



府 食 第 3 9 6 号
平成 2 8 年 6 月 9 日

厚生労働省
医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部
監視安全課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長

食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について

平成 28 年 4 月 28 日付け厚生労働省発生食 0428 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められた、「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、平成 28 年 5 月 20 日に開催された第 39 回かび毒・自然毒等専門調査会における審議の結果、別紙の補足資料が必要となりましたので、当該補足資料の提出をお願いいたします。

厚生労働省から評価要請のあった諮問事項について評価をするに当たり、第39回かび毒・自然毒等専門調査会で指摘された以下の事項について、補足資料を提出されたい。

1. 本件については、佐賀県及び佐賀県内事業者からの提案を受けて厚生労働省から要請されたものであり、動物用医薬品・残留農薬・食品添加物・遺伝子組換え食品等と同様に、企業等からの申請に基づき、リスク管理機関から要請を受けて食品健康影響評価を行う企業等申請品目に当たるものと考えられる。企業等申請品目に係る食品健康影響評価は、企業等の特定の利害関係者が存在することから、本提案に関する、過去に提出したデータ及び今後提出する予定のデータにおいては、GLPに関する以下の項目について示していただきたい。
 - (1) GLPに適合した試験を実施したか否か
 - (2) GLPに適合した試験を実施していない場合、信頼性が確保されている検査データであることを示す根拠

【フグ毒の検出法について】

2. 「フグの衛生確保について」（昭和58年12月2日 環乳第59号 厚生省環境衛生局長通知及び環境衛生局乳肉衛生課長通知、以下「第59号通知」という。）において、フグの個別の毒性検査により、毒力がおおむね10 MU/g以下であることを確認した製品のみを販売等する場合は、食品衛生法第6条第2項のただし書に該当しない食品として販売等が認められないものの限りではないとしている。第59号通知が定める10 MU/gの科学的根拠を示していただきたい。また、実験動物を用いた急性毒性等の毒性学的な科学的知見があれば、あわせて示していただきたい。
3. 食品衛生検査指針（理化学編）に1 MU＝テトロドトキシン（以下、TTXという。）0.22 µgの記載はあるが、根拠文献等については触れられていない。1 MUがTTX 0.22 µgに相当するとしている根拠となる科学的知見を示していただきたい。
4. 一年に2回、蛍光HPLC法とマウスバイオアッセイ（以下、MBAという。）を比較するとしているが、詳細な実施規定を示していただきたい。
5. 使用予定の蛍光HPLC法について、測定方法の詳細とその参照文献、標準作業手順書等の具体的な作業手順について示していただきたい。また、TTXの社内合格基準を検出下限値以下と設定しているが、提案された方法で養殖されたトラフグの肝臓から検出されるTTXを測定する、分析機器の検出下限値及び定量下限値のデータを示していただきたい。

6. これまでに実施した、提案された方法で養殖されたトラフグの TTX に係る MBA、機器分析試験等の個々の検査データ（検査法、検査対象の由来（天然トラフグ、養殖トラフグの別等（網生け簀養殖、陸上養殖（陸上養殖の場合、その養殖場所）の別等））、検査部位（肝臓、肝臓内の部位、卵巣等その他の組織の別等）、検出下限値及び（機器分析の場合）定量下限値とその算出方法、実測値等を含む）を全てお示しいただきたい。また、そのうち、以下についても別途整理の上、示していただきたい。
 - (1) 提案された方法で養殖されたトラフグの肝臓及びその他組織（卵巣等）について、過去に検査した総数及び毒化した例の有無
 - (2) (1) で毒化した例がある場合、その個体数、各個体の月齢、TTX の分布及び蛍光 HPLC 法又は LC-MS/MS 若しくは MBA により測定された TTX 測定値
 - (3) (2) のうち、TTX が社内合格基準を超え、不合格となった肝臓の数量
 - (4) 提案された方法で養殖されたトラフグの肝臓の R4 部位について、提案された検査方法で測定を行った全てのデータ（検出下限値以下の検体も含む）
 - (5) 提案者である萬坊株式会社が実施している試験（提出文献 No.37）について、検査部位と検査検体数
 - (6) 機器分析試験について、TTX の添加回収試験により回収率及び再現性を確認したデータ
7. 蛍光 HPLC による TTX の検出は、食品の安全性検査方法という観点では、食品の安全性を測る行政検査に値する信頼性確保がなされていない可能性が指摘されている。また、HPLC で使用する TTX についても、認証標準物質（CRM）が存在しないと指摘されているが、食品の安全性を確認するための試験として、今回提案されている HPLC 法を TTX 検出法として用いることの妥当性について、貴省の見解を伺いたい。

また、科学的に妥当性が確認された分析法ではあっても、客観的に信頼できるデータを得るためには、検査室における精度管理及び検査室の第三者認証が求められる。本件で TTX を分析する検査室の資格要件について、どのような基準を設ける予定であるか貴省の見解を伺いたい。
8. 測定試料の保存及び調整方法、測定機器の機種及び取扱方法、測定結果の解析方法などの妥当性について、年1、2回は専門的な知識を有する外部機関の確認を受けるとしているが、具体的に、誰がどのように確認する予定なのか。
9. MBA と蛍光 HPLC 法について、相関を示す検査データは提出文献 No.31 にあるトラフグの肝臓4検体が確認できるが、それ以外に MBA と蛍光 HPLC 法の相関を示すデータがあれば示していただきたい。

- 1 0. 養殖トラフグの肝臓において、提案された方法で実施される検査に用いる検査部位である R4 部位が、他の部位と比較して相対的に毒性が高いことについて、以下の項目について示していただきたい。
 - (1) 解剖学的及び組織化学的に、R4 部位に相対的に毒性が高いことを説明可能な検査データ又は科学的知見
 - (2) 提出された文献「天然トラフグ肝臓の毒性分布」において、16 検体の個体ごとの各部位 (L1~5 及び R1~5) における TTX 測定値
 - (3) 肝臓における部位間のばらつきのみならず、個体間のばらつきを考慮した解析や考察結果
 - (4) (2) の文献及び当該文献のデータを用いて算出した統計学的解析による結果以外に、トラフグの肝臓内の TTX の毒性の分布を示した検査データ又は科学的知見
- 1 1. 提案においては、養殖トラフグの肝臓から TTX が検出された場合は、再分析を行うとしている。不合格となった肝が再分析又は再々分析後に合格となり得る理由をご教示いただきたい。また、再分析又は再々分析により合格し得るといふ検査方法の妥当性について示していただきたい。さらに、養殖トラフグの肝臓における、毒性の個別検査の第 1 段階で、いずれかの肝が基準値を超過した場合、第 2 段階としてロット内 (同一の養殖槽内) の全て個体の肝を再分析するのかご教示いただきたい。
- 1 2. 提案においては、養殖トラフグの肝臓から TTX が検出された場合は、再分析を行う手順が示されており、これは偽陽性である可能性を想定しているものと考えられるが、TTX が存在しているにも関わらず、TTX が検出されない偽陰性がある可能性について、どのように整理しているのかご教示いただきたい。
- 1 3. 今後、より精度が高い分析機器を使用する場合、検出下限値及び定量下限値が低くなる可能性があることが指摘されている。このことについて、どのように整理しているのかご教示いただきたい。
- 1 4. 事業者の店では、一人一食当たり最大どの程度の量のトラフグの肝臓を提供することを想定しているのか示していただきたい。

【TTX 類縁体について】

- 1 5. トラフグ又はその他のフグの肝臓における TTX の類縁体については、トラフグ等から検出される量は微量だが、化学的に TTX と平衡状態であり、4-エピ-TTX やヒドロ TTX が TTX に変換する可能性が指摘されている。このことについて、以下の項目について示していただきたい。
 - (1) トラフグの肝臓及びその他の組織における TTX 類縁体と TTX の含有量

及びその割合に関する科学的知見又はこれらの類縁体について測定したことがある場合、その測定データ

- (2) トラフグの肝臓及びその他の組織における TTX 類縁体と TTX の毒性の強さの比に関する科学的知見又はこれらの類縁体について測定したことがある場合、その測定データ

【フグの毒化機構について】

- 1 6. 現時点までに明らかになっているフグの毒化機構に関する科学的知見について整理し、示していただきたい。
- 1 7. TTX 産生細菌として、フグより *Vibrio alginolyticus* 等の *Vibrio* 属、*Serratia marcescens* 等の *Serratia* 属及び *Pseudomonas* 属等が分離されたという報告がある。また、紅藻類より TTX 産生細菌として、*Alteromonas* 属並びに *Schewanella* 属が分離されたという報告もあるが、TTX の生合成メカニズム等についての詳細は不明である。TTX の生合成メカニズム等について、上記のような TTX 産生細菌に関する最新の科学的知見を整理し、示していただきたい。
- 1 8. 麻痺性貝毒にはサキシトキシン (STX) の他、ゴニオトキシン (GTX) やトキシン C1、C2 があり、後者は、日本の有毒藻類などが生産する主な麻痺性貝毒である。トラフグの肝臓（提案された方法で養殖されたトラフグの肝臓を含む）における、これら (STX、GTX、C1、C2 等) の麻痺性貝毒の蓄積に係る科学的知見又は麻痺性貝毒を測定したことがある場合、その測定データを示していただきたい。

【提案のトラフグの陸上養殖について】

- 1 9. 提案されたトラフグの養殖で実際に使用されている飼料について、以下の項目について示していただきたい。
 - (1) 飼料の成分組成（飼料の原材料、配合比等）
 - (2) 飼料の由来（魚介類、海藻等が含まれる場合はその採取海域等）
 - (3) 飼料成分の恒常性を確保する（あるいは品質を確認する）ための具体的方法
 - (4) 飼料の滅菌・殺菌の有無（有の場合、その詳細）
 - (5) 飼料の TTX による汚染状況を示す検査データ
- 2 0. 提案されたトラフグの養殖で実際に導入する種苗について、以下の項目について示していただきたい。
 - (1) 導入種苗に関する情報

- (卵の由来や種苗導入時の週齢等が記載されている生産履歴書等)
- (2) TTX 検出の有無が確認できる検査データ及び検査時の種苗の週齢
 - (3) 導入種苗における TTX 産生細菌の保有の有無が確認できる検査データ
- 2 1. 養殖に使用する海水について、以下の項目について示していただきたい。
- (1) 滅菌・殺菌方法及び滅菌・殺菌後の海洋細菌の除去率等の検査データ
 - (2) 海水を濾過するためのフィルターの種類及び孔径サイズ（ポアサイズ）
 - (3) 台風等により海水の採取海域の状態や養殖場の状況が変化する等、非常に障害・損害が発生した場合の対応策
- 2 2. 提案方法の養殖で利用する砂はどのような砂を用いる予定なのか示していただきたい。また、それらの砂を使用することにより TTX 産生細菌が混入するリスクはないかどうか確認できる、検査データを示していただきたい。

【その他】

- 2 3. リスク管理措置に関する事項ではあるが、以下の項目について既に設定されているのであれば、示していただきたい。まだ設定されていないのであれば、貴省の見解を伺いたい。
- (1) 検査で、提案された方法で養殖されたトラフグの肝臓から TTX が検出された場合、養殖過程で毒化のメカニズムが働いている可能性が考えられるため、検査で TTX が検出された際の対応策や原因究明の方法（マニュアル等）
 - (2) 事業者の店で、天然のトラフグや、提案の方法で養殖されたトラフグ以外の養殖トラフグを、提供しないことを明らかにしたマニュアル等