

かび毒・自然毒等専門調査会

第40回会合議事録

1. 日時 平成28年7月28日（木） 10：00～11：50

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

- (1) フモニシンに係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

宮崎座長、荒川専門委員、川原専門委員、合田専門委員、小西専門委員、
佐藤専門委員、渋谷専門委員、杉山専門委員、鈴木専門委員、
豊福専門委員、長島専門委員、吉成専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

新井専門参考人、本間専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、橘評価調整官、
田中課長補佐、大谷評価専門職、小山技術参与

5. 配布資料

資料1 「Ⅰ 背景」

「Ⅱ 評価対象」

「Ⅲ 評価対象物質の概要」

「Ⅳ 安全性に係る知見の概要 1. 実験動物等における体内動態
（（2）生化学パラメータまで）」

資料2 「Ⅳ 安全性に係る知見の概要 2. (3) 慢性毒性・発がん性」

資料3 「Ⅳ 安全性に係る知見の概要 2. (5) 遺伝毒性」

資料4 フモニシンB1の発がん性について

参考資料1 フモニシン評価書（骨子案）

参考資料2 「IV 安全性に係る知見の概要 2. (1) 急性毒性」

参考資料3 JECFAとEFSAの評価概要

参考資料4 食品中のフモニシン汚染実態調査（厚生労働省）の結果

参考資料5 飼料及び飼料原料中のフモニシン汚染実態調査（FAMIC）の結果

参考資料6 飼料中のフモニシンの家畜等への移行調査（農林水産省）の結果

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、第40回「食品安全委員会かび毒・自然毒等専門調査会」を始めたいと思います。

本日は13名の専門委員が御出席でございます。欠席の専門委員は、久米田専門委員、矢部専門委員の2名でございます。

また、本日は専門参考人として2名の先生に御出席いただいております。

東京大学大学院薬学系研究科研究科長の新井洋由先生。よろしくお願ひします。

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長の本間正充先生です。よろしくお願ひします。

さらに、食品安全委員会親委員会からは4名の委員に御出席をいただいております。よろしくお願ひします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の資料でございます「第40回かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」をご覧くださいと思います。

それでは、議事に入ります前に、事務局より本日の資料の確認をお願いします。

○田中課長補佐 配布資料の確認の前に、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。6月17日付で事務局長が姫田にかわりまして、川島が着任しております。

○川島事務局長 おはようございます。川島でございます。姫田の後を受けまして、一月になります。これから、いろいろと先生方に教えていただくことがあるかと思いますが、ぜひよろしくお願ひします。

○田中課長補佐 なお、前任の姫田から先生方への御挨拶状を預かっておりますので、机上に置かせていただいております。

また、7月4日付で評価調整官が高崎にかわりまして、橘が着任しております。

○橘評価調整官 橘でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○田中課長補佐 それでは、配布資料の確認をさせていただきます。

本日の配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほかに10点でございます。

資料1～4、参考資料1～6の資料を用意しております。不足の資料はございませんでしょうか。

なお、これまでの評価書及び今回の評価に係る参照文献等は、既に先生方にはお送りしておりますが、お席後ろの机の上にファイル及び一部はタブレットで用意しておりますので、必要に応じ適宜ご覧くださいませようお願ひいたします。

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などから、傍聴の方にはお配りしていないものがございます。調査審議中に引用されたもののうち閲覧可能なものにつきましては、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いただければと思います。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、事務局から、平成15年10月2日食品安全委員会決定の「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づいて必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○田中課長補佐 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します。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただい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。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

委員の皆様、提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議に入る前に、前回の専門調査会での審議内容について若干おさらいをしたいと思います。前回39回の専門調査会では、厚生労働省から佐賀県及び佐賀県内事業者が提案する養殖から提供まで管理された方法により取り扱われる養殖トラフグの肝臓に係る食品健康影響評価についての諮問説明が行われ、今後評価を進めるに当たって必要なデータ等について御議論をいただきました。現在、厚生労働省に対して資料を追加して提出するよう求めているところです。

それでは、まず、厚生労働省への追加資料要求の状況について、事務局より説明をお願いします。

○田中課長補佐 前回のかび毒・自然毒等専門調査会において御質問のありました事項につきましては、6月9日付で補足資料の提出を厚生労働省へ依頼しているところです。7月28日現在、補足資料は提出されておられません。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。ということで、こちらについては資料が提出されてから、また審議をするということになろうかと思えます。

それでは、本日の議事に入りたいと思えます。

議事1を開始したいと思います。3月の第38回かび毒・自然毒等専門調査会では、一般財

団法人日本食品分析センターからフモニシンに係る食品健康影響評価に関する調査について報告が行われました。審議の結果、今後この調査事業の成果物も参考にしながら評価骨子案の項目ごとに審議を進めていくということになりました。現在それぞれの項目の御専門の専門委員と相談の上、事務局において評価書案のたたき台の作成を進めていただいているところです。本日は骨子案を参考資料1につくっていただいていますけれども、骨子案に基づいて、「Ⅰ. 背景」から「Ⅳ. 安全性に係る知見の概要」の体内動態まで、また、慢性毒性発がん性、遺伝毒性部分について資料を準備していただいております。

それでは、事務局から説明をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、まず「Ⅰ. 背景」から「Ⅲ. 評価対象物質の概要」まで御説明をさせていただきます。資料1をご覧ください。

「Ⅰ. 背景」について、まず、「1. 経緯」では、フモニシンを自ら評価案件として決定したということが書かれております。

9行目以降で、フモニシンについて簡単に紹介をしております。まず、フモニシンB群は、FB1、FB2、FB3があり、*F. verticillioides*、*F. proliferatum*等のフザリウム属菌から産生される二次代謝産物であり、世界中のトウモロコシ及びトウモロコシの加工品から検出されているかび毒です。ヒトへの影響については、胎児の神経管閉鎖障害との関連や食道がんとの関連が示唆されております。家畜への影響については、フモニシンB群に汚染された飼料によって、ウマの白質脳軟化症やブタの肺水腫の原因となることが報告されています。また、FB1についてはげっ歯類に対する毒性試験で発がん性があるという知見もあります。

19行目からは規制についてです。コーデックス委員会、EU、米国では基準値あるいはガイダンスレベルが設定されております。一方、日本では厚生労働省が食品中の汚染実態を、農林水産省が飼料及び飼料原料のフモニシンの汚染実態を調査していますが、基準値等は設定されておられません。このようなことを背景として、2015年3月に食品安全委員会は、フモニシンを自ら評価案件として決定し、審議を行うこととされたとしております。

31行目から「2. 現行規制等」についてです。コーデックス委員会では、食品用のトウモロコシ及びその加工品中のFB1、FB2として、表1に示す最大基準値が設定されております。EUも、食品中のトウモロコシ及びその加工品中のFB1、FB2の総量として、表2に示す最大基準値が設定されています。米国では、FB1、FB2に加えてFB3の総量として、表3に示すガイダンスレベルが設定されているという状況です。

次に、「Ⅱ. 評価対象」です。フモニシンは現在までに少なくとも28種類報告されており、A群、B群、C群、P群の4種類に分類されています。

5行目からは、それぞれの特徴についての記載です。B群はFB1～FB4までありますが、水酸基の数が異なるという特徴があります。A群は、B群との違いとして、N-アセチル化体であったり、修飾体といった形になっています。C群は、B群の類似体ですが、メチル基を欠くという特徴があり、P群はヒドロキシピリジウム基を有しているという特徴がござ

います。

フモニシンは *F. verticillioides*、*F. proliferatum*等のフモニシン産生菌に自然汚染された穀物及びその加工品から検出されるかび毒です。検出されるのはほとんどがトウモロコシからであり、FB1、FB2、FB3が高頻度に検出されます。その中でも、FB1は検出頻度が高く、高濃度で検出されることがあるという報告があります。フモニシンB群以外のフモニシンについては、産生菌を培養するという条件により産生が認められていますが、野外で汚染された穀物からはほとんど検出されないとされております。

20行目からは、モディファイドフモニシンに関する記述となります。一部のフモニシンでデンプンやタンパク質等のマトリクスに捕捉されて不溶性となった、一般的な検出法では検出できないというものが存在するということが確認されております。これも含めて、化学的修飾を受けたフモニシンは、マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシンと呼ばれており、これらに関する毒性や暴露量の知見は少ないという状況です。

30行目からは、ヒトや動物への影響について書かれています。B群に汚染された飼料が原因となった、ウマで致死性の白質脳軟化症、ブタで肺水腫が見られます。ヒトではトウモロコシを主食とする地域で、フモニシンB群の摂取と胎児の神経管閉鎖障害との関連や、食道がんとの関連が示唆されております。また、後ほど別途御説明させていただきますが、FB1については毒性に関する知見として、げっ歯類で発がん性があるという結果もあります。FB2、FB3はFB1に比べると汚染濃度が低く、毒性の知見も少ないのですが、FB1と同時に検出されることが多いことから、JECFAまたはEFSAの評価においてもFB1、FB2、FB3のグループTDIが設定されております。

以上のことから、本調査会における評価対象物質はFB1、FB2及びFB3とし、マスクドまたはモディファイドフモニシンについての現在の知見は別添に整理する、と結んでいます。

次に、「Ⅲ. 評価対象物質の概要」です。6～7ページにかけて、FB1、FB2、FB3の名称、分子式、構造式、物理化学的特性などを記載しております。

8ページの10行目からは、「3. 産生生物」についてです。1988年にフモニシン類の中でFB1が汚染トウモロコシから最初に発見されました。その後、1998年に産生菌は *Fusarium verticillioides* (Sacc.)Nirenbergと命名されました。

現在では、*F. verticillioides*、*F. proliferatum*が、トウモロコシが検出される主なフモニシン産生菌として報告されており、天然に存在する主要なフモニシンであるFB1、FB2、FB3の産生能があるということが知られております。

また、*Aspergillus niger*にFB2やFB4の産生能があるということも報告されております。市販ワインやレーズンからFB2やFB4が検出されるということが報告されていますが、検出されるFB2及びFB4の濃度は低いということです。

32行目からは分布や感染についてです。*F. verticillioides*及び*F. proliferatum*は、アメリカ、カナダなど日本も含む世界中に分布しております。これらのフザリウム属菌はトウ

モロコシの赤かび病の病原菌であり、フモニシン蓄積との高い相関が見られます。また、これらは通常土壌に生息する土壌腐生菌であり、健全に見えるトウモロコシの可食部や根、茎、葉からも検出されることがあります。感染経路については、トウモロコシの根や茎等に生息しているフザリウム属菌の分生子が、大気または雨によって飛散し、トウモロコシの絹糸からトウモロコシ穀粒に感染するとの報告もあります。

9ページの6行目からは、生育条件に関する記述となっております。フモニシン産生菌は水分活性が0.90以上で比較的高い温度範囲で生育し、トウモロコシの穀粒形成期の気候が比較的高温で湿度が高い場合に感染率が増加するということが報告されています。また、フモニシンはトウモロコシの収穫前、または乾燥初期に産生され、通常、穀類の貯蔵中にフモニシン濃度が増加することはありませんが、湿度や保管の条件が不適切な場合に、フモニシンの産生菌が増殖し、フモニシン濃度が増加するということが報告されています。以上となります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま評価書案の「Ⅰ．背景」、「Ⅱ．評価対象」、「Ⅲ．評価対象物質の概要」について事務局から御説明いただきましたけれども、ただいまの御説明に対して御質問や御意見がありましたら、よろしく願います。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

「Ⅰ．背景」は書いていただいたようなことだと思いますけれども、「Ⅱ．評価対象」については、昨年35回の調査会で1回議論をしていただいておりますが、この評価書に書いていただいて、今、事務局から説明があったようなことを踏まえて、フモニシンのB1、B2、B3を評価対象とすると、この資料でも記述していただいております。こちらについては改めて御確認をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

評価対象をこの3つにするということと、モディファイドフモニシンについても大分御議論をいただきましたが、こちらについてはデータがまだ限られているけれども、注目して注視していかなければいけないということで、現在の知見を別添として取りまとめるということで御確認をいただいておりますが、よろしいでしょうか。

○長島専門委員 非常に細かいことで恐縮ですが、5ページの6行目のところで「マスクド又はモディファイドフモニシン」と書いてありますが、るのですが、「マスクドフモニシン又は」としたほうがよろしいかなと思います。いかがでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。では、そのように事務局のほうは修正をお願いします。

そのほかにいかがでしょうか。では、評価対象については、B1、B2、B3とするということと、マスクドフモニシンまたはモディファイドフモニシンについては別添に整理するというので、事務局に作業をお願いしたいと思います。

「Ⅲ．評価対象物質の概要」についてですけれども、構造式等、物理化学的な特性あるいは産生生物等について記載していただいておりますが、この辺について、お気づきの点はございますでしょうか。構造式等については合田先生に御助言をいただいたと思います。

○合田専門委員 略称でFB4が文章上に出てきますけれども、FB4は前にフモニシンB4とは書いていないですね。読めなくはないのですけれども、Fがフモニシンだから、どこかでFB4が初出のときにフモニシンB4としてやらないとまずいのではないのでしょうか。一番最初には、FB3までしかやっていないです。

○宮崎座長 1ページの9～10行目のところで、FB1、FB2、FB3。

○合田専門委員 FB3まではやっているのですけれども、後半でFB4が出てきますから。

○宮崎座長 そちらも修正をお願いします。ありがとうございます。

それでは、もう一回「Ⅲ. 評価対象物質の概要」に移りますけれども、こちらについては、産生生物の名称等についても渡辺先生、これでよろしいでしょうか。

○渡辺専門委員 はい。

○宮崎座長 産生生物の名称等を御確認いただければと思います。

○豊福専門委員 今のFB4の話で、そうすると4まであるけれども、なぜ1、2、3までが対象なのかを一言書いておいたほうがいいのではないですか。今の記述だけでは、4ページの16行目に「トウモロコシからFB1、FB2及びFB3が高頻度に検出される」とあるだけです。これが一つの理由なのでしょうけれども、もう一言、4についてはこういう理由だから対象外にしているということを明記したほうがいいのではないかと思います。

○宮崎座長 B群には4まであるけれども、なぜ4を対象にしなかったかというところをもう少し明確にということですか。

○豊福専門委員 そういうことです。

○宮崎座長 その辺の記載方法は文章を工夫していただいて、事務局。

○合田専門委員 4はどこまでわかっているのですか。全部わかっていたのか。

○吉成専門委員 4はそもそも標準品が売っていないので、実態調査のデータはほとんどないという状況です。恐らく3より、さらに少ないという示唆はされております。

○宮崎座長 標準品がなくて、汚染実態を全然調べられていないわけですね。

○吉成専門委員 はい。

○合田専門委員 例えば、出てきているけれども、多分マイナーだったのではないですか。構造決定が3までは間違いなくフィクスされたのですけれども、4まではどうだったかというのはいわかりません。4は多くの場合、基本的には余り言及していないですよ。ものが出ない場合も多いのではないですかね。皆さんはどうせメジャーなものから決めていきますから。そんなことはないですか。

○吉成専門委員 4と2はたしか同位体ですよ。LC/MS/MSで2をはかっていると4のピークも時々ちょびっと見えることがあるので。

○合田専門委員 だから多分、標準品がないという話でやらないのではなくて、要するに4も存在は確認をされているが、存在量は少ないと思われるのでとか、何かそういうような文章ですよ。

○吉成専門委員 はい。

○宮崎座長 そうですね。その辺は事務局で表現を工夫していただいて、FB4はこういう理由で評価対象とはしないというところをもう少し明確に書いていただくということによってよろしくをお願いします。

先生、お願いします。

○熊谷委員 産生生物なのですけれども、これは例えば、穀粒の中に入り込んで、そこでフモニシン、つまり表面ではなくて内部も汚染されると考えるべきなのですか。かびは物によっては米の中に入り込んでという話がありますけれども、このフモニシン産生菌の場合はそういうことがあるのでしょうか。

○渡辺専門委員 やはり表面だけにコーティングしてくっついていてはなくて、菌自体がある程度、中に入り込まないとフモニシンは産生しませんので、粒の中にある程度入り込んだ状態で存在します。

○熊谷委員 そういうデータは世の中に結構あるのですか。

○渡辺専門委員 菌の分布自体を例えば、表面からどれくらいの深度まで行っているかというようなデータは記憶ではないのですけれども、トウモロコシを初め、食品の粒などから産生菌を分離する検査をする際には、エタノールや次亜塩素酸ナトリウム水溶液などで表面を軽く洗浄して、単に付着しているだけでマイコトキシン汚染に関与していない菌体を洗い流して、ある程度、活着している菌を相手にするようなことは広く行われている方法ですので、やはり活着していないと、かび毒は産生せず、つまり、中に少し入り込んでいる状態と考えるのが通常だと思います。

○熊谷委員 何かそういう記載もあったほうがいいように思います。つまり、どういうふうにコントロールをするかというところのベースになる情報だと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

渡辺先生、文献的に菌がどこまで入っているかとか、何か論文報告は。

○渡辺専門委員 今これというものが思い浮かばないのですけれども、穀類を始め食品からのかびの検査法などの文献を当たれば、そういった記載がある気がしますので、探してみます。

○宮崎座長 済みませんけれども、渡辺先生に文献を調べていただいて、今、熊谷先生から御指摘のあったことが書き込めるようでしたら、ここに書き込むということで対応をしていただければと思います。そういうことでよろしいでしょうか。

そのほかにございますでしょうか。

○豊福専門委員 9ページの11行目に「穀類の貯蔵中にフモニシン濃度が増加することがないが、湿度等、保管の条件が不適切な場合、フモニシン産生菌が増殖し、フモニシン濃度が増加する」とありますが、具体的にどういう条件になったらというのがもしあったら書いておいたほうが、コントロールをする上ではよろしいかなと思います。湿度がどれくらいで、恐らく湿度と温度の組み合わせなのかなと予想しますが。

○宮崎座長 この引用されている資料にどの程度具体的に書かれているかですけれども。

○田中課長補佐 温度、湿度がこのくらいでという詳細な記載は今のところ、まだ確認できていない状況です。もう一度確認をしてはみます。

○豊福専門委員 コーデックスにも書いていないですか。コーデックスの2ページの3～4行目に書いてあるドキュメントにも書いていないですか。

○田中課長補佐 わかりました。そちらも確認させていただきます。

○宮崎座長 それでは、ただいま御指摘がありました湿度等の保管の条件についても具体的な記載があるかどうか、事務局に確認をしていただいて、具体的に書き込めれば、書き込んでいくという方向で対応をしていきたいと思えます。

そのほかはいかがでしょうか。「Ⅲ. 評価対象物質の概要」まではよろしいでしょうか。

○合田専門委員 それでいいと思うのですがけれども、今、FB4の構造式を見ましたら、同位体ではなくて水酸基が両方ともないものですから、マイナス16です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、ほかにないようでしたら、次に移りたいと思えます。引き続いて、「Ⅳ. 安全性に係る知見の概要」について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 資料1の10ページ目をご覧ください。「Ⅳ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 実験動物等における体内動態」の「(1) 吸収、分布、代謝、排泄」になります。フモニシンの体内動態につきましては、最初の4～6行目が基本的に全体を表したものになりますけれども、「フモニシンを動物に経口投与すると体内への吸収率は低い。吸収されたフモニシンは肝臓や腎臓に分布し、比較的早く排泄される。排泄経路としては、糞が多くを占め尿からの排泄は少ない。詳細は以下のとおり」ということで、それぞれ吸収、分布、代謝、排泄についての動物実験などの結果について記載されています。

簡単にかいつまんで説明をさせていただきますと、「①吸収」につきまして、ラットや産卵鶏、アヒル等々の動物にFB1を経口投与すると速やかに吸収されるが、血中及び臓器中に検出されるFB1の量は非常に少ない。FB1の吸収率は投与量の4%以下と、非常に低いということでございます。

15行目もございませうけれども、ラットに10mg/kg体重の用量でFB1を単回経口投与すると、投与量の3.5%のFB1が血漿中に認められた。血漿中の最高濃度(C_{max})は0.18μg/mL、投与後、最高濃度に至るまでの時間(T_{max})が1.02時間であり、著者らは、FB1は速やかに吸収されると考える。

その下はブタの試験、または乳牛の試験などもございませうけれども、いずれも吸収率が低いというような結果が出ております。

32行目「②分布及び代謝」になります。放射性同位体で識別をしたFB1をラットまたはブタに経口投与すると、速やかに全身に分布することが報告されている。最も分布濃度が高かった組織は肝臓及び腎臓であった。ラットでは血漿や肝臓より腎臓に高い濃度で検出され、腎臓における半減期も長かったとされております。

11ページの2行目以降、ラットの試験も同じように混餌投与で飼料を経口投与しており

ますけれども、こちらFB1は投与量依存的に腎臓及び肝臓に認められ、腎臓のFB1濃度は肝臓より有意に高かったとされております。同じくラットに10 mg/kg体重の用量でFB1を単回経口投与すると、FB1は主に肝臓と腎臓に分布した。臓器への蓄積を示すAUC_{tissue}/AUC_{plasma}は、肝臓で2.03及び腎臓で29.89であったことから、肝臓より腎臓に多く分布していると考えられた。半減期は血漿で3.15時間、肝臓で4.07時間、腎臓で7.07時間であったとされております。

その下、ブタに単回経口投与した場合の分布も見ておりますけれども、21行目において、肝臓や腎臓への分布が多く見られたが、投与終了後に9日間の回復期間を得た後では、両組織における放射能活性は検出限界程度であった。放射能活性は胆管にも認められた。血漿、脾臓、筋肉、脳、副腎、脂肪、皮膚に放射能活性は検出されなかったとされております。

また、こちらは培養物を用いてFB1を飼料中45 mg/kgの要領で10日間混餌投与すると、吸収されたFB1は主に肝臓、腎臓に分布し、筋肉、脂肪ではほとんど検出されなかった。これらの臓器中では、回収された50%がFB1として検出され、加水分解FB1及び部分加水分解FB1はそれぞれ30%及び20%であったということでございます。

35行目、投与したFB1の69%が試験期間中に糞及び尿から回収され、そのうち90%は10日間の投与期間中に回収された。投与期間中に糞中に排泄されたFB1の47%が部分加水分解FB1、12%がHFB1であった。投与したFB1の1.5%が試験期間中に尿から回収されたということで、そのうち65%がFB1、16%がHFB1、24%が部分加水分解FB1であったということでございます。

「③排泄」の実験結果になります。ラットにFB1を強制単回経口投与して、投与後84時間目に安楽殺した。尿及び糞は12時間ごとに採取したということでございます。尿中への排泄は0.5%ということで、性差は見られなかったということでございます。

次に、ラットにFB1を強制単回経口投与して胆汁を採取しております。胆汁への排泄は投与4時間までに投与量の平均1.4%であったということで、投与後9.25時間目までに継続的に胆汁に少量の排泄が見られたということでございます。

ラットに同じくFB1を強制単回経口投与しまして、尿及び糞への排泄が調べられましたところ、糞からのFB1の回収率は101%、尿からの回収率は2.7%でございました。

その下に、ラット及びウサギの試験も行われています。このときは経時的に尿を採取しておりますけれども、尿へのFB1の排泄につきましては、投与後12時間目にその尿中の濃度がピークであったということが示されております。

13ページ、ブタについての試験も行われております。2行目、去勢ブタにFB1を単回経口投与または静脈内投与をして、72時間目まで排泄が調べられましたところ、FB1は72時間目までに尿中に0.6%、糞中に90.8%排泄された。静脈内投与したFB1は胆汁中に70.8%、尿中に16.2%、糞中に1.5%排泄されたということでございます。

また、ブタについての試験も行われておりますけれども、こちらFB1の69%

が糞及び尿から回収され、そのうち90%は10日間の投与期間中に排泄され、排泄されたうちの47%は部分加水分解FB1、12%はHFB1であった。試験期間中に尿から回収されたのは投与量の1.5%で、そのうち65%はFB1、16%がHFB1、24%は部分加水分解FB1であったとされております。

その下に、ブタとモンキーの試験がございます。

31行目でございますが、こちらはヒトの試験を行っております。10名のボランティアにトウモロコシ由来の市販食品を3日間摂取してもらい、尿を採取して尿中のFB1、FB2、FB3及びHFB1を分析した。FB1摂取量は4 µg/kg体重/日であった。尿中にはFB1のみが検出された。市販食品摂取3時間後には尿へのFB1の排泄が認められ、摂取終了後5日目には、尿中にFB1は検出されなくなった。尿に排泄されたのは、FB1総摂取量の1%未満であったということでございます。ここまでが吸収、分布、代謝、排泄の記載になっております。

14ページにまいりまして、「(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響」でございます。

2行目になりますけれども、フモニシンはスフィンゴ脂質生合成経路に重要な役割を担うセラミド合成酵素の阻害作用を有し、この作用がフモニシンの毒性に関与していることが示唆されております。スフィンゴ脂質はスフィンゴシン (So)、スフィンガニン (Sa) 等のスフィンゴイド塩基と呼ばれる長鎖アミノアルコールを基本骨格に持つ脂質の総称で、生体膜の主要な構成成分であるとともに、細胞内シグナルの伝達分子として、さまざまな細胞機能に関与しております。Sa及びSoはセラミド合成酵素であるSa (So) -*N*-アシルトランスフェラーゼによるアシル化反応を経てセラミドに変換されます。図1にその経路が示されております。フモニシンは、Sa、Soと化学構造式が類似していることから、競合拮抗作用によりセラミド合成酵素を阻害するとされております。この阻害作用により、Sa、Soの蓄積とともにセラミドを含むスフィンゴ脂質が減少する。組織における違いはあるが、実験動物に精製FB1を投与すると、組織、血液、尿中のSa、So濃度の上昇が見られ、このうち、特にSa濃度が高値となり、Sa/So比が高くなることが報告されている。変化したこれらのパラメータの値はFB1投与を中止すると、もとに戻るとされております。

15ページ、こちらはFB2、FB3のセラミド合成酵素阻害作用について記載がされております。ラットの肝臓切片を用いたものであるとか、初代培養肝細胞を用いたものなどがございまして、一番上につきましては、FB2及びFB3のセラミド合成酵素阻害はFB1とほぼ同等であった。2番目の細胞用いたものについても、FB1とFB2のいずれにおいてもセリンからSoへの変化が同程度阻害されているということでございます。

17行目、一番下になりますけれども、こちらはFB2とFB3をポニーに投与して、スフィンゴ脂質濃度を調べた実験になります。血清中のSa/So比は、FB2投与で投与4日目に、FB3で11日に有意に上昇した。FB2を投与したポニーでは肝毒性の指標となるAST活性の上昇が34日目に明らかとなり、臨床症状は48日目から認められたということです。一方、FB3を投与したポニーでは、65日間の投与期間中、異常が認められなかったとされております。

説明は以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの御説明について質問、御意見等がありましたら、よろしくお願ひします。いかかでしょうか。

熊谷先生、どうぞ。

○熊谷委員 11ページの一番上のパラグラフ、3~4週齢の雄性Sprague-Dawleyなのですが、これはどうもこの文献をざっと見ると、フモニシンのB1、B2、B3をこの培養物に含まれるB1、B2、B3を定量して、そのトータルのフモニシン量として1.1、13.5、88.6 µg/g飼料になるように調製したものを投与したという意味ですので、それぞれではないのですね。1.1がコントロールとして使われているのです。という記載になっていると理解をしたのですけれども、一度御確認をお願いしたいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

これは58番の文献ですか。

○田中課長補佐 iPadがお手元にあるかと思うのですけれども、そちらのiBookを開いていただきまして、その中に文献が1番から並んでおります。そちらの058がこちらの文献になっております。サマリーのところ記載があります。

○宮崎座長 今、熊谷先生がおっしゃったように、総量としてということですね。

○田中課長補佐 そうですね。わかるように記載をしたいと思います。

○宮崎座長 では、これは事務局で修正をお願いします。

そのほかにお気づきの点はございますでしょうか。荒川先生。

○荒川専門委員 細かいことで申しわけないのですけれども、12ページの8行目あたりです。「尿及び糞は12時間ごとに採取した」と書いてあるのですが、その後、結果では尿の記述しかなくて、糞の結果も書いておいたほうがいいのではないかという気がしました。

○宮崎座長 今の御指摘ですけれども、12ページの6行目からの記載ですよ。

○荒川専門委員 はい。

○宮崎座長 糞についてはどうだったか。糞中への排泄は図3にありますね。図3と胆汁中へのテーブル2とかもありますので。

○田中課長補佐 その部分の記載も確認して追記させていただきます。

○宮崎座長 具体的な数字も含めて確認をしていただいて、追記をお願いします。

そのほかにお気づきの点がありましたら、よろしくお願ひします。いかがでしょうか。渡辺先生。

○渡辺専門委員 13ページ等、「*F. verticillioides* (MRC826)」という記載が何か所かあるのですけれども、このMRC826というのがストレイン番号だと思うので、特に何かここでは、この記述は全て必要ないのではないかと思います。

○田中課長補佐 わかりました。

○宮崎座長 具体的には、MRC826株とかいう表現にしたほうがいいということですか。

○渡辺専門委員 ほかの部分の例えば、12ページの19行目には「*F. moniliforme*培養物から」というような記述がありますように、株番号をつけますと、この株だけで実験内容が認められるみたいな感じの印象を受けますので、特にストレイン番号の記述は必要ないのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。そうしたら、13ページの8行目からの記載と17行目からの記載で、「*F. verticillioides* (MRC826)」という記載がありますけれども、この括弧の中はとったほうがいだろうという御指摘ですので、ここは削除という方向で修正をお願いします。

そのほかにはいかがでしょうか。

○山添委員 記載のところで正確性のためですけれども、11ページのブタの試験の31行目と32行目に加水分解FB1と部分加水分解FB1と書いてあるのですが、これの正体が何かというのが、この文章からはよく読めないのです。実際には、これは文献を見てみますと、部分加水分解というのはトリカルボン酸の側鎖が切れたもの。もう一つの加水分解というのは*N*-パルミトリドアミノペントールにまで加水分解をされたものと記載があるので、下段に注釈を入れる形でもいいですから、具体的に何を指すのかを少し記載をしていただければと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、この部分については、加水分解FB1と分解加水分解FB1が具体的にどのようなものか脚注にでも具体的な記載をお願いします。

そのほかにお気づきの点はございますでしょうか。14ページからは「(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響」についても記載をしてありますけれども、セラミドの代謝に対する影響については、第38回の調査会で新井専門参考人に詳しく御説明をいただきましたが、新井先生、14ページからの記載は何かお気づきの点がありましたら。

○新井専門参考人 ここに書いてある文献を読みまして、それに対する日本語の解説は正しいと思います。これ（血中スフィンガニンやスフィンゴシン値）が今後マーカーの対象になるかという点、まだまだいろいろと問題点があると思います。例えば、血中のスフィンガニンとかスフィンゴシンを測る場合も、どちらも中性脂質で、血中に水に溶けている状態ではあり得ないはずで、多くの場合はリポタンパク質中に結合しているケースが多糸考えられます。脂溶性ビタミンなどでよく使われる指標としては血中コレステロール値で標準化します。血中リポタンパク質濃度は実験動物では余りばらつきはないと思うのですが、ヒトになってくるとリポタンパク濃度がかなりヒトによって異なっています。そのため、何かを基準にとらないと、ただ単独の物質の値が高くなっているだけでは、ただリポタンパク値が高いというケースも十分あり得て、その意味ではスフィンガニンとスフィンゴシンの比で測定するのは良いと思います。

フモニシンを投与した動物でスフィンガニンとスフィンゴシン値が両方上がるという記載があって、その中でも特にスフィンガニンが上がるということを考えて、その比でとつ

ているのでしようけれども、比でとるというのは、リポタンパク濃度といったものの分母は無視できる表現になるので、この表現はいいかなと思います。現時点でいろいろと論文を読むと問題はありますけれども、これまでの報告の説明についてはこの表現でいいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、先生から御説明がありましたように、リポタンパク濃度での補正が必要だろうけれども、比で見れば、そこがキャンセルされるので、適切な表示だろうという御指摘でした。

そのほかに「(2) フモニシンの生化学的パラメータへの影響」についての部分でお気づきの点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、実験動物における体内動態の吸収、分布、代謝、排泄のところでは幾つか修正の御指摘がありましたので、これについては事務局で資料の修正をよろしくお願いします。

それでは、次に「(3) 慢性毒性・発がん性」、「(5) 遺伝毒性」の部分について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 資料2をご覧ください。「(3) 慢性毒性・発がん性」の試験について、まとめさせていただいております。

マウスを用いた2年間発がんのNTPの試験、ラットを用いた2年間発がん性試験とラットを用いた2年間発がん性試験、これはNTPです。さらに、その他の試験ということで整理をさせていただいております。

マウスを用いた2年間発がん性試験」になります。こちらはNTP試験です。雄雌B6C3F₁/NctrBRマウス（一群雌雄それぞれ48匹）に精製FB1を2年間混餌投与する発がん性試験が実施されております。FB1の投与量は、雄では、0、5、15、80又は150 mg/kg飼料（0、0.6、1.7、9.7又は17.1mg/kg体重/日相当）、雌では、0、5、15、50又は80 mg/kg飼料（0、0.7、2.1、7.1又は12.4 mg/kg体重/日相当）ということでございます。

2年間発がん性試験の結果、FB1を投与しない対照群と比べて、全てのFB1投与群の雌雄マウスの体重に違いは見られなかったということです。生存率は、80 mg/kg飼料以上の投与群の雌雄マウスで明らかに減少した。雌マウスでは、対照群と比較して50mg/kg飼料以上のFB1投与群で、相対肝臓重量、肝細胞肥大と肝細胞のアポトーシスの発生頻度が有意に増加したとされております。また、腫瘍に関しましては、用量依存的な肝細胞腺腫、肝細胞がんの増加が認められ、いずれも50 mg/kg飼料以上のFB1投与群で、対照群に比べて発生頻度が有意に増加し、増加傾向が認められたということです。

こちらは雌マウスの結果でございますけれども、表1に、雌マウスにおける肝腫瘍の発生頻度について、表で示させていただいております。FB1投与量が50 mg/kg飼料の部分で、腺腫及び、またはがんの発生率が上がってきているということでございます。雄マウスにつきましては、15 mg/kg飼料以上のFB1投与群で対照群と比較して肝細胞肥大が有意に増加しましたが、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度とFB1投与量に相関は見られなかったということでございます。このため、発がんを指標としたFB1のNOAELは15 mg/kg飼

料であったとされております。

ラットを用いた2年間発がん性試験」になります。BD IXラットに0または50 mg/kg、JECFA換算では0又は1.6 mg/kg体重/日のFB1を26カ月目まで混餌投与する発がん性試験が実施されております。ラットでは投与後6カ月、12カ月、20カ月、26カ月に5匹ずつ安楽殺をしております。それ以外にも投与後18カ月目以降に、肺炎により死亡した5匹もおりまして、それらを含めまして、18カ月目以降の15匹のラット全てに肝硬変、再生結節及び胆管線維症が認められました。そのうちの10匹に肝細胞がんが認められたということでございます。

FB1投与群の腎臓には、リンパ球の浸潤が認められる限局性またはびまん性の間質性腎炎及び軽度の膜性増殖性糸球体変性が認められたということでございます。低用量のFB1を投与した場合の影響を調べる目的で、同じくBD IXラットに1、10または25mg/kg飼料、0.03、0.3または0.8 mg/kg体重/日のFB1を24カ月間混餌投与した結果、腫瘍は認められなかったということでございます。

ラットを用いた2年間発がん性試験（NTP）」になります。雌雄のF344/Nラット、雌雄それぞれ40～48匹に精製FB1を2年間混餌投与する発がん性試験が実施されました。FB1の投与量は、雄では、0、5、15、50または150 mg/kg飼料（0、0.25、0.76、2.5又は7.5 mg/kg体重/日相当）、雌では、0、5、15、50または100 mg/kg飼料（0、0.31、0.91、3.0又は6.1 mg/kg体重/日相当）でございます。2年間発がん性試験の結果、雌雄ともにFB1投与量と生存率に相関関係が見られず、用量依存的な体重の変化は見られなかった。雄ラットでは50 mg/kg飼料以上、雌ラットでは15 mg/kg飼料以上のFB1投与群の腎臓相対重量が対照群と比較して減少したとされております。50 mg/kg飼料以上の雄ラット、100 mg/kg飼料の雌ラットFB1投与群の腎臓に好塩基性尿細管とともに細胞死が認められたということでございます。15 mg/kg飼料の雄ラットのFB1投与群にも同様の腎臓変性が認められましたが、こちらは軽度であったということでございます。50 mg/kg飼料以上の雄ラットのFB1投与群では、尿細管上皮過形成の発生頻度が有意に増加しております。100 mg/kg飼料のFB1を給餌した雌ラットにも同様の過形成が認められましたが、発生頻度は低く、対照群と比較して統計的に有意ではなかったということでございます。

少し飛びまして、31行目になりますけれども、雄ラットに用量依存的な腎腺腫及び腎細胞がんの増加が認められ、50 mg/kg飼料以上のFB1投与群では、腎腺腫及び腎細胞がんを合わせた腫瘍発生率が有意に増加したということで、こちらを次のページの表2に腎腫瘍の発生頻度を示させていただいております。50 mg/kg飼料以上のFB1投与群で腫瘍発生率が有意に増加したということでございます。このため、発がんを指標としたFB1のNOAELは15 mg/kg飼料であったということでございます。

その他の試験」として整理させていただいております。ラットを用いてFB1のイニシエーション作用がいくつかの試験で調べられております。F344/Nラット各群5匹にFB1を含まない飼料または1,000 mg/kgのFB1を含む飼料を26日間給餌するイニシエーション試験の結果、肝細胞変性及び肝細胞壊死とともにγ-グルタミルトランスペプチターゼ（GGT）

陽性細胞巢の有意な増加が認められたということです。一方、0、50又は100 mg/kg体重の用量でFB1を単回投与するイニシエーション試験の結果、GGT陽性細胞巢の増加は認められなかったということでございます。

F344/Nラットに0～750 mg/kg飼料のFB1を14日または21日間混餌投与する試験が実施されております。こちらはプロモーション措置といたしまして、2-アセチルアミノフルオレン（2-AAF）を3日間経口投与後、部分肝切除し、部分肝切除後2週間目にラットを安楽殺して、肝臓のGGT陽性細胞巢を観察したということでございます。250 mg/kg飼料以上のFB1を21日間または500 mg/kg飼料以上のFB1を14日間混餌投与すると、GGT陽性細胞巢がFB1を投与しない対照群に比べて増加したということでございます。F344ラットにFB1に総量として14日間、0～323 mg/kg体重の用量で強制経口投与するイニシエーション試験の結果、119 mg/kg体重以上のFB1投与群の肝臓にGGT陽性細胞巢の増加が認められたということでございます。

さらに、0、20、60、200、300または500 mg/kg体重のFB1をF344/Nラット（雄、一群5～8匹）に14日間経口投与する試験の結果、35 mg/kg体重/日、これは一番高用量のラットになりますけれども、これにFB1投与群に大小のグルタチオンSトランスフェラーゼ（GSTP）陽性細胞巢の明らかな増加とともにオーバル細胞の増殖傾向及び増殖細胞の増加が認められたということでございます。21 mg/kg体重/日以上FB1投与群に、肝細胞の単細胞壊死などが認められております。

プロモーション試験も行われておりまして、ラットに1,000 mg/kgのFB1を含む飼料を4週間給餌したところ、肝細胞変性、肝細胞壊死とともにGGT陽性細胞巢の有意な増加が認められたということでございます。

ラットに200 mg/kg体重/日のDENを腹腔内投与し、投与1週間目から0～500 mg/kg飼料のFB1を21日間投与するプロモーション試験が実施されまして、50 mg/kg飼料以上のFB1投与群の肝臓で相対的に大きいGSTP陽性細胞巢の面積当たりの数が増加したというところでございます。

慢性毒性・発がん性試験の結果は以上になります。

引き続き、遺伝毒性試験についてもまとめておりますので、こちらの説明もさせていただきます。資料3をご覧くださいと思います。

フモニシンの遺伝毒性に係る試験につきましては、4ページに遺伝毒性試験結果の一覧表を作成しております。表6につきましては、*in vitro*の遺伝毒性試験結果になります。表6-1「細菌を用いた復帰突然変異試験結果」になりますけれども、こちらにつきましては、FB1、FB2、FB3につきましては、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれも陰性との結果が出ております。

表6-2「細菌を用いたDNA損傷及び修復試験結果」になります。こちらはSOS試験、DNA修復試験が行われておりますけれども、こちらも代謝活性化の有無にかかわらず、陰性との結果でございます。

5ページ、表6-3「哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験結果」になります。一番上が染色体異常試験、F344ラット肝臓初代培養細胞を用いております。FB1を用いて試験を行った濃度についてはこちらの記載で行いましたところ、1 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で陽性という結果が出ております。

次にまいりまして、同じく染色体異常試験でヒト末梢血リンパ球を用いた試験につきまして、FB1につきまして、10 $\mu\text{g/g}$ の濃度のFB1で陽性と出ております。FB2、FB3については陰性という結果になっております。

F344ラット肝臓初代培養細胞を用いた試験では、FB1について陰性との結果が出ております。

同じく小核試験で、ヒト肝臓がん由来HepG2細胞につきまして、こちらはFB1を用いた試験で25 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で、小核を有する細胞数の用量依存的な増加が見られたとされております。

次に、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験になりますけれども、FB1につきまして、5 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度のFB1で陽性と出ております。FB2、FB3については陰性との結果が得られております。

ブタ腎臓由来PK15細胞につきまして小核試験が行われておりますが、こちらもFB1につきまして、小核を有する細胞数の用量依存的な増加が見られ、増加が5 $\mu\text{g/mL}$ で有意な増加が見られたという結果とされております。

6ページ、表6-4「哺乳類細胞を用いた姉妹染色分体交換試験結果」になります。こちらにつきまして、ヒト末梢血リンパ球を用いた試験になっております。FB1につきまして、5 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度のFB1で陽性という結果が出ております。FB2、FB3については陰性との結果となっております。

表6-5は、哺乳類細胞を用いた不定期DNA合成試験またDNA損傷試験が実施されております。不定期DNA合成試験につきましては、FB1、FB2ともに陰性という結果となっております。DNA損傷、コメットアッセイにつきましては、ヒト肝臓がん由来HepG2細胞を用いた試験が行われておりますけれども、25 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で陽性との結果が出ております。

7ページ、表7になります。こちらは*in vivo*の遺伝毒性試験の結果となっております。

一番上がCF1マウスを用いた小核試験となっております。こちらもFB1を用いまして、25と100 mg/kg 体重で腹腔内投与をしまして採取した骨髓細胞を用いて試験が実施されたところ陽性ということでした。ただ、25 mg/kg 体重投与群における影響が大きく、用量依存性はなしということをございました。このため、著者らはこの小核の誘発は間接的影響によるものと考察しているということをございます。

次の小核試験でBALB/cマウスを用いた試験につきましては、いずれも陰性との結果が出ております。

次に同じく小核試験でWistarラットを用いた試験につきましても、こちらも結果は陰性

ということでございます。

不定期DNA合成試験、F344ラットを用いた試験でございますけれども、こちらも肝臓でDNA修復を誘導せずということで、陰性との結果が出ております。

次にDNA損傷、コメットアッセイ試験につきまして、Wistarラットを用いて試験が行われておりますが、0.5 mg/kg体重/日で2日間腹腔投与後、投与24時間目に安楽殺して調べたもの。同じ用量で7日間腹腔内投与の後に24時間目に安楽殺したもの。この2つの試験が行われておりますが、結果としまして、2日間投与したものについては腎臓でDNA損傷の増加が見られた。7日間腹腔内投与したものにつきましては、肝臓及び腎臓へのDNA損傷の増加が見られたということでございますが、こちらについてはアポトーシスの影響が考えられるということでございます。

一番下にまいりまして、同じくコメットアッセイの結果でございますけれども、5、50、500 µg/kg体重で強制単回経口投与、投与4、24または48時間目に安楽殺をしたというところで、肝臓を用いてコメットアッセイを実施しました。その結果ですが、肝臓でFB1投与量及び時間依存的なDNA損傷が認められたということですが、こちらアポトーシスの影響と考えられるということでございます。

こちらで試験は以上になります。先ほど紹介した試験につきましては2ページ目までに記載をされております。

3ページ「③その他の試験」といたしまして、FB1につきまして、ESI-MSで分析した結果、DNA付加体形成は認められなかったという試験結果もございまして。また、BALB/3T3細胞をFB1に暴露させ、細胞形質転換試験が実施されましたが、FB1に形質転換作用は認められなかったということでございます。

v-Ha-ras遺伝子を導入したBALB/3T3細胞、これはBhas42細胞になりますけれども、こちらにFB1、FB2を暴露させ、フォーカス形成によりFB1、FB2のイニシエーション作用及びプロモーション作用が調べられましたが、FB1にプロモーション作用は認められましたが、イニシエーション作用は認められなかったということでございます。

これらの結果を総括いたしまして、18行目からになりますけれども、フモニシンは細菌を用いた復帰突然変異試験、DNA損傷・修復試験では、いずれも陰性の結果を示しますが、哺乳類細胞を用いた*in vitro*試験及びげっ歯類を用いた*in vivo*試験では陰性、陽性の結果が混在するという結果となっております。しかしながら、*in vivo*試験では明確なDNA損傷性は観察されず、DNA損傷に伴う小核の誘発も観察されなかった。また、フモニシン(FB1)はDNA付加体を形成しなかったという結果が得られているという記載がされております。

説明については以上になります。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から「(3)慢性毒性・発がん性」、「(5)遺伝毒性」に関する記載について御説明いただきました。この点については昨年12月に開催しました37回のかび毒・自然毒等専門調査会において、遺伝毒性については一度御議論をいただいております。その際

に御指摘いただいた知見なども踏まえて、再度、知見を整理していただいたものです。本日は本間専門参考人にも御出席いただいておりますので、可能であれば、フモニシンの遺伝毒性について結論を議論していただいて、結論として取りまとめたいと考えております。

御議論をお願いしたいと思いますけれども、まず、資料2にあります「(3) 慢性毒性・発がん性」の部分の記載について、御質問、御意見等がありましたらお願いします。

○佐藤専門委員 マウスとラットを用いた2年間のがん原性試験の資料が載っているのですが、これを見ると、マウスでは雌のほうで肝細胞腫瘍の発生が多いなど表を見るとわかりますし、ラットのほうでも腎臓の腫瘍が雄のほうが上がっているなどというのはわかるのですが、普通、がん原性試験の評価をするときには、これが背景的にどれだけ逸脱しているかというのを見ていかないと、この動物のもともと背景的にこのがんをどのくらい発生するのかというのが、これで読み取れないのではないかと思います。

私らみたいのがん原性試験をしょっちゅうやっていると、それより逸脱しているなどというのは見ればわかるのですが、そうでない方は多分これが高いのか、高くないのか、例えばコントロールで雌マウスの肝臓腫瘍、腺腫が5例出ています。これが普通なのか普通でないのかということが御理解いただけないのではないかと思います。普通はその試験の発現頻度プラス背景データみたいな資料と一緒に載せて、それと比べてどうかという比較を、逸脱しているのか、していないのかを行うので、その資料が必要ではないかと思います。

○宮崎座長 今、佐藤専門委員から御指摘いただきましたけれども、もう少し具体的に言うと、例えば、表1にさらにつけ加えたほうが良いということでしょうか。

○佐藤専門委員 そうです。文献的にも背景データは出ていると思いますので、それで例えば、B6マウスの肝臓腫瘍の発現頻度を出しておいたほうが良いと思います。載せるというか、発現頻度は雄でこのくらい、雌でこのくらいという資料をつけたほうが良いと思います。

○宮崎座長 どうぞ。

○吉田委員 恐らく今回、Nctrは少し、BCF₁でも異なるストレインかもしれないのですが、BCF₁とそう大きな違いはないだろうということを思いますと、BCF₁そのものはNTPからバックグラウンドデータがしっかり発行されていますから、それをつけるなりをすると、今の佐藤先生の御質問には加えられるのかなと。

渋谷先生にも伺いたいのですが、発がん性のところは①、②、③とあるのですが、実際はNTPとして①と③は一つのレポートなのですよね。だから、むしろ①、③、②の順番で記載されるべきかなと。この①と③はNTPのレポートであるということクリアしておかないと、3つ試験が行われたように感じてしまうのかなと。その後、肝臓のイニシエーションとプロモーションアッセイがあるのですが、実際に非常に強く出ているのはラットの腎臓の腫瘍です。そのあたりはいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 吉田委員がおっしゃるとおり、やはりNTPアッセイのデータのほうが信

信頼性は高いですので、NTPのデータを最初に出して、あとはラットでもう一つ試験があるのですけれども、肝臓にがんが出ているという記載があるのですが、このグループは後で出てくる、その他の試験をやっているグループです。これについては後でコメントをしますけれども、信頼性的にちょっと疑問があるかなという気がします。NTPデータのほうを中心にまとめて、②のラットの試験を最後に持ってくる形でよろしいかと思います。

○吉田委員 そういたしますと、NTPという、ある程度、国際的にも信頼性の高いところでマウスとラットを用いて、かなり毒性学的にも名前の知れたと言ったら恐縮ですが、その方たちが評価をしているように思います。むしろこちらをメインとして、この順番を変えていただくとともに、今、拝見しますと例えば今回、スフィンゴシンとかスフィンゴミエリンのところを、一つの毒性のターゲットとして、NTP試験ではどうもその比を尿中と腎臓中ではかっているようです。そういったデータももう少し、発がん性だけならこの記載でまだいいのかもしれないのですけれども、慢性毒性等もありますので、慢性毒性に関することが拾えるならば、次回までに事務局でもう少し拾っていただくと先生方が全体の毒性を判断するときにはいいのかなというようにも思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、吉田委員、佐藤専門委員、渋谷専門委員が御指摘をいただきましたけれども、NTPの比較的信頼性の高いデータを中心に、この原案ですと①と③になりますが、マウスとラットの発がん性試験のデータを中心にまとめ直していただくということと、バックグラウンドデータについても追加して、わかりやすくしていただくということ。発がん性を中心に記載をしてありますけれども、それ以外のデータですね。スフィンガニン、スフィンゴシン比といったものの生化学的なデータ等も記載できるものがありましたら、ここに記載をしていただくというような修正を事務局にお願いしたいと思います。

ただいま御指摘いただいた部分については、そういった修正でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そのほか、慢性毒性・発がん性の部分で、渋谷先生からお話がありました。

○渋谷専門委員 記載は問題ないのですけれども、解釈の問題です。④は「その他の試験」という書き方でいいと思うのですけれども、本来的にはイニシエーションアッセイとかプロモーションアッセイというような名前がつくタイプの試験です。これらは同一のグループで行われた一連のアッセイですが、実験の系が不十分であります。イニシエーションアッセイ、プロモーションアッセイは二段階発がんモデルを使って行うのですが、前がん病変として酵素変異肝細胞巣という細胞巣の数と大きさを計測して評価するのですが、これらの試験では、この大きさの計測が不十分だったり、あるいは大きさが小さい細胞巣を数える場合のいずれかでありました。大体直径0.2 mm以下の細胞巣は前がん病変としてはカウントできないということになりますので、そういうものが結構入っているのです。

明らかにイニシエーション作用があるような試験としては、3ページの1つ目の試験では、1,000 mg/kgという非常に高い用量で、それも26日間投与して、やっとなイニシエーション

作用が認められております。著者らの言われているように、そのイニシエーション作用としては余り問題にならないというように記載しているのですが、私も、高用量で且つ長い投与期間で示された結果ですので、そのように思います。その他の試験のほうでイニシエーションアッセイを見ていたり、プロモーションアッセイを見ていたりするのですが、先ほど申し上げた観点から、はっきり陽性と言えるデータはないということです。

○吉田委員 そういたしましたら、今、渋谷先生のコメントをいただいたような内容で、例えば、これを参考資料に落とす、あるいはこういうデータはあるが信頼性にこういう面で足りないので参考資料として載せる。あとはリスク評価の上での参考資料にもならない。どちらかということ先生方に御判断いただいて、落とすか参考資料にするかということはいかがでしょうか。

○渋谷専門委員 試験は試験ですので、評価書には載せておいて、その解釈についてコメントを書くのが一番いいのかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○宮崎座長 今、御議論をいただいております資料2の3ページのその他の試験のところ、イニシエーション試験、プロモーション試験のデータ、同じグループがやっているデータについての信頼性ということについて渋谷先生から御指摘がありまして、この記載をどうするかということですが、今、渋谷先生の御提案では、これはこういう報告があるということは事実なので、このまま記載をして、4ページの記載が終わった後に、この全体の解釈について、どの程度の重要性があるのかということをつけ加えると。評価書の中での判断を加えるという方向で修正をするという方向でよろしいでしょうか。

それでは、渋谷先生、申しわけありませんけれども、その表現については事務局にアドバイスをお願いして、事務局で文章をつけ加えるということで対応をお願いしたいと思います。

○吉田委員 いっぱい申し上げて申しわけないのですが、佐藤先生にもそこに参加していただきたいと思うとともに、腎臓の腫瘍につきまして、ピアレビューのような形でもう一度、腎臓の専門家が見ているという論文が出ているのですが、そこに今回、メカニズムと関係するのは、スフィンゴミエリンとの関連性についての考察もあるので、もしそれがこの腎臓の腫瘍のところ、一言考察して言えることができれば、そのほかの先生方に理解をしていただくためにも非常にいいかなと思います。お二人の先生には恐縮ですが、その論文を読んでいただいて、メカニズムに関するところをもう少し加えていただくと、全体として見えやすいかなと思っておりますけれども、お仕事をふやしてしまうので恐縮です。

○宮崎座長 今、吉田委員から御指摘がありましたけれども、そのメカニズム的なことも資料を精査していただいて、お手数をおかけしますが、私は個人的には、今、吉田委員から御指摘があったことプラス、マウスでは雌でラットでは雄に出るところも、どうしてかなというところもあるのですが、その辺についてももし書ける情報がありま

したらということも含めて、お手数をおかけしますが、精査をしていただければと思います。

○佐藤専門委員 私も雌雄差は非常に気になっていたところでしたので、肝臓でしたら普通は雄のほうが肝臓の腫瘍は多く、かなり20%くらい発生頻度で出るので、もともとそういう素因があって、それに作用が加わったら、何か雄のほうでふえていきそうな気もするのですけれども、それが雌のほうだけ有意になっているとか、そういうところも不思議なところで、雄と雌で脂質の代謝が少し違うのかなとか、そういうことを何となく想像しながら来たので、調べて考えてみます。

○宮崎座長 ぜひよろしく願いいたします。

そのほかに資料2の「(3) 慢性毒性・発がん性」の部分でお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、資料3にまとめていただいています「(5) 遺伝毒性」の部分です。資料3の遺伝毒性のまとめとして、資料3の3ページの18～23行目までの記載がございします。細菌を用いた復帰突然変異試験等はマイナスであるけれども、哺乳類細胞を用いた試験では陰性、陽性が混在する。一方、*in vitro*の試験では明確なDNA損傷性が観察されなかったということと、分析による付加体の形成も確認されなかったということでまとめていただいていますけれども、こういったまとめ方でよろしいのかどうか。そして、ここには文章が書いてありませんけれども、こういったまとめを踏まえて、フモニシンは遺伝毒性発がん物質ではないというまとめ方をしてよろしいかどうか、御議論をいただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

今日は本間専門参考人にもおいでいただいていますけれども、この点について御意見をいただければと思います。

○本間専門参考人 遺伝毒性の場合は他の試験と違って、いろいろな試験があって、いろいろなエンドポイントがあります。染色体異常、小核、コメット、UDS、SCE等、皆さんにとっては一体何の試験なのか、どれが一番重要なのかというのは非常にわかりにくいと思いますが、基本的に遺伝毒性試験はごく単純な試験です。基本的には化学物質とDNAがインタラクションして、最終的に突然変異を起こすか起こさないか。そこが肝です。突然変異を起こすか起こさないかと調べるのは、遺伝毒性試験の中でも変異原性試験と言われています。ですから、一番重要なのは変異原性があるかないかで、その変異原性があるかないかを一番重要視すべきです。ただ、その試験の信頼性が欠けたりとか、正確性に問題があったりとか、ヒトへの外挿性が難しいとかの場合は、他のエンドポイントを考慮する必要があります。これが基本的なスタンスです。

今回の多くの試験の中で、変異原性試験は、Ames試験だけです。ほかは全て直接的に突然変異にかかわるかどうかは明らかではありません。従って一番重要なのは最初のAmes試験です。これは陰性ですので、この試験結果だけで遺伝毒性は問題ないと考えても差し支えないと思います。試験結果の文献を精査すると、信頼性に欠けたり、ガイドラ

イン通りに試験されていないものが認められ、また、陽性、陰性がコンフリクトする場合は多々としてありますが、今、言ったように基本的には最初の変異原性試験結果に十分に信頼性があれば、それで評価可能と考えています。

もう一つは、変異原性の試験と言ってもAmes試験はバクテリアの試験ですから、それに対するヒトへの外挿性はどうかというのは確かに問題があるかもしれない。ただ、基本的に*in vitro*の試験は非常に感度よくデザインがされていますから、陰性の場合にはヒトでも陰性の可能性は高いと考えています。陽性の場合にはバクテリア特異的だということも考えられますから、さらに*in vivo*でのフォローアップをするということはかなり重要です。

ただ、人への外挿性を考慮すると、*in vitro*での染色体異常試験や小核試験の陽性結果が、*in vivo*ではどうなるかということは非常に重要ですので、今回に関しては、*in vivo*での試験に関しては詳細に検討する必要があると思います。*in vivo*の試験として、小核試験とコメント試験が提出されています。小核試験に関しては1つ陽性結果が出ていますが、論文に書いてありますように、その陽性反応は極めて低く、用量依存性もなく、恐らく間接的な影響と考えています。最後のコメント試験に関しては、2つの論文ともきれいに陽性と判断していますが、論文を見る限り、あれはコメントではありません。最終投与後24時間くらいたって観察していますので、細胞のアポトーシスによる二次的な影響であると考えられます。本当かどうかはわかりませんが、手法に問題があって、これらの結果を陽性と判断することは困難と考えます。

以上のことから考えて、最後のパラグラフのような文言にさせていただいた次第です。基本的なのは最初に言ったように、DNAと化学物質がインタラクションするかどうか。これがなければ、はっきり言って最初から遺伝毒性は考えられません。付加体試験がどれだけ信頼性が高いかはよくわかりませんが、少なくともここでは陰性と言っていますので、その部分を最後につけ加えました。最終的には、今、座長の先生が言ったように、私としては、フモニシンには遺伝毒性がないと判断されるという結論でよろしいかと考えております。

以上です。

○宮崎座長 本間先生、非常に詳しくありがとうございました。

杉山先生、何かございますでしょうか。

○杉山専門委員 私も専門参考人の本間先生のおっしゃったとおりの解釈でよろしいかと思えます。瑣末な点で、追加でお話をさせてもらいますけれども、「③その他の試験」の6～8行目は恐らく参考文献を実際に読まれて、著者たちが言った内容のことを書かれたのだと思うのですが、これは濃度依存性がないということでこういう判断ということですので、一応そこに関してはもう一度御確認をいただいて、正確にこちらに文言を書くということであれば、その濃度依存性がなかったというような文言に変えられたほうが、もしかすると無難かもという、これはコメントです。

以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、3ページの6～8行目の記載のところですね。それは原本をもう一度確認していただいて、用量依存性がなかったと。

○杉山専門委員 ここでは形質転換作用がなかったと書き切っておられますけれども、これは著者たちのいわゆる考察といいますか、結論づけはこのとおりだとは思いますが、実際のデータを見ますと、ワンドーズで形質転換作用が出ているので、その文言についてはほかの評価書との整合性もあろうかと思えますけれども、実際に正確な文言を書かれた上でこういうふうに判断する云々という、その整合性の問題を踏まえて、もう一度、文章を考え直していただければと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、この部分については、今、杉山先生から御指摘があったような形での修正をお願いします。結論としまして、3ページの18～23行目に書いたまとめの文章の後に、今、本間先生からも御指摘がありましたけれども、以上のことから、フモニシンは遺伝毒性発がん物質ではないと判断できるという文章をつけ加えるということによろしいでしょうか。

○本間専門参考人 発がん物質云々は、ここでは言っていないです。

○宮崎座長 済みません、遺伝毒性はないということですね。

○吉田委員 1つ伺いたいのですけれども、こちらの表6-1～6-3に備考とありますが、これは専門調査会としてのコメントか、それとも著者のコメントか、どちらになりますか。

○宮崎座長 事務局、お願いします。

○田中課長補佐 論文の中に記載されていることをこちらに記載しております。

○宮崎座長 私もそこが気になっていて、例えば、本間先生からコメントアッセイになっていないという指摘があった7ページの表7の一番下も、その備考のところのアポトーシスの影響と考えられると書いてありますが、この部分は。

○本間専門参考人 私がつけ加えました。

○合田専門委員 どちらかわかるようにしたほうがいいですね。

○宮崎座長 では、表6、7の備考の部分の記載方法については、論文の中の考察なのか、あるいはこの調査会での判断なのかというところがわかるような記載の方法をお願いします。

新井先生、お願いします。

○新井専門参考人 素人なので教えてもらいたいのですけれども、遺伝毒性はないと明言できるというお話で、これは基本的にAmes試験に基づいたことでしょうか。そのケミカルがダイレクトにDNAを修飾するとか、そういったことを想定されていると思うのですが、メカニズムベースで遺伝毒性が出る場合は、どういうふうに評価されているのでしょうか。バクテリアでは毒物の直接のターゲットがなくて、高等動物細胞にはある場合で、そのターゲットを介して遺伝毒性が出るケースはあり得るかなと思うのですが、そういうのはどういうふうに評価されているか。そちらの領域の一般的な話を教えていた

だきたいです。

○本間専門参考人 確かにAmes試験というのは、復帰突然変異試験でかなり特定の突然変異のタイプしか検出することはできません。これがさらに前進突然変異試験、さらには哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験のようなものであれば、いろいろなタイプの突然変異を検出することはできます。そういった試験もガイドライン上はあるのですが、幸か不幸かここではやっていないということです。

おっしゃるように、果たしてそのバクテリアの試験で全てカバーできるかどうかというのは当然疑問に思われますが、これまでの経験の中では恐らく問題はないと考えています。ただ、陽性に出た場合は問題がありますので、その場合はさっき言ったような*in vitro*の哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験でのフォローアップや、*in vivo*での突然変異試験を要求することがありますが、陰性であった場合は、これまでの経験では、Ames試験でほとんど問題ないと考えています。特にこの食品安全委員会では扱うような食品中に含まれる非常に低レベルなものに関しては問題ないとしています。これが医薬品や、食品のような暴露量が高いものに関しては、それなりの懸念が必要ですから、その場合はバクテリアだけではなくて、Ames試験陰性でも、場合によってはそういったフォローアップ試験を要求することがありますが、少なくとも私の考えでは、食品安全委員会では突然変異を誘発するかどうかをAmes試験以上のものを求めることは、Ames試験が陰性であった場合は特に求めていないと考えています。

メカニズムに関しては代謝物の影響は当然あるのですけれども、この場合は代謝物の影響はかなり可能性が低いし、試験自体も代謝物を考慮してS9というもの……。

○新井専門参考人 代謝物による実験は確かにあるのですけれども、そうではなくて、ターゲットベースの毒性だとすると調べようがないかなど。例えば、レスプターがあって、ダイオキシンレセプターを介するとか、そういうようなメカニズムベースの毒性で遺伝毒性が出るケースは考えなくていいのかなと思いました。

○本間専門参考人 いろいろなメカニズムは考えられますが、最初に言ったように最終的にはDNAに傷をつけて突然変異を起こすか、起こさないか、が重要です。そこに至るプロセスは確かにいろいろあるかもしれないが、我々は最後の突然変異を起こすか、起こさないか、というところを見ているから、特に問題はないだろうと考えています。ただ、特定のターゲットというのはあるかもしれませんが、これまでの考えでは、ある化学物質がゲノムの特定の領域だけを狙って突然変異を起こすということは考えられません。突然変異自体はゲノム中にランダムに起きます。

○新井専門参考人 そういう意味ではなくて、例えばあるターゲットに作用したときに活性酸素を大量に出すようなレスポンスをしたら、DNAに損傷を起こすことはあり得るかなど。そういうイメージです。

○本間専門参考人 損傷を起こしても突然変異を起こさなければ、がんになりません。ですから、突然変異が重要だということです。DNA損傷は、いろいろなものによって引き起

こされるかもしれません。でも、突然変異を起こさない限りはがんと関係ない、そういう考えです。

○宮崎座長 私からも確認させていただきますけれども、要するにAmes試験は非常に感度が高くて、Ames試験でマイナスであれば、突然変異を起こさないと言っていいだろうということですね。

○本間専門参考人 はい。

○宮崎座長 山添先生。

○山添委員 さっきの小核試験のフォローなのですが、ここにもとの文献があるのですが、実は25のほうが高く、100のほうが低いというデータです。これはCF1という非常に変わったストレインのマウスを使っていて、こうなる理由としては、考えられることとして一つは、CF1はMDRというトランスポーターの欠損がある頻度で出るという系統ではあります。だから、ドーズレスポンスがない可能性として、出る可能性は否定はできません。ところがこの論文にはヘパサイトを使った系でも同じようにドーズレスポンスがないという記載がこの論文そのものにあります。こういうことの全体を考えれば、小核のほうも何らかの理由で、恐らく二次的な理由で、低いドーズで何か作用がある。この著者らはスフィンゴシンの影響をそのまま、アポトーシス側ですね。そういうものを含めた側のことの記載を一応しています。ですから、直接的な変異原性があるとは、小核の試験からも判断できないと考えていいのではないかと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかにこの「(3) 遺伝毒性」の部分について、お気づきの点はございますでしょうか。

それでは、資料3の3ページの一番最後に、フモニシンには遺伝毒性はないと判断できるという文章をつけ加えてまとめるという方向で事務局に修正をお願いします。そのほか御指摘のあった部分についての修正をお願いしたいと思います。

遺伝毒性はないという判断になりますと、今後の評価ではTDIの設定を検討するということになります。そういった方向でまとめるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、今後、毒性の部分について、評価書案をまとめていくことになりますけれども、打ち合わせのメンバーの先生方を指名させていただいて、毒性の部分の知見の整理、具体的な評価の内容等の御検討をお願いしたいと考えております。その打ち合わせメンバーの先生方からの御意見をもとに、事務局に審議のための資料を作成していただいて、次回以降の専門調査会で審議を行っていくという方向で考えておりますけれども、こういう進め方でよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、私から打ち合わせのメンバーをお願いしたいと思いますが、私のほかに、かび毒の専門家として、小西専門委員、渡辺専門委員、吉成専門委員、毒性の専門家として、渋谷専門委員、杉山専門委員に加わっていただきたいと思います。打ち合わせメンバーの専門委員の先生方、よろしくをお願いいたします。

それでは、次の項目に移りたいと思います。昨年度まで農林水産省で実施されたフモニシンの家畜への移行調査の結果、厚生労働省及び農林水産省が毎年実施しているフモニシンの汚染実態調査の昨年度の結果について、事務局から報告をお願いします。

○大谷評価専門職 それでは、御説明させていただきます。参考資料4をご覧ください。こちらは厚生労働省が2010年から実施している食品中のフモニシン汚染実態の調査について、昨年度分が更新されたので、御報告させていただきます。

2015年は、トウモロコシを原料とする品目として、コーンフレーク、コーングリッツ、コーンスナック、ベビーフード、雑穀米、ビール、大豆について調査が行われました。延べ120検体について調査したところ、最も汚染が多かったのは今回もコーングリッツで、15検体中13検体が陽性で、陽性率は87%となっております。平均値はFB1で47.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という結果です。次いで汚染率の高いコーンフレークは汚染率が80%と高いものの、平均値は低いという結果となっております。

コーンスナックについては2年ぶりに検査が行われ、過去にも高い割合で検出されたことがありましたが、今回も28.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と高い値が出ています。ただ、この値は最大値780 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の、恐らく輸入品と思われるトウモロコシが原料のチップスに引っ張られて高い値を示しているものと思われます。

続きまして、参考資料5をご覧ください。こちらはFAMICが実施している飼料中のフモニシンの汚染実態調査の結果です。こちらにも、昨年度分が更新されました。飼料の調査品目として、トウモロコシ、配合飼料、混合飼料、単体資料を検査したところ、検出率はいずれも84~100%と高い値になっています。継続して調査が行われているトウモロコシと配合飼料のFB1の平均値の推移を見ると、若干下がってきている傾向が見られます。また、B1、B2、B3を比べてみると、やはりB1の平均値が高い傾向となっております。

続きまして、参考資料6をご覧ください。こちらは平成27年度に農林水産省の調査事業として実施された、飼料中のフモニシンの牛、豚、鶏への移行調査の結果を整理したものです。調査対象の畜産物としては、牛の乳汁、鶏卵、牛・豚・鶏の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪を試料として調べたところ、いずれの試料においても定量限界未滿かつ検出限界未滿という結果となっており、家畜への移行というものは確認されませんでした。

臨床所見については、豚で赤血球数やヘマトクリット値が正常範囲よりも高い値を示す個体がみられたり、総ビリルビンと総コレステロール値が用量依存的に高い値を示す傾向が見られましたが、それ以外では牛、豚、鶏全てにおいて、臨床症状等に異常は確認されなかったという結果となっております。

食品及び飼料の汚染実態調査と家畜への移行調査の結果に関する御報告は以上でございます。

ます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局から参考資料4、5、6について説明いただきましたけれども、ただいまの御説明に御質問等がありましたら、よろしくお願ひします。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特にございませんか。よろしいようでしたら、これらの調査結果についても今後の評価書案のたたき台に含めていきたいと思ひます。

それでは、本日予定されていた議事については一とおひ御議論をいただきましたけれども、事務局から何かございませうでしょうか。

○田中課長補佐 特にございません。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、本日の審議は以上とさせていただきます。次回につきましては日程調整の上お知らせしますので、よろしくお願ひいたします。

本日はどうもありがとうございます。