えます。

○小西専門委員 そうすると、今後暴露評価をするときに両方を使いなさいということなのですね。似ているのですけれども、1 μg 違うのですけれども、2 つ評価をしないといけませんよということになりますよね。

○前田上席評価調整官 みているエンドポイントががんなのか、あと尿細管の退行性変化

なのかというところで若干違いますけれども、そこはそれぞれ別のものとして非発がん影響についての暴露評価、発がん影響としての暴露評価ということになると思いますが、たまたま数字が 15 と 16 で似ていますので同じような数字になると思いますけれども、一応この TDI の考え方は両方それぞれについて求めるということです。

○芳澤座長 他いかがでしょうか。

それでは、次の 10 行目からのパラにいきたいと思います。

○松尾課長補佐 日本における暴露量を推定する目的で 2004 年～2010 年に食品中の OTA 汚染実態調査が実施された。調査された食品のうち、ココア、インスタントコーヒー、チョコレート、パスタ、そば麺、レーズン、缶コーヒー、焙煎コーヒー及び小麦粉から 50%以上の頻度で OTA が検出された。モンテカルロ法を用いたシミュレーションにより推計された年齢層別の体重あたりの一日 OTA 暴露量は、1～6 歳までの階層で最も高かったが、平均的な値を示す 50 パーセンタイルでは 0.14 ng/kg 体重/日、高リスクの消費者（95 パーセンタイル値）でも 2.21 ng/kg 体重/日であった。なお、2005 年～2008 年に実施された食品中の OTA の汚染実態調査の結果、食肉製品においては検出限界未満であった。

以上でございます。

○芳澤座長 よろしいですか。どうぞ。

○高鳥専門委員 実は 115 ページの 8、9、10 行とここは関係してくるのですが、10 行のところですね、「目的で 2004 年～2010 年に食品中の OTA」と書いてあるのですが、流通しているという言葉が私はここで必要になってくるのではないかと思います。つまり、国産品であるかどうかということはここでははっきりしていないわけですから、一応流通しているということは入れたほうが良いと思います。

○芳澤座長 小西先生、いかがでしょうか。

○小西専門委員 そのとおりだと思います。

○芳澤座長 では、そう変更して。ありがとうございます。

他ございませんか。

なければ次に、20 行からお願いします。

○松尾課長補佐 以上の暴露量の推計結果から、現状においては OTA の暴露量は高リスク消費者においても今回設定した TDI を下回っていると考えられた。従って、食品からの OTA が健康に悪影響を及ぼす可能性は極めて低いものと考えられる。

しかしながら、OTA の主な産生菌は異なる生育条件で異なる種類の農作物及び食品に生育し、OTA の汚染の程度は、気候等の影響を受けやすいこと、更に、OTA については、毒性の発現機序やヒトへの健康影響に関して現時点では科学的知見や情報が十分とはいえないことから、今後とも、汚染状況についてのモニタリング継続及び更なる科学的知見等の収集が望まれる。

以上でございます。

○芳澤座長 このパラについていかがでしょうか。最初の事務局からの説明、22 行目の「極めて低い」という、単に低いとするのと極めて低いという、この使い分けを考えてこの表現がいいかどうかということになるわけなのですけれども。小西先生、いかがでしょうか。

○小西専門委員 そうですね、数値的にみると 16 の 2 ですから極めてと、言えるかどうか微妙なところかと思えます。それで、今現在の状態ではそうなのだけれども、だからといってこれから先全くもう忘れ去ってもいいですよというようなことではないのですね。だから、極めてを入れてしまうとみんな安心してしまって、もうそれ以上リスク評価しなくなってしまうのではないかといううがった考え方をしてしまうので。やはりこれは極めてではなくしたほうがいいのではないかと個人的には思います。

○芳澤座長 恐らく桁が 1 桁違うとかそういうのであれば極めてという表現も妥当だろうけれども、ここではあえてつける必要もないのではないかということですね。

○山崎専門委員 私も小西先生の意見に賛成で、やはりモンテカルロした場合に 95% 未満ですよね。やはり 15 と 2 とした場合には、これは極めてはきついのかなという感じを受けました。

○芳澤座長 はい、ありがとうございます。

最後の 2 行、今後とも、モニタリング等の科学的知見の収集のことを書いてありますけれども。最初事務局から発言がありましたけれども、リスク管理に関わるようなことを書くか書かないかということになりますけれども。

どうぞ。

○小西専門委員 そうですね。自ら評価の場合とそれから諮問された場合とはやはり方向性というかこちらの態度が違うのでしょうか。

○前田上席評価調整官 いや、それはどちらも科学的に中立、公正に評価をするということには変わらないということでございます。ただ、評価要請を受けている場合はそのリスク管理機関のリスクアセスメントポリシーというものがきちんと食品安全委員会場で説明をされ、評価した後に評価結果をどう生かすかということがあらかじめ示されているのに対して、こちらの自ら評価についてはそういうアセスメントポリシーをリスク管理機関から聞くということがまずないということですが、まずハザードを同定して、そしてリスクの程度を評価していくという点では全く変わらないというところでございます。

○小西専門委員 そうしますと、DONNIV のときには基準値の設定に関して少し触れていると思うのですね。あのときと今回の OTA とはどのような違いがあるのでしょうか。あのときには PMTDI を設定して、それに対して 95% でしたか、うろ覚えですけれども、超える部分があったからそれを根拠にそのように書いたということになるのでしょうか。

○前田上席評価調整官 DON と NIV、こちらも自ら評価ということですが、その評価のちょうどこの部分にあたる場所につきましては、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検討することが望ましい

と考えるというところまで記載をしているところです。

○小西専門委員 今回と DON、NIV との違いは何があるのかということが納得できれば、ここの部分で極めて低いか低いだけで、モニタリングだけを記述するというところで進んでいけると思うのですけれども。何かそのところで根拠はおありになりますか。

○山本評価第二課長 そこはむしろ事務局から冒頭どういうリスク管理のコメントを書こうかということで問題意識として提案させていただいている部分ですので、今回自ら評価ずっと進めてきた中でどこまでどう書くのかなというところを御意見聞かせていただければと思います。

少し重い言い方、適切なリスク管理措置を講じることが望まれるというようなことは我々の立場として書くのは問題ないと思います。それをどこまで書くかというようなことです。

○芳澤座長 この辺について率直な意見交換をできればと思います。いかがでしょうか。

そもそもオクラトキシン A を自ら評価の項目として挙げたのにもかかわってくるのではないかなと思うのですけれども。いろいろと JECFA であるとかいろいろな国際的な動向なども一応背景にしながら専門調査会としてはこの問題を扱ってきたのではないかなと思うのですけれども、その今リスク管理の方に一步踏み込むというか、そこに関わるような表現をここでするかしないかということになりますけれども。

どうぞ。

○小西専門委員 すみません、私ばかり申し上げて。1 つ御提案なのですけれども、実態調査をした結果、先ほど高鳥先生からもお話がありましたが、ほとんど輸入食品が汚染されているということでございまして、これは評価書にその結果というのが出ているわけではないのですが、輸入食品からの汚染ということを考えますと、もうコーデックスで基準ができているというので、我が国のは基準がないとなると、正直規格外の食品が入ってくるおそれは否めないで、そういう理由が1つ。

それからあと、だんだん食生活形態が欧米化してきていますので、小麦をとる量も多いですし、オクラトキシン汚染の食品をとる量がふえてくる可能性があるだろうと予想されます。そうすると、この最初のころにヨーロッパの基準というのが載っていますけれども、ヨーロッパの基準は非常に厳しいものでありまして、コーデックスよりも厳しいもので、これはやはり欧米の食品摂取形態から考えて決めていると思うのですけれども、日本も今の食事形態においては暴露的には低いけれども、今後変わってくる可能性があると考えます。その予想からやはり規格基準を考えてもよろしいのではないかなというような1文を入れたらいかがかと思えます。

○芳澤座長 ありがとうございます。

他の委員の方でお考えがありましたら御発言いただきたいと。

今の御提案についていかが、事務局から何か。

○山本評価第二課長 他になければ提案させていただいて。

○芳澤座長　　そうですか、では、御発言いただきたい。

○山本評価第二課長　今の発言の御趣旨踏まえまして、また自ら評価のコメントありましたので紹介させていただきますと。自ら評価の案件というのは国民の健康への影響が大きいと考えられるもの、被害要因等の把握の必要性が高いものについて選定して我々が評価するという趣旨であります。先ほど小西委員がおっしゃったように、輸入ものでみられるということについての懸念があるということであれば、DON、NIV のときのように規格基準の必要性について検討するなど適切なリスク管理措置について考えると、文言は整理しますが、そういうのをここに足し込むということではいかがでしょうか。

○芳澤座長　　はい。御異論はありませんね。リスク評価をしたことのいわば方向性もある程度考慮しての表現をここにするかしないかはやはり重要な問題だと思います。そういう形を、今あったような表現をここに加えるということにしたいと思います。

どうぞ。

○前田上席評価調整官　この 23 行目からの段落ですが、以前アフラトキシン M1 の評価のときに評価の結果はこうでリスク管理措置はこうだというふうな流れのときに、その間に、後段の表現が重すぎるのではないかという御意見があったというものが以前ありまして、一部先生方に御検討いただいたことございますが。ここ、「しかしながら」と書きますと非常に後半が重い印象になってしまいます。例えば 23 行目の最初、「なお」とかという形にするという手も考えられますが、よろしいでしょうか。

○小西専門委員　その 22 行目の「健康に悪影響を及ぼす可能性は低い」、「極めて」を消して低いと考えられる、これ現状においてなので、現時点ではとか現状においてはというような言葉を入れられると、次に「なお」の後が続けやすいのではないかと思います。

○芳澤座長　　はい。どうぞ。

○前田上席評価調整官　20 行目に「現状においては」というのがございますが、21 行目からの文も現状においてはと入念的に書いたほうがよろしいでしょうか、それとも 20 行目の「現状においては」で書かれていますか、いかがでしょうか。

○芳澤座長　　22 行目の言葉というのはかなり強い内容を持っていますから、そうですね。言葉が 2 つ出てくるのは少しくどのような感じもしますけれども。

○小西専門委員　20 行目の「現状において」を外して、22 行目に持ってくるのはいかがでしょうか。

○芳澤座長　　これ文章を続けたらどうですか。この辺を続けて 1 文にしたら。

○前田上席評価調整官　下回っていることが。

○芳澤座長　　この「現状において」が下の方にもどちらにもかかるような表現方法。

ここの最後のパラについては少しリスク管理関係の文言も入れますので、少し全体に文章が変わるかもしれません。これは修文した後その内容を確認していただくようにしたいと思います。

次にいきます、今後の課題。これは読みませんけれども、4 項目挙がっていますけれど

も、これについていかがでしょうか。

○大島専門委員 最初の項目ですが、科学的データで切ると、データをどうするのですかというか、集積するのか解析するのか、何かをつけないと課題にはならないのではないですか。

○松尾課長補佐 下に合わせると収集というふうな形になるのですが。

○大島専門委員 集積。何かつけないとおかしいと思います。

○芳澤座長 科学的という言葉は必要ないですね、特に、これも。収集と。

他いかがでしょうか。どうぞ。

○小西専門委員 ポツ 3 つ目の腎臓影響に特化してしまってよろしいのでしょうか。健康影響とかではなくて。

○芳澤座長 健康影響ですね。

最後のところ、国内外の食品という表現でよろしいですか。

○小西専門委員 これはどういう目的なのでしょう。規格基準をつくるほうが望ましいという文章を入れてしまえば、この食品に対しての汚染調査がリスクマネジメントの省がやるのではないのでしょうか。

○熊谷委員長 規格基準の対象食品についてはそうなのですが、その他についてはデータがないことになってしまうので、どうですかね。

○小西専門委員 対象食品も決めるまでには全部の食品をやるのではないのでしょうか。

○熊谷委員長 いや、そのときの汚染実態は分るのですが、もちろんそれで。そのときだけでよければ。

○高鳥専門委員 多分これ最後のことは今回議論している中で先ほど流通しているという、要するに食品というのは国産、ドメスティックなのか輸入ものなのか、これがよく分からない状態で実は流通している。多分この本文の中もそうなのですが、国内、国産のものについての食品原料または食品というものについては実は農水省で出されているデータだけしかない。だから、もう少し食品という幅広く国産のものについてデータを収集したいという、そういう意味なのではないのでしょうか。国内外とは書いてあるけれども。

○熊谷委員長 いろいろの中にはたくさんあると思うのですね。それも含まれるでしょうし、それから将来気象の変化でどうなっていくかというのは、この規格基準を作るにあたってデータを集めただけで足りないだろうということなども考えられます。将来にわたってこう今はリスク評価書をつくりましたけれども、そういう事態の変更に伴ってこのリスク評価書を見直すことも当然あり得ることだと思います。ですので、お金が許せば、国民の税金でまかなうことができれば、調査を継続した方が良いと思います。

○芳澤座長 その上の 26 行目にあります「汚染状況についてのモニタリングの継続」というのを受けてここに項目を挙げているようなことになりますけれども。これはこれでよろしいかと思います。

この他になければ、今後の課題についてはこの 4 つぐらいになりますけれども。

予定の時間を少しオーバーしてしまいました。この食品健康影響評価について何かお気づきの点がありましたらお願いしたいと思います。どうぞ。

○宮崎専門委員 すみません、少し戻ってしまうのですが、116 ページの 37 行目、ブタの試験のところで、LOAEL の影響の表現が他のところでは尿の濃縮という表現になっているのですが、ここで腎臓の酵素活性の変化というふうにはここだけ違う表現になっているのですが、この辺はどういう意味があるのでしょうか。

○松尾課長補佐 ここについては統一させていただきます。尿濃縮能の減少というふうには、指標としていることが明確なものについて統一的に書かせていただきたいと思います。

○宮崎専門委員 尿濃縮能の低下というふうには。

○松尾課長補佐 はい。

○芳澤座長 他いかがでしょうか。どうぞ。

○長島専門委員 今言葉使いのことが出ましたので、1 つお聞きしたいことがあります。たん白質という言葉がいろいろ出てきますが、片仮名であったり平仮名であったり漢字が入っていたりとか、あるいはたんぱくであったりたん白質とかいろいろ出てきますので、何かに統一をしたほうがいいと思います。ちなみに食品安全委員会ではたん白質は片仮名とか平仮名とかという決まりはあるのでしょうか。

○前田上席評価調整官 一般的には片仮名タンパクを使っています。

○長島専門委員 雑誌などによって異なるので、我々がものを書くときに悩むことがあります。

○芳澤座長 よろしいでしょうか。

それでは、一通りこの評価書案の最初のところから最後の食品健康影響評価のところまで一応御審議いただきました。大方このたたき台（案）については方向性としては了解していただいて、幾つか修文する部分が出てまいりましたけれども。これらの先生方からいただいた御意見御指摘を一応反映しまして、評価書（案）については修文する必要があるかと思えます。それについては私に一任していただいて、事務局と御相談した上で、またその後内容については確認をいただくような手続きにしたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

御異論ないようですね。ありがとうございました。

それでは、今後いただいた意見とか御指摘を踏まえまして修文案を策定し、各専門委員に御確認いただき、最終的な御了解をいただきたいと思いますと考えておりますので、お忙しいとは存じますが、御協力よろしくお願ひいたします。

また、最終的な評価書案に御了解をいただきましたら、その内容を食品安全委員会に報告したいと思っております。

事務局から、他にございますでしょうか。

○松尾課長補佐 特にございませぬけれども、今後の手続き確認させていただきます。今座長からありましたように、皆様の御了解を得次第、親委員会に提出させていただきますし

て、その後パブコメを 1 回ずつ終えた上でまた取りまとめという形に進めさせていただきまので、御了解よろしくお願いいたします。

○芳澤座長 非常に長い間この自ら評価のオクラトキシシ A のリスク評価をやってまいりまして、かなりボリュームのある評価書になりました。いろいろと御協力いただきましてありがとうございます。

それでは、本日の議題は以上です。

次回については日程調整の上、また事務局からお知らせしますのでよろしくお願いいたします。

現在の専門委員による調査会の審議は今日が最後となります。2 年間、長い間御協力ありがとうございました。再任される委員の先生方もおられますけれども、引き続きよろしくお願いいたいというふうに思います。

長時間の御審議、本当にありがとうございました。