

かび毒・自然毒等専門調査会

第41回会合議事録

1. 日時 平成28年9月12日（月） 14：00～17：08

2. 場所 食品安全委員会中会議室

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) 「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

(3) 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、久米田専門委員、合田専門委員、小西専門委員、佐藤専門委員、鈴木専門委員、豊福専門委員、長島専門委員、矢部専門委員、吉成専門委員、渡辺専門委員

(専門参考人)

新井専門参考人、大島専門参考人、山下専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員長、山添委員、熊谷委員、堀口委員

(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、神津係員、小山技術参与、水谷技術参与

5. 配布資料

《フモニシンに係る食品健康影響評価について》

資料1-1 フモニシン評価書（骨子案）

資料1-2 「IV 2. (1) 急性毒性」

資料1-3 「IV 2. (2) 亜急性毒性」

資料1-4 「IV 2. (6) その他（神経毒性、免疫毒性等）」

参考資料1-1① 「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)」

参考資料1-1② 「IV 2. (3) 慢性毒性・発がん性」

参考資料1-1③ 「IV 2. (5) 遺伝毒性」

参考資料1-2 亜急性毒性表（暫定版）

参考資料1-3 JECFAとEFSAの評価概要

参考資料1-4 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

《「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》

資料2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出について
(厚生労働省生食監発0830第1号平成28年8月30日)

参考資料2-1 食品健康影響評価について
「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」
(厚生労働省発生食0428第3号平成28年4月28日)

参考資料2-2 食品健康影響評価に係る補足資料の提出依頼について
「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」
(府食第396号平成28年6月9日)

6. 議事内容

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第41回「かび毒・自然毒等専門調査会」を開催いたします。

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、渋谷専門委員、杉山専門委員の2名でございます。

本日は議事（1）フモニシンの食品健康影響評価の専門参考人として、1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専門参考人です。よろしく願いいたします。

また、議事（2）養殖トラフグの肝臓の食品健康影響評価の専門参考人として、2名の先生の御出席いただく予定ですけれども、こちらについては議事（2）の冒頭で御紹介させていただきます。

さらに食品安全委員会からは、議事（1）には3名、議事（2）には4名の委員の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、お手元の資料でございます「第41回かび毒・自然毒等専門調査会 議事次第」をごらんいただきたいと思います。

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、5月～10月までの期間はクールビズとして服装の軽装を励行させていただいておりますので、御協力をどうぞよろしくお願いいたします。

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、まず議事（1）のフモニシンに関する資料は資料1-1から参考資料1-4まで全部で10点でございます。議事（2）の佐賀県のフグに関する資料が、資料2と参考資料を2点含めまして、3点を準備してございます。

以上の資料を用意しておりますけれども、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、お席後ろの机上に紙ファイルを用意しておりますとともに、一部につきましてはこちらのタブレットのほうに用意しておりますので、必要に応じ適宜ごらんいただきますよう、よろしくお願いいたします。

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、議事（1）のかび毒フモニシンについては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。

議事（2）の厚生労働省からの諮問案件、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ついて、5月の専門調査会においても御確認いただきましたが、荒川専門委員は本申請資料の作成に関与しており、また、長島専門委員及び豊福専門委員は本案件を評価するために佐賀県が設置した第三者評価委員会の委員または関係者であり、今般の資料内の第三者評価委員会が作成した資料の作成に関与しております。このため、平成15年10月委員会決定の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しております。

それ以外の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。

専門委員の先生方から御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。

（「はい」と声あり）

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局からの報告を踏まえますと、5月の専門調査会においても御確認いただいたとおり、荒川専門委員、豊福専門委員、長島専門委員は議事（2）の諮問案件「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」に関して、同委員会決定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のうち、④の特定企業からの依頼により当該調査審議等の対象品目の申請資料等の作成に協力した場合等に該当すると認められます。したがって、3名の専門委員におかれては議事（2）の調査審議の間は御退席いただくこととなりますので、よろしく願いいたします。

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、おさらいをしたいと思えます。

前回、第40回の専門調査会では、フモニシンの食品健康影響評価について、事務局より評価対象物質の概要、評価対象、慢性毒性発がん性、遺伝毒性等について説明を受け、それぞれの項目について審議を行いました。その結果、評価対象はフモニシンB1、B2、B3とすること。これらの評価対象物質について、遺伝毒性はないと結論づけられること。さらに毒性の知見の整理を行い、TDIの設定を検討することについて、皆様の同意が得られました。

それでは、議事（1）を開始いたします。まず、前回の専門調査会におきましては、資料1-1「フモニシン評価書（骨子案）」に参考資料として示されているように、I～IVの2.（3）慢性毒性・発がん性、（5）遺伝毒性について御審議いただきました。前回の御審議を踏まえ、修正がされております。それでは、事務局からこの修正について説明をお願いいたします。

○大谷評価専門職 それでは、前回調査会資料の修正部分を説明させていただきます。参考資料1-1①～③までをごらんください。

まずは参考資料1-1①をごらんください。4ページを開いていただきまして、前回の調査会の中で本評価はFB1、FB2、FB3を対象とすることになりました。その際、FB4については評価対象基準とならない理由を明確にするようにとの御指示を受けましたので、18～20行目ですが、同じ検体から検出されるフモニシン量について、FB1:FB2:FB3は10:3:1と推計されている。FB4が検出される濃度は低く、知見も少ないという情報を入れまして、

FB4は評価対象とならない理由とさせていただきます。

次に、9ページをおめくりください。6～9行目にかけてですが、こちらについてはフモニシンがトウモロコシの内部まで入りこんでいることを示す記述を追記するよとの御指示がございましたので、フモニシンに自然汚染されたトウモロコシ穀粒の表皮及び胚芽から高濃度のFB1が検出される一方、表皮と胚芽を除去した胚乳から得られたコーングリッツ及びトウモロコシ粉のFB1濃度は低かったとの報告があるとの記載を追記しております。

14～16行目についてですが、これはもともと取り消し線を引いておりますが、ほかの条件が不適切だった場合にフモニシン産生菌が増殖するという記載をしておりますが、少々抽象的な表現であるとのことで、具体的に記載をするよとのことで文献等を確認したのですが、定量的なデータはありませんでしたので、定性的ではあるのですが、害虫被害がある場合、収穫後から乾燥までの期間が長い場合、また、湿度が高いとフモニシン産生菌が増殖すると、多少具体性を持たせた表現としております。

次に11ページを開いてください。29行目、30行目ですが、加水分解FB1と部分加水分解FB1が初めて出てくる場所ですが、こちらの物質の詳細について記載するよとの御指示を受けましたので、加水分解FB1については脚注2として「フモニシンの加水分解により、2個のトリカルボン酸とHFB1（又はアミノペントール）が生成する」と記載しております。また、部分加水分解FB1については脚注3として「フモニシンの部分加水分解により1個のトリカルボン酸と部分加水分解FB1が生成する」と追記をしております。

12ページ、「③排泄」の1パラの実験についてですが、こちらはラットに標識された精製フモニシンを強制単回経口投与して、尿と糞を調べている実験となっております。こちらについては糞の実験と、その結果について記載が漏れておりましたので、尿中、糞中への排泄はそれぞれ投与量の0.5%及び90%で性差は見られなかった。糞への排泄のピークは投与後12～24時間目までで、60時間目にはわずかな排泄される程度であったとの記載を追記いたしました。

次に、参考資料1-1②をごらんください。①と②では、マウスとラットのNTP試験についての記載をしております。こちらについてはもともとマウスとラットの発がん性の発現頻度を載せて、発がんの逸脱具合を見る必要があるとの御指摘がございましたので、1ページの脚注ですが、マウスにおけるNTP発がん試験2年間生存後の自然発生腫瘍の発生頻度として、肝臓腫瘍で17.33%、肝細胞癌で8.4%、肝臓腫瘍及び/または肝細胞癌で23.6%との記述を追記しております。

3ページ目ですが、ラットの2年間NTP発がん試験生存後の自然発生腫瘍の発生頻度については、腎臓腺腫で0.7%、腎細胞癌で0.2%と記載を追記しております。

2ページに戻っていただきまして、これらの試験についてはNTPの腫瘍発生のメカニズムなどに関する考察についても追記すべきとの御指摘がございましたので、まず、マウスのほうの実験については2ページの3～7行目ですが、「雌マウスの肝臓におけるSa/So比と

肝細胞腫瘍の増加に相関性はみられず、マウスにおけるFB1の曝露のバイオマーカー又は腫瘍リスクの指標としてSa/So比は適切でないかもしれない」、「FB1投与における腫瘍発生の雌雄差については、科学的に説明できないとしている」との記述を追記しております。

次に②のラットを用いたNTP試験についてになりますが、18行目、19行目については、こちらはSa/So比の測定結果が記載されておりましたので、「雄雌ともに腎臓のSa/So比はFB1投与量依存的に増加し、50mg/kg飼料以上の投与群で、FB1を投与しない対照群に比べて有意に増加した」との記載を追記しております。

22行目、23行目についてですが、雄ラットの腎毒性に関する記載も細かいところを載せておまして、「15mg/kg飼料の雄ラットFB1投与群にも軽度ではあるが、同様の腎臓毒性がみられた」との記載を追記しております。

35行目以降については、これはラットを用いた試験に関するNTPの考察を記載しております。「FB1を投与した雄ラットでは、Sa/So比の上昇が示すように、明らかにセラミド合成阻害がみられる。セラミド合成阻害が見られる用量では、ラット腎臓の尿細管上皮細胞のアポトーシス並びに腎臓腫瘍及び腎細胞癌の発生率が上昇し、腎重量が減少する。以上のことより、NTPは、FB1の発がんについて、腎臓の尿細管上皮細胞にセラミド合成阻害作用に起因するアポトーシスが誘導され、それに引き続いて腎臓の尿細管上皮細胞の再生及び腫瘍形成が起こる可能性がある」と考察した。FB1投与による腎臓のSa/So比の上昇は、雌ラットでもみられた。しかし、腎臓の尿細管上皮細胞のアポトーシスは、雄ラットでは15mg/kg飼料FB1投与群から観察されたのに対し、雌ラットでは最高投与量である100mg/kg飼料投与群でもみられなかった。これらFB1投与における雌雄差について、NTPでは、現時点では説明できない、としている」との考察を記述しております。

4ページをごらんいただきまして「④その他の試験」、こちらはイニシエーション試験・プロモーション試験に関する記述ですが、前回の調査会において、イニシエーション試験・プロモーション試験の結果については、参考情報として記載し、著者の考察と調査会の考察は分けて記載する必要があるとの御意見をいただきました。そこで著者らの考察として、16行目、17行目に「著者らは、FB1のイニシエーション作用はほとんどないと考えた」と記載をいたしました。

5ページの四角で囲った部分が調査会の判断の記載になります。こちらについては、今後、毒性試験に関する評価書案ができましたら、毒性のまとめとして整理いたしますが、そちらに載せる記述となる予定です。

調査会の判断として、「肝臓での二段階発がんモデルに従ったイニシエーション試験・プロモーション試験においては、一般的に、肝前がん病変（これらの試験の場合、GGT又はGST-P陽性酵素変異肝細胞巢）の大きさが直径200 μ m以上の場合、発がん（促進）作用と関連すると言われており、それより小さいものは数えない。報告されたFB1のイニシエーション試験及びプロモーション試験については、GGT又はGST-P陽性細胞巢の数を数えて増加を認めているとしているが、プロモーション期間が不十分な試験が多く、陽性細胞巢

の大きさが報告されていない試験、陽性細胞巢の大きさも計測しているが大きさが非常に小さいものも計測している試験がある。高用量（100mg/kg体重）のFB1を26日間投与した試験でイニシエーション作用が報告されているが、同じ実験で低用量を投与した試験又は高用量の単回投与試験ではイニシエーション作用が認められていない。また、いずれの試験も使用している動物数が少ない。従って、かび毒・自然毒専門調査会では、これらの試験の結果から、FB1にイニシエーション作用及びプロモーション作用があるとの判断は困難であると考えた」との記載を毒性のまとめにおいて記述する予定でございます。

次に、参考資料1-1③をごらんください。3ページを開いていただきまして、6～8行目にかけてですが、「③その他の試験」として、このパラの実験については、元々は、形質転換作用は認められなかったという著者らの考察を書いておりますが、こちらについては著者らの考察ではなくて、試験結果の事実のみを記載すべきとの御指摘がありましたので、このパラの2行目になります、「FB1の濃度依存性は認められなかった」と修正しております。

最後に下の四角で囲った部分ですが、こちらについても毒性のまとめで記載予定でございますが、前回調査会において結論づけられましたように、「以上のことから、フモニシンには遺伝毒性はないと判断される」という記述を追記いたしました。

以上で前回調査会資料の修正部分に関する説明でございます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から前回の調査会において御審議いただいた内容について、資料に反映していただいたという御説明がありました。ただいまの事務局からの御説明に対して御質問や御意見がありましたら、お願いします。

合田先生。

○合田専門委員 11ページの下に加筆なのですが、下から4行目のところで、「(又はアミノペントール)が生成する」というのはおかしいですね。ここは論文を見ましたけれども、ペントールのバックボーンがある側鎖だと、そういうような見方をされていて、まじめにいくとジメチルイコサンペンタノールという形に書かないと、これだとC5のものが出てきたように思ってしまう。どう書くかというのは皆さんの感覚によるとは思いますが、アミノペントールはちょっとまずいです。本文中にはバックボーンと書いてあるから意味は取れるので、IUPACの正式な名称でやれば、正式な名称のほうがいいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、合田先生から御指摘があったのは、参考資料1-1①の11ページの脚注2のところですね。「フモニシンの加水分解により、2個のトリカルボン酸とHFB1（又はアミノペントール）が生成する」というところのアミノペントール。

○合田専門委員 アミノペントールと言ったらものが決まってしまうので、アミノ基がついたC5の最後にOHがあるものと見えてしまいますので。

○宮崎座長 では、その記載法については、具体的にはどういう。

○合田専門委員 科学で正式にいくと、これは要するにジメチルイコサンペンタノールになります。FB1がわかっているわけだから、FB1について、それを外した正式名称を書くかどうかとか、その辺のレベルはどこまで行かれるかはわかりませんが、論文の人が言いたいのは、要するに水酸基が5つあるアミノ基が1つついた脂肪酸の側鎖はずっと残ったものがそのまま存在するということが書いてあるのです。加水分解をしたらどうなるかということが書いてあるだけだから。

○宮崎座長 では、その辺は合田先生と事務局とで具体的にふさわしい、しかるべき記載方法に修正ということでよろしくをお願いします。

そのほかはいかがでしょうか。

○川原専門委員 同じく、参考資料1-1①の9ページのところです。ささいなところではあるのですが、「害虫被害がある場合」と修正で直されているのですが、この場合はトウモロコシに関する害虫という意味なのかもしれないのですが、それが何らかの形で定義、こういった虫がいわゆる害虫として定義されているということが明らかであれば、害虫被害という言葉でも良いと思います。しかし一般的な虫による被害ということであれば、植物の栽培等において、植物に対して使う場合は、通常は虫害であり、また菌がつく場合ですと病害ですので、一般的には病虫害という名称で記載することが多いと思います。従って、定義されている虫があるのであれば、この書き方（害虫被害）でも良いのかもしれないのですが、もしそうでなければ、害虫被害と言う記載は虫害ということになるのかなと思います。御検討をいただければと思います。

○大谷評価専門職 論文中には具体的な定義がありませんでしたので、虫害と修正をさせていただきます。

○川原専門委員 よろしくをお願いします。

○宮崎座長 それでは、この部分は「虫害がある場合」ということに修正をお願いします。

そのほかはいかがでしょう。②の慢性毒性/発がん性、③の遺伝毒性の部分についても修正をいただいていますけれども、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 別に間違いとかを指摘するわけではないのですが、この間、私が指摘したようなところを忠実に記載していただいて、とてもわかりやすくなったと思います。結局、メカニズムについても調べてみたけれども、雌雄差についての明確なファシジェネシスはわからないという結論にはなると思うのですが、亜急性毒性の結果とかもよくよく見てみたら、マウスではやはり雌で肝臓のほうが障害が強い。ラットでは肝毒性より腎毒性のほうが低い用量から出る傾向があって、しかも雄のほうがより出る傾向があるというのが急性毒性のときからも傾向として出ていますので、肝障害、腎障害の流れを引きずって出ている可能性はあるかなと、よくよくデータをしっかり見たら、そんな感じはしてきましたけれども、この場合のがん原性試験の記載としては、このようなもので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。

そのほかの委員の先生から御指摘はありますか。

長島先生、お願いします。

○長島専門委員 参考資料1-1②の2ページです。行数で言うと23行目になります。「同様の腎臓変性」と書かれておりますが、先ほど読んでいただいたときには腎臓毒性と言われたように聞こえました。どちらが正しいのでしょうか。腎臓変性なのか、腎臓毒性なのか。

○大谷評価専門職 失礼いたしました。腎臓変性が正しいです。

○長島専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○宮崎座長 そのほかにかがででしょうか。

豊福先生。

○豊福専門委員 すごく小さな話ですけれども、参考資料1-1①の9ページの18行目にリファレンスがあって、28番でCCoCiFは何ですか。

○大谷評価専門職 失礼いたしました。CCCFの誤りなので、こちらは削除いたします。

○豊福専門委員 これを見たら、ディスカッションペーパーを引用しているのですけれども、これはいまだにディスカッションペーパーでしたか。ディスカッションペーパーが何年か続いたら、それから実際にワーキングドキュメントに入っていくのですけれども、もしワーキングドキュメントになって、さらにそこから実際にコード・オブ・プラクティスとかになっていけば、そちらを引用したほうがいいと思います。

○大谷評価専門職 確認をいたします。

○宮崎座長 それでは、この部分の引用については事務局で確認して、必要に応じて修正をしていただくということにしたいと思います。

そのほかにかがででしょうか。

○吉成専門委員 参考資料1-1①の4ページの上から5行目で「フモニシンB4 (FB4) が報告されている」と書いているのですが、確かに13行目の参照7の文献ではフモニシンB4までなのですが、最近は少なくとも6まではあるので、こういう書き方をすると違和感があるのでFB4などとか、FB6までの構造を詳しく書く必要はないと思いますので、これ以上もあるという表現があったほうがいいと思います。

○宮崎座長 吉成先生、この文献でFB6まで。

○吉成専門委員 2000年の論文では確かにFB4までなのですが、最近は少なくともFB6があるので、恐らくFB5も、文献は探していないですが、FB5、FB6もあるということは確かにきちんとした論文で報告されています。

○宮崎座長 少なくともFB6までは存在が知られていて、そういう論文がある。

○吉成専門委員 そここまで詳しく書くかはあれですけれども、FB4までというのは現段階のレベルでは違和感があるなど。

○宮崎座長 FB6まで存在が知られているのと、18～20行目の表現にもかかわってくると思うのですけれども、濃度的には。

○吉成専門委員 恐らくFB4以降は、FB4と同じく知見も濃度も少ないというのは確かです。

○宮崎座長 ありがとうございます。それでは、もう一度、吉成先生からその文献をお教えいただいて、この辺の表現をふさわしいものに事務局のほうとして、修正をお願いします。

○吉成専門委員 わかりました。

○宮崎座長 合田先生。

○合田専門委員 FB5とFB6は絶対構造まで決まっていますか。フモニシンの構造式を調べるときに、かなり頑張って調べて、FB4までは多分決まっていたのです。FB5とFB6についてまで調べたときに載っていたかなというのは気になったのです。絶対構造として完全にフィクスされたものとして。論文が出ているから、物は絶対にあると思います。けれども、どこまで決まっているかというのはわからないなと思ったのです。これについては、そういうものを取り扱うかどうかもちよっとわからないです。

物は多分間違いなくあるでしょうけれども、文章の最初が、5行目に「フモニシンB4 (FB4) が報告されている」の後、さらに幾つかのマイナー成分もフモニシンB類としても報告があるとか、何かそこでとどめてしまって、具体的にはFB5とかFB6とかに触れないほうが適切かもしれないなと思います。FB4まではフィクスしていたと思いますけれども、天然物学的にどこまでみんながオーソライズしているかどうかということについては、今その論文の目的を調べていないからわからないですけれども、やや甘いかもしれないです。

○吉成専門委員 今の合田先生の意見に私も賛成です。FB5、FB6について詳しく書くというよりは、まだほかにも幾つかあるといった表現を加えるというのが無難と考えています。

○合田専門委員 余りほかにも触らないようにしたほうが安全だと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

それでは、4ページの5～6行の表現で、フモニシンB4 (FB4) が報告されている。そのほかマイナーなB群。

○合田専門委員 マイナーなB群にも報告があるとか、何かそういう形で逃がしたほうがいいのではないですか。

○宮崎座長 小西先生。

○小西専門委員 今と関連しているのですが、フモニシンはたしか培養液から最初に検出されたのではないかと思いますので、FB5、FB6が培養液から出てきたのか、それともトウモロコシから出てきたのかということも見ていただいて、もし培養液でそういう報告があるのであれば、21行目の「フモニシンB群以外のフモニシンは、産生菌を培養すると条件により産生が認められる」と書いてあるところともかかわってくるかなと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

では、基本的には合田先生、吉成先生から御提案いただいたような表現で、6行目につけ加える形の修正をお願いしたいと思っておりますけれども、**FB5**、**FB6**の由来、天然物から同定されているのか、あるいは培養液なのかというところをあわせて確認していただいて、必要に応じて21行の表現も多少変えるという方向で事務局に修正をお願いしたいと思っておりますが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、その方向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か。

矢部先生、どうぞ。

○矢部専門委員 これまでの議論と関係ありませんが、参考資料1-1①の14～15ページのところで、パラメーターへの影響が書かれています。図1の部分で**FB1**の作用を調べているということですが、突然、15ページの最初のパラグラフで、**FB2**と**FB3**の話が出てきます。このパラグラフを、その後の、「初代培養」と「**FB1**及び**FB2**のセラミド合成酵素阻害作用」の2パラグラフの後に持ってきたほうが、話の流れがスムーズになると思います。いかがでしょうか。年代的にも1997年の報告なので、後ろのほうに持ってきて、全体として、**B1**、**B2**、**B3**の順で説明したほうが自然な流れかと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

15ページの6～11行目の段落を21行目の前に移動という御提案ですけれども、そのほうがすつと行くでしょうか。皆様、いかがでしょうか。特に御異論がなければ、矢部専門委員からの御提案のように、6～11行目の段落を21行目の前に移動ということで、事務局は修正をお願いします。

そのほかにもいかがでしょうか。お願いします。

○新井専門参考人 ちょうど今、生化学的パラメーターのところでは話が出たのですが、図を見ると、グルコシルセラミドとジヒドロセラミドだけ上がるも下がるもコメントがありません。これは中間体で非常に濃度も低いので測定していないのかもしれませんが。私はこの文献をちゃんと読んでいなかったのでしょうかけれども、何も書いていないのは、低下するのか増加するのか一体どちらなのだろうなという誤解を招く可能性があると思います。測定していないのか、変化していないのか、できたら文献を見て正確にしておいたほうがいいかなと思えました。

○宮崎座長 そうしますと、少なくとも変化しないものは、例えば横矢印にしておくとか。

○新井専門参考人 そうですね。加えて測定していないものは、測定していないと記載をしたほうがいいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

その辺については、この199番の文献をもう一度確認していただいて、矢印の上下がついていない物質について、実際に変動がないのか、あるいは測定していないのかについて、この図へ反映していただくということで、この図がよりわかりやすく正確になると思いますので、よろしくをお願いします。

そのほかにかがででしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、またお気づきの点がありましたら、事務局へお伝えいただきたいと思いますが、前回の審議を踏まえて修正していただいた評価書案の背景から慢性毒性/発がん性、遺伝毒性の部分については、また今回御指摘いただいた方向で事務局に修正していただくということにしたいと思います。

それでは、本日の審議事項、資料1の骨子案のうち、「IV. 安全性に係る知見の概要」のうちの「2. 実験動物等における毒性」、の「(1) 急性毒性」、「(2) 亜急性毒性」、「(6) その他（神経毒性、免疫毒性等）」について、打合せメンバーの先生方とも相談の上、資料を準備していただいております。フモニシンに係る実験動物等における毒性については、特に亜急性毒性の項目について知見の数も多いことから、そのほかの生殖発生毒性とその他の項目については次回以降に御議論いただきたいと考えております。

それでは、まず「(1) 急性毒性」、「(2) 亜急性毒性」について事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明させていただきます。まず、資料1-2をごらんいただければと思います。

こちらの部分は「2. 実験動物等における毒性」のスタート部分ということで、少しイントロを入れておまして、「(1) 急性毒性」について、まず整理をしております。

2行目からですが、実験動物におけるフモニシンの主な標的器官は肝臓及び/又は腎臓である。種による違いはみられるが、雄ラットでは腎臓、雌マウスでは肝臓の感受性が高いことが報告されている。また、飼料用トウモロコシのフモニシン汚染により、馬に白質脳軟化症（ELEM）、豚に肺水腫がみられることが報告されている。以下にフモニシンを経口投与する毒性試験の結果をまとめた」という記載を入れております。

そこまで、まず「(1) 急性毒性」になります。精製FB1を経口投与した急性毒性試験につきましては、次の表4にまとめております。このFB1の単回投与による死亡例というのは、こちらの試験の中では報告されていないということでございます。また、一過性のSaの濃度の上昇が認められている試験というものもございます。

一番上がマウスの試験になりますけれども、25mg/kg体重と対照群を置きまして強制経口投与しましたところ、影響については影響の欄のほうに記載があるとおりでございます。肝臓では投与後12時間目にSa濃度がピークになりますけれども、48時間目に投与前の濃度に戻ったというような結果となっているということでございます。その他、ラット、ウサギ、ブタなどについて試験が行われているということでございます。

次にまいりまして、資料1-3の亜急性毒性になります。こちらにつきましては、参考資料1-2に亜急性毒性の一覧表というものも作成させていただいております。この資料1-3と参考資料1-2を比べてごらんいただければと思います。参考資料1-2のほうにつきましては、まだ暫定版ということで埋まっていない部分もあって大変申しわけないのですが、何の動物に何頭いて、どれくらい投与したかというのが一覧でわかるようにしております。

また、LOAEL、NOAELの部分につきましては、論文中に記載があるものについてはそれを入れております。JECFAなどで検討の際に、この試験ではLOAELはこう、NOAELはこうというような整理をしているような知見については、そのJECFAでの検討の知見を参考として入れさせていただいております。備考部分にJECFAという記載がございますけれども、そのあたりがJECFAで検討されている数値とお考えいただければと思います。

資料1-3のほうに戻らせていただきまして、亜急性毒性試験は基本的に精製フモニシンを用いた試験と、あとはかびを培養させて抽出したフモニシンを用いた試験ということがございますので、精製フモニシンと培養物について、それぞれ試験は分けております。また、ウマの試験などもございましたので、そちらについては最後にその他の知見として整理をさせていただいております。

こちらの試験については、マウス、ラット、ウサギの順番で並べておりまして、日にちは短い順に整理をさせていただいております。それでは、かいつまんで説明をさせていただきます。

まず、資料1-3の「①マウス」の「a. 7日間強制経口投与試験」になります。Swissマウスに精製FB1を0.110mg/kg体重/日の用量で7日間強制経口投与したということで、FB1投与群の一般状態に変化はなく、死亡は認められなかった。FB1を投与しない対照群と比べて、FB1投与群の雌マウスに有意な増体量の低下、雄マウスに血清総コレステロール及び総タンパク質の有意な増加並びに雌雄マウスに血清中の中性脂肪及びクレアチニンの有意な増加及び尿中クレアチニンの有意な減少が認められたということでございます。

「b. 7日間混餌投与試験」。フモニシンによる肝障害に、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α 16 (PPAR α) が関与しているか否かを調べる目的で、野生型マウスとPPAR α 欠損マウス(雌)に、FB1または*F. verticillioides*の培養物7日間、0または300 mg/kg飼料のFB1用量で混餌投与された。陽性対照として選択的PPAR α アゴニストであるWY-14643が500mg/kg飼料で混餌投与された。FB1またはCM培養物を投与された両マウス群では、対照群に比べて増体率が有意に減少、肝臓のSa濃度及びSa/So比が上昇した。肝臓では、限局性の肝細胞アポトーシス、細胞増殖、巣状肝細胞壊死、細胞及び核の大小不同、限局性の急性炎症、軽度な胆管過形成等が見られた。オリゴヌクレオチドアレイを用いた転写プロファイリングの結果、PPAR α 依存的な遺伝子発現パターンの変化は認められなかった。著者らは、FB1及びCMによるマウスの肝障害にPPAR α は関与していないと考えた。

次に「c. 14日間強制経口投与試験」になります。B6C3F1マウス(雌雄)に、精製FB1を0、1、5、15、35または75mg/kg体重/日の用量で14日間強制経口投与をしております。その結果、FB1投与群では雌の体重が明らかな減少傾向を示し、雌雄ともに肝臓、骨髄、副腎、腎臓に以下のような軽度な障害が見られたということで、具体的には、肝臓では、肝細胞の単細胞壊死が雄の35mg/kg体重/日以上及び雌の15mg/kg体重/日以上のFB1投与群で認められ、肝細胞の軽度な増殖が雄の75mg/kg体重/日以上及び雌の5mg/kg体重/日以上のFB1投与群で認められたということでございます。

次に「g. 16週間混餌投与試験」になります。マウス0または150 mg/kg飼料のFB1を16週間混餌投与しております。FB1投与群では、組織学的に軽度から中等度の胃粘膜の萎縮が見られたということで、対照群に比べて胃の壁細胞数が有意に減少し、胃粘膜の高さ及び胃腺の分裂細胞数が有意に減少したということでございます。また、免疫組織化学染色の結果、投与群では、対照群に比べて胃の上皮細胞にアポトーシスを抑制するタンパク質であるBcl-2陽性細胞の減少及びアポトーシスを促進するタンパク質であるBax陽性細胞の増加が見られたということです。

次に「h. 24週間混餌投与試験」、こちらはNTP試験になります。マウスに精製FB1を24週間混餌投与いたしまして、投与開始3週間、7週間、9週間、24週間目に4匹ずつ病理学的検査が実施された。FB1の投与量は、雄では、0、5、15、80または150mg/kg 飼料、mg/kg体重/日については記載のとおりです。また、雌では、0、5、15、50または80mg/kg飼料であった。15mg/kg飼料以上の投与群の雌では、投与開始24週目までに肝臓に小葉中心性の肝細胞アポトーシス及び壊死、細胞質に空胞変性、クッパー細胞増生等が散見された。小葉中心性の肝細胞アポトーシスは、FB1投与開始3週間目から150 mg/kg飼料投与群に認められたが、時間または投与量依存性は認められなかった。肝臓のSa/So比は、FB1投与開始3週間目に50mg/kg飼料以上の投与群及び投与開始9週間目に5mg/kg飼料以上の投与群で、対照群に比べて有意な上昇が認められたが、投与開始7及び、済みません、次に28とありますけれども、24の誤りです。24週目では、全ての投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。尿クレアチニン濃度及びタンパク濃度にFB1投与による影響は認められなかった。雄の肝臓のSa/So比は、80mg/kg飼料投与群で投与開始7週間目のみ対照群に比べて有意に上昇した。

次に「i. 26週間混餌投与試験」になります。FB1の発がん性にp53タンパク質が関与しているか否かを調べる目的で、トランスジェニックマウスと野生型マウスに精製FB1を0、5、50、150mg/kg飼料の用量で26週間混餌投与しております。算出したFB1摂取量は、p53トランスジェニックマウスで0、0.37、3.88、12.6 mg/kg体重/日、野生型では0、0.39、3.87、12.2mg/kg体重/日です。両マウスともに、全てのFB1投与群で、肝臓及び腎臓中のSa、So1P及びデオキシ-Sa濃度が用量依存的に上昇した。また、両マウスの150mg/kg飼料の肝臓に結節が見られた。また、両マウスの全てのFB1投与群では、肝細胞肥大が用量依存的に増加し、50mg/kg飼料以上のFB1投与群で、アポトーシス、細胞壊死等が用量依存的に増加した。両マウスともに、150mg/kg飼料のFB1投与群で肝腫瘍及び胆管腫瘍が認められたが、腎臓への影響は見られなかった。このトランスジェニックマウスと野生型マウスへのFB1の毒性影響に違いは見られず、FB1の毒性作用は非遺伝毒性のメカニズムによるものと著者らは考えた。また、肝細胞肥大を指標としてp53+/-マウス及び野生型マウスのデータを合計して推計したFB1のBMDL10は0.15mg/kg体重/日であったということでございます。

次に「②ラット」の試験にまいります。済みません、先ほどのマウスの試験も2011年JECFAがBMDL10の検討を行った際に用いた試験ということになります。

次に「②ラット」の「a. 11日間強制経口投与試験」になります。SDラットに、精製FB1を0、1、5、15、35または75mg/kg体重/日の用量で11日間強制経口投与しております。雌雄ラットの肝臓及び腎臓にFB1用量依存的な障害が認められた。雄ラットの主な標的器官は腎臓で、全てのFB1投与群の雄及び5mg/kg体重/日以上投与群の雌に腎臓尿細管上皮細胞の壊死及び腐肉形成が認められた。血中クレアチニン濃度は、対照群に比べて75mg/kgの雄、15mg/kgの雌で有意に上昇した。雌雄ラットの35mg/kg以上の投与群で肝臓の絶対重量が有意に減少した。肝細胞壊死は、雌雄ラットともに15mg/kg体重/日以上投与群で見られ、肝細胞の増殖亢進は、35mg/kg体重/日以上投与群の雄及び15mg/kg体重/日以上投与群の雌に認められた。また、雄ラットでは、対照群に比べて75mg/kg以上で血清中ALT、γGTP活性などが有意に上昇した。雌ラットでは、対照群と比べて、5mg/kg以上の投与群で血清中コレステロール濃度の有意な上昇が見られ、35mg/kg体重/日以上投与群で血清中ALT、ALP活性が有意に上昇した。FB1に対して最も感受性が高く、障害が見みられたのは腎臓で、雌ラットより雄ラットの感受性が高かったということでございます。

次に「b. 14日間強制経口投与試験」になります。SDラットのこちらは雄のみを使用して、精製FB1を5、15、25の用量で14日間強制経口投与しております。対照群と比べて、15mg/kg体重/日以上投与群では体重減少が見られた。臓器重量並びに赤血球数、白血球数等にFB1投与量の依存的な変化は見られなかったということでございます。

次に「c. 28日間混餌投与試験」で、F344ラット0、99、163、234、484mg/kg飼料の用量で精製FB1を13週間混餌投与する亜急性毒性試験が実施された。雌雄ともに投与群の増体量が用量依存的に低下傾向にあった。また、対照群と比べて、雌雄ともに234mg/kg飼料以上のFB1投与群で肝臓の絶対重量が有意に減少し、全ての投与群で腎臓の絶対重量が有意に減少した。組織学的検査の結果、雄では、全てのFB1投与群で腎皮質内層の尿細管上皮細胞にアポトーシスが見られ、163 mg/kg飼料以上の投与群で尿細管の変性が見られた。雌では、163mg/kg飼料以上の投与群で尿細管上皮細胞にアポトーシスが見られた。肝臓では、雄では234mg/kg飼料以上で肝細胞のアポトーシス、肝小葉構造の変性などが、雌では99mg/kg飼料以上で肝細胞のアポトーシスが見られたということでございます。

次に「e. 4週間混餌投与試験」になります。SDラット0、15、50または150mg/kg飼料の用量で精製FB1を4週間混餌投与する試験が実施されております。体重、摂餌量及び一般状態にFB1用量依存的な変化は見られなかった。また、雌雄の150mg/kg飼料の投与群に、血清中性脂肪や血清コレステロールの有意な増加、また、雌の150mg/kg以上に血清コレステロールとALPの有意な増加が見られた。150mg/kg飼料以上の雌雄の全てのラットの肝臓に散在性の肝細胞壊死巣が見られ、肝細胞には大小の核及び細胞質の空胞変性が認められた。雄の15mg/kg飼料以上及び雌の50mg/kg飼料以上の投与群の腎臓に、近位尿細管上皮細胞の好塩基性化、過形成及び細胞死、済みません、こちらは細胞壊死に修正をお願いいたします。そちらが認められたということでございます。

また、同じ用量で今度は純度を変えまして、純度90～94%の精製FB1を雌雄に4週間混餌

投与しております。その結果、純度99%以上と同様の肝障害が150mg/kg飼料の雌雄FB1投与マウスで見られたということです。腎毒性が雄の15mg/kg飼料以上、雌の50mg/kg飼料以上に認められた。腎臓のSa及びSa/So比は雌雄ともに全ての投与群で有意に増加した。肝臓のSa/So比は雄の150mg/kg飼料投与群、雌の50mg/kg飼料以上の投与群で有意に増加し、尿中のSa/So比は雄の15mg/kg、雌の50mg/kg以上の投与群で有意に増加したということでございます。

次にNTP試験の「f. 28日間混餌投与試験」になります。2年間発がん試験の予備試験として、雌雄のF344ラットに0、99、163、234、484mg/kgの精製FB1を含む飼料を28日間給与したということでございます。血液化学検査の結果、484mg/kg飼料のFB1投与群は雄、雌ともに対照群に比べてクレアチニン濃度、総コレステロール濃度、TG濃度、総胆汁酸濃度、ALT活性等々が有意に高い値となったということです。尿中Sa/So比は、雄では全てのFB1投与群で、雌では163mg/kg以上で対照群に比べて有意に高かったということでございます。腎臓の絶対重量または相対重量は雌雄ともに全ての投与群で対照群に比べて有意に減少した。雄の全てのFB1投与群、雌の163mg/kg以上のFB1投与群で、腎臓に腎細胞のアポトーシス並びに主に皮質内層の尿細管上皮にアポトーシス及び変性が認められた。肝臓の肝細胞アポトーシス及び変性は、雌の234mg/kg、雄の163mg/kg以上に認められた。

次に「g. 13週間混餌投与試験」になります。ラットに、*F. moniliforme*の培養物から抽出、精製したFB1を、0、1、3、9、27、81 mg/kg 飼料の用量で13週間混餌投与しております。平均投与量は記載のとおりとなっております。雌雄ともに、9mg/kg飼料以上の投与群で腎臓絶対重量が有意に減少、27mg/kg飼料以上の投与群で腎臓相対重量が有意に減少しております。雄の9mg/kg飼料以上の投与群及び雌の81mg/kg飼料投与群では、腎臓髄質外層から髄放線部に広がって、尿細管細胞に変性及び壊死が認められた。また、核が凝縮した好塩基性化細胞が尿細管間質にも散見された。雌雄ともに肝障害は認められなかった。雄の腎症を指標とする当該試験のNOAELは3 mg/kg飼料（0.21mg/kg体重/日に相当）であった。JECFAにつきましても、こちらの試験をもとに2001年にTDIを設定しているところです。

次に「h. 26週間混餌投与試験（NTP試験）」になります。F344ラット26週間混餌投与しまして、投与開始6週間目、10週間目、14週間目、26週間目に4匹ずつ病理学的検査が実施されております。投与量は、雄では0、5、15、50、150mg/kg飼料、雌では0、5、15、50または100mg/kg飼料であった。雄ラットでは、腎臓皮質尿細管上皮細胞のアポトーシスが、投与開始6週目から14週目まで、15 mg/kg飼料以上の投与群の全てのラットに認められた。投与開始26週目では、5mg/kg飼料投与群で4匹中1匹にも腎臓皮質尿細管上皮細胞のアポトーシスが認められたということでございます。尿中Sa/So比は雄ラットで6週目に150mg/kg飼料で、対照群に比べて有意に高い値となり、10週間目と21週目には5mg以上、14週目には15mg以上の投与群で用量依存的に対照群と比べて有意に上昇したということでございます。

次に「③ウサギ」にまいりまして、妊娠したウサギに精製FB1を0、0.25、0.50、1.00、1.25、1.75mg/kg体重/日の用量で、妊娠3～19日に強制経口投与をしております。いずれの投与群においても1匹または数匹の母動物が死亡した。死亡した母動物の肝臓及び腎臓にアポトーシスを含む変性が認められた。死亡した1.75mg/kg体重/日投与群の1匹の母ウサギの海馬に中程度の白質脳軟化、多発性局所性血管周囲出血及び浮腫が認められた。

次に「④ブタ」の試験にまいります。

「a. 6日間強制経口投与試験」。3週齢のヨークシャーに、FB1を含む*F.verticillioides*の培養抽出液または精製FB1を0.5mg/kg体重/日の用量で6日間強制経口投与をしております。投与最終日に、ブタに病原性*E.coli*を接種し、24時間後に実施された剖検または組織学的検査において、投与に関係する臓器への有意な影響は見られなかった。また、体重増加量などでも変化はなかった。*E.coli*接種24時間後の腸の検査から、FB1有培養抽出物または精製FB1のいずれの投与でも、回腸、盲腸及び結腸において菌のコロニー形成の有意な増加が認められた。コロニー形成と腸外器官への転移の程度は、精製FB1よりFB1含有培養抽出物を投与したブタのほうが大きかったことから、著者らは、抽出物中の未確認の物質がFB1と相乗的に作用していると考察した。

「b. 8週間混餌投与試験」ということで、雄、雌、去勢未経産ヨークシャープタに、0、0.1、1.0、10.0mg/kg飼料の精製FB1を含む飼料を8週間給与いたしました。雄では、対照群と比べて1.0mg/kg飼料のFB1投与群で8%、10.0mg/kg飼料のFB1投与群で11%の体重増加抑制が見られた。総コレステロール濃度は、2週目に1.0mg/kg飼料以上の投与群の雄で有意に高かったが、8週間目には1.0mg/kgの雌雄ともに対照群に比べて有意に高かった。肝臓、腎臓及び肺のSa/So比が、雌雄ともに10.0 mg/kg飼料投与群で対照群に比べて有意に高い値であったということです。

次に〈培養物等を用いた知見〉にまいります。

「①マウス」の「a. 42日間混餌投与試験」です。マウスに、*F.verticillioides*培養物から抽出したFB1、FB2を総量として、0、50、150mg/kg飼料を含む飼料を41または42日間給与する試験が実施された。この試験では、各群20匹に*Trypanosoma cruzi*がフモニシン投与開始6日目に1,000個腹腔内投与されております。こちらの*T.cruzi*接種の有無にかかわらず、フモニシン投与群には軽度な肝細胞のアポトーシス、肝細胞の大小不同が認められ、肝臓のSa/So比が用量依存的に増加したということでございます。

次に「②ラット」につきまして、「a. 10日間混餌投与試験」がございました。SDラット雄のみになりますけれども、*F.verticillioides*の培養物を添加して、総フモニシンを13.5または88.6mg/kg飼料含む飼料を10日間給与し、投与開始1、3、5また10日目に肝臓、腎臓、心臓の病理検査を実施しております。FB1とスフィンゴ脂質の濃度も調べております。対照群のフモニシン濃度は1.1mg/kg飼料であった。フモニシン蓄積は、フモニシン投与1日目から肝臓及び腎臓に認められ、その蓄積量は腎臓に多く、肝臓の10倍ほどであった。腎臓の尿細管上皮細胞のアポトーシス、増殖細胞、組織変性等を指標に腎毒性をスコア化

すると、腎毒性は、88.6mg/kg飼料のフモニシン投与群で投与3日目から時間依存的、投与5日目から用量依存的に認められたということです。腎臓ではSaの濃度が投与1日目から有意に高値となったということです。Soの濃度はSaより低く、投与5日目から対照群と比べて有意に高い値となりました。これらの代謝物であるスフィンガニン1リン酸、スフィンゴシン1リン酸も投与3～5日目には全ての投与群に認められたということです。肝臓では肝細胞アポトーシス等を指標とする軽度な肝障害が投与5日目、10日目の88.6mg/kg飼料のフモニシン投与群に認められた。肝臓では、対照群と比べて88.6mg/kg飼料の投与群で投与10日目にSa 度及び投与5日目にSo濃度の有意な増加が認められたということでございます。

次に「b. 3週間混餌投与試験」です。SDラットの雄のみに、FB1、FB2、FB3を産生する菌株とFB2のみを産生する菌株、FB3のみを産生する菌株の3種の*F.moniliforme*培養物を添加した飼料を3週間給与しております。総フモニシン投与群には、総フモニシンとして6.9、53または303mg/kg飼料、FB2には4.6、32または219mg/kgのFB2を含む飼料、FB3投与群には6.7、49または295mg/kgのFB3を含む飼料が給与されております。対照群と比べて総フモニシン、FB2、FB3投与群に増体量の抑制、腎臓の相対重量減少、血清中ALT、ALP及びLDH活性の上昇が見られた。また、総フモニシン投与群では、肝細胞及び主に腎臓髄質外層の尿細管上皮にアポトーシスが見られた。総フモニシン投与群及びFB2投与群では、副腎皮質の索状帯に空胞変性が認められた。毒性の強さは総フモニシン投与群が最も高く、次いでFB2、FB3はそれより低いということでありました。全てのフモニシンの最高濃度投与群の肝臓のSa/So比及び53mg/kg飼料以上の総フモニシン投与群の腎臓のSa/So比が対照群と比較して有意に増加しております。

次に「c. 35日間混餌投与試験」になります。ラットに*F.verticillioides*培養物を添加して、10または20mg/kgのFB1を含む飼料を35日間給与し、糞を採取して飼料の消化率が調べられております。投与群では、対照群と比べて体重や体重の増加率が有意に減少しております。また、FB1投与群では飼料消化率の用量依存的な低下が認められたということです。

「d. 8週間混餌投与試験」になります。こちらはSDラットに、*F.verticillioides*により発酵させたコーングリッツの加工産物を添加した飼料をラットに給与しております。6種類の加工産物を含む飼料を給与したラットの平均FB1摂取量は、0.0251、0.103、0.222、0.354、0.698または1.804mg/kg体重/日であった。FB1の用量依存的に、腎臓のアポトーシス、スフィンゴ塩基濃度の上昇を含む腎毒性のスコアが上昇した。0.0251mg/kg体重/日のFB1投与群に腎毒性は見られなかった。

「e. 12週間混餌投与試験」です。Wistarラット雄のみに*F.verticillioides*培養物から抽出したFB1を0または100mg/kg含む飼料を90日間給与しました。対照群に比べてFB1投与群では、飼料摂取量の減少や体重増加の減少、肝臓では血管周囲に組織球浸潤、クッパー細胞の増加、腎臓では尿細管上皮細胞の壊死及びアポトーシス等が見られたということ

す。血液化学検査の結果、対照群に比べて投与群では、血清ALP活性の有意な上昇が見られたということです。

次に③ウサギにまいりまして、「a. 5週間混餌投与試験」になります。培養物を添加してFB1を12.3または24.56mg/kgを含む飼料を5週間投与しております。体重及び体重増加に有意差はなかったものの、24.56mg/kg飼料の投与群では飼料摂取量が有意に減少したということでございます。

次に「b. 196日間混餌投与試験」で、ウサギ雄を用いて培養物を添加して5.0、7.5または10mg/kg飼料のFB1を含む飼料を196日間給与しております。添加しない飼料のFB1濃度は0.13ということで、一日投与量は0.199、0.292、0.373mg/kg体重/日相当ということでございます。組織学的検査の結果、5.0mg/kg飼料以上のFB1投与群の肝臓及び腎臓に細胞壊死、精巣にセルトリ細胞の変性、胃及び小腸に粘膜のびらんが用量依存的に認められたということでございます。また、同じ条件で今度は84日間投与した結果、7.5mg/kg飼料以上のFB1投与群で、ヘマトクリット値、赤血球の減少等が見られたということでございます。7.5mg/kg飼料以上のFB1投与群で血清中グロブリン、10mg/kg飼料のFB1投与群でAST活性及び5.0mg/kg飼料以上のFB1投与群でALP活性が有意に増加したということです。

次に「④ブタ」の試験にまいります。

「a. 14日間強制経口投与試験」で、培養抽出物をFB1として2.8 μ mol/kg体重/日の用量で14日間連続強制経口投与しております。投与群では、肝臓に肝細胞索の変性、肝細胞の空胞変性などが見られて、小腸では、リンパ管の拡張、間質の浮腫並びに小腸絨毛の短縮及び縮合が見られたということでございます。

「b. 28日間混餌投与試験」になります。ブタに*F. moniliforme*培養物を添加して、FB1、FB2の総量で約10mg/kgまたは30mg/kg飼料を28日間投与しております。培養物を添加しない飼料を給与した対照と比較して、30mg/kg投与群に、飼料摂取量及び体重増加量の有意な減少、赤血球数等、ALP、AST等々有意な上昇が見られたということです。30mg/kgフモニシン投与群の1頭が肺水腫で死亡ということです。肺水腫、肝臓の変性等の病学的変化は、30mg/kg投与群でのみ認められたということでございます。

次に「c. 8週間混餌投与試験」になります。ブタにFB1を0、1、5または10mgを8週間給与しております。1mg/kg飼料投与群の4頭中1頭の肺では肺尖及び尾状葉の小葉間隔壁に軽度な肥大が見られた。5mg/kg飼料投与群の5頭中2頭及び10 mg/kg飼料投与群の4頭中3頭の肺では、隔壁の肥大、肺に出血が認められ、投与量依存的に肺重量が有意に増加した。5mg/kg飼料以上の投与群で数頭の肝臓、10mg/kg飼料以上の投与群で1頭の心臓及び腎臓、5mg/kg飼料以上の投与群で2頭の食道に病変が認められたということです。

次に「d. 4~20週間混餌投与試験」になります。ブタに培養物を添加した飼料を20週間。試験1といたしまして、FB1を0、10、20、40mg/kg飼料の用量で4週間投与しました。20mg/kg以上で、経時的及び用量依存的にAST活性が有意に上昇し、10mg/kg飼料以上の投与群で軽度~重度の肺水腫が認められたということです。試験2といたしまして、0、1、

5、10mg/kg飼料で8週間、試験3では、試験2と同じFB1用量の飼料を今度は20週間給与しております。その結果、5mg/kg飼料の投与群で血清中Sa/So比が有意に増加し、1mg/kg飼料以上のFB1を2週間以上投与すると、不可逆性の肺線維化が生じたということです。

「e. 6カ月間混餌投与試験」といたしまして、ブタに培養物を添加して、FB1を5.0、10.0、15.0の用量で6カ月間給与いたしております。平均1日投与量は記載のとおりでございます。5mg/kgで一日乾物摂取量と飼料要求率が有意に増加したということでございます。

次に⑥とありますけれども、「⑤鳥類」になります。

七面鳥の「a. 63日間混餌投与試験」がございます。こちらでは、フモニシン投与による影響は認められなかった。Sa/So比は20mg/kg飼料の投与群で大きく増加したということでございます。

アヒルを用いた「b. 77日間強制経口投与試験」になります。32mg/kg飼料以上の投与群で肝臓及び脾臓の相対重量の有意な増加が見られましたけれども、組織学的検査の結果、変性は認められなかったということです。8mg/kg以上で、Sa/So比が肝臓や腎臓で有意に増加して、特に腎臓において増加が顕著であったということです。

次にブロイラーを用いた試験といたしまして、FB1、FB2、FB3を含む飼料を50または200mg/kgを41日間投与いたしております。肝臓の相対重量が200mg/kg飼料投与群で有意に増加して、病理組織学的には、全てのフモニシン投与群で、肝臓の空胞変性と胆管に細胞増殖が見られたということです。

最後に〈その他の知見〉といたしまして、ウマとブタの一部の知見を記載しております。

飼料用トウモロコシのフモニシン汚染を原因とするウマの白質脳軟化症（ELEM）とブタの肺水腫、済みません、ここはポーカインが抜けていますけれども、PPEが報告されているということです。

ウマのELEMにつきましては、自然汚染トウモロコシを原因として白質脳軟化症が起きると。初期症状としましては、無関心、食欲不振、筋肉の震え等が見られ、組織学的には脳にマクロファージの流入を伴う巣状の細胞壊死等が見られるということです。

アメリカ各地で確認されたELEMの飼料中の濃度が、ELEMの事例では10mg/kg以上であったということで、発症が見られなかったウマが摂取していた飼料のFB1濃度は1mg/kg未満から9mg/kgであったということでございます。

その他、ウマに対しての試験をずっと実施をされております。

17ページにブタの肺水腫といたしまして、ブタに培養物を添加して肝臓等を調べた、または心電図をとったというような試験も記載させていただいております。

済みません。長くなりましたが、以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

事務局に亜急性毒性試験の結果について、まとめていただきました。お聞きのように非常に膨大なデータがございます。今後これらの試験の成績をさらに精査して、TDIの設定について検討を進めることとなりますが、ただいまの事務局からの御説明に対して、御質

問や御意見等がありましたら、お願いします。

佐藤先生。

○佐藤専門委員 細かいことで、長い文章で読んでいりながら気づいたところだけ御指摘させていただきたいと思います。資料1-3の1ページですけれども、「ペルオキシソーム」と書かれているのですが、ペルオキシソームではないかと思ひます。「シ」が抜けていりと思ひます。

2ページのライン25で「胆細管」となっていますけれども、細胆管が正しいと思ひます。

5ページのライン16の「壊死及び腐肉形成」は病変の想像がつかないのですが、英語では何と書かれていたのですか。

○田中課長補佐 sloughingです。

○佐藤専門委員 ちょっと後でどういりタームが適当かを考えてみます。

6ページのライン29「肝細胞には大小の核」と多分直接訳していり、大小の核と書かれていたのだと思ひますけれども、核の大小不同のほうが適切かと思ひます。

7ページのライン22と23です。ここで「腎臓に腎細胞のアポトーシス並びに主に皮質内層の尿細管上皮にアポトーシス」、この腎細胞のアポトーシスと尿細管上皮の腎細胞は何だろと思ひたので、尿細管上皮ではない、何の細胞かがちょっとわからない。

8ページのライン32です。「多発性局所性血管周囲出血」のところは血管周囲性を入れていただければと思ひます。

10ページのライン12です。「増殖細胞」は細胞増殖のほうが適切かなと思ひました。

13ページのライン1で「肝臓に肝細胞索の変性」とあるのですけれども、これは意味がわからなくて、肝細胞索の乱れか何かの意味なのかなと。英語でどう表現されているかを見てみないとわからないのですけれども、多分そんな感じで、肝細胞索だったら、そんなと思ひます。

同じく13ページのライン25の真ん中「肺尖及び尾状葉」は肺尖部と「部」を入れていただきたい。

15ページのライン19、「脳にマクロファージの流入」とあるのですけれども、多分これは直接訳して流入となっているのだと思ひますが、浸潤のほうが病理学的用語かなと思ひます。

以上、細かいところで申しわけないですけれども、ざっと読んだ中で気づいたところなので、また何か後で見つけましたら御連絡を差し上げます。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、表記について、いろいろと御指摘をいただきましたけれども、文章も膨大ですので、お気づきの点、きょうは御欠席ですけれども、渋谷先生にも御確認いただいて、この辺のブラッシュアップはお願いしたいと思ひます。いずれにしましても、この亜急性毒性試験の結果を中心にしてTDIを設定していくということになるろかと思ひますけれども、これらの本文あるいは参考資料1-2で表にまとめていただいりありますが、これらの試験の中か

ら、どういった重みづけをしていって、TDIの設定に用いていくかということこれから議論していく必要があると思いますけれども、現時点でその絞り込みというところについて、基本的に精製フモニシンを用いるというような方向になるかと思いますが、そういう方向で事務局には整理していただいています、そのほかに絞り込みの観点というようなことで、あるいは特にこの報告は重要だから、もうちょっと精査したほうがいいというようなことでお気づきの点がありましたら御指摘いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。

小西先生。

○小西専門委員 今、宮崎先生がおっしゃった絞り込みの件ですけれども、今回、我々ができることというのは、JECFAがもう既にある程度、PMTDIをつくっていますので、それよりも後の論文をどのように扱うかということが一つあるかなと思います。今の御説明で非常に詳しく御説明いただいたのですが、その観点から見ますと、例えば、ページを探ると大変なので、参考資料1-2を見ていただきますと、2ページ目の一番上にあります162という番号の論文です。これが2001年のJECFAのときのPMTDIの根拠になった論文だということだと思います。

もう一つ、2011年にもう一度フモニシンの評価がありましたけれども、そのときのものがきっと144番ではないかと思うのですが、そこが余り明確に書いていないのです。144番のこの論文がどういうふうには2011年のJECFAの評価に使われたかということが書かれていないので、そこをもうちょっと詳しく書いていただきたいということと、それ以後に論文が出たものと、それ以前を区分けして考えてみたらどうかと思うのですが、2001年にPMTDIをつくったときはNOAELとかLOAELを中心にしていますけれども、2011年にはBMDL10を中心に、これをNOAELと思って計算しているところがありますので、その計算の仕方についてももうちょっと解説が必要な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。

小西先生の御指摘は、基本的にはJECFAの評価。

○小西専門委員 JECFAの評価の後に出てきたものを区分けして、そこを再評価するかどうかということではないかと思いますが、基本に戻ってJECFAの評価は正しいかどうかということも当然見るべきだとは思いますが。

○宮崎座長 ありがとうございます。

山添先生。

○山添委員 まとめていただいたので、ある程度は少し頭に入りましたけれども、これで全体の毒性のプロファイルから見るとわかってくるのは、げっ歯類では胆汁うっ滞が起きて、そのために結果的に何が起きているか。その胆汁うっ滞が起きた原因はリン脂質の生合成が止まるから、そのためにコレステロールとリン脂質と胆汁酸の排泄が止まってしまう、低下してしまうということだろうと思います。その結果として、胆汁酸の濃度が高くなって、通常は胆汁から出ていくものが腎臓に出ていってしまうために腎障害が出てきて、

それで高くなってしまうと肝臓の障害が出てくる。

げっ歯類で性差が出ていますが、これの理由は胆汁酸の硫酸抱合の活性が雌のほうが高く、雄が弱い。そのために雄のほうが毒性が高く出てくる。それは両方の臓器に共通です。ブタで出てこないのは、豚の場合にはヒオデオキシコール酸という別の代謝経路がメインですので、そのために毒性のプロファイルが動物では変わっている。今のところ、私はデータを持っていないので、ウマはわかりません。

恐らくそういうことなので、この毒性のプロファイルは実を言うとリン脂質そのものではなくて、セカンダリーで、あくまでも胆汁酸の毒性が出ているのだろうと書いたほうがいいと思います。それを証拠立てるためには、この資料の中から胆汁酸の排泄系と胆汁うっ滞に関するマーカー、そういうものとの個別の指標との相関とかのデータがないかどうかをもう一度見ていただけないでしょうか。

○宮崎座長 ありがとうございます。

今、山添先生から毒性の発現メカニズムというような観点から御指摘があつて、事務局でまとめていただいた文献のデータから、胆汁酸の代謝という観点からの情報がないかどうかをもう一度精査していただいて、そちらから少し整理をしてみたらどうかという御提案をいただきましたので、この点については事務局のほうで、この論文を精査していただければと思います。

そのほか、この亜急性を中心とした情報の整理の仕方について、あと小西先生にも御意見を伺えたらと思うのですが、例えば参考資料1-2の精製フモニシンを用いた実験の表で整理していただいています。投与方法として強制経口投与と混餌投与がありますけれども、この辺の重みづけというのはどうでしょうか。

○小西専門委員 強制経口投与のときに、このかび毒だけを飲ませているのか、それとも餌と一緒に強制経口投与しているのかということが大きく違うかなとは思いますが。そのまま純粋に水などで溶かして飲ませるとするのは吸収が早くなりますので、正しくないのではないかと私は思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。そうすると、やはり基本は混餌投与が自然汚染を評価するにはいいだろうと、一番適切な方法だろうという理解で。

○小西専門委員 でも、このごろは論文を見ると、飼料と一緒に弾薬みたいなものをつくって、それで飲ませているという例もありますので、それはある程度、活用できる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。

この亜急性毒性のところ、今、山添先生から御提案いただいたメカニズム的なことも含めて議論してTDIの設定に使えるデータを絞っていきたいと思いますけれども、この部分について、そのほかに御意見がございませうか。

佐藤先生。

○佐藤専門委員 この資料を読んでいて思うのは、NOAELをとるときとくに、どのパラ

メーターまで拾うのかというのがあると思います。実際に肝毒性とか腎毒性が起こったような血液生化学的な証拠が出ているとか、病理組織学的な証拠が出ているところも毒性用量とするのか、それとも、これは結構体重が減ったりとか、コレステロールの値が上下したりとかするのですけれども、そういうものだけしか出ていない用量をどう扱うのか。変化はあるのだけれども、毒性とは言えないのではないかというようなところをどう扱うかを考えないといけないかなと思います。

○宮崎座長 重要な御指摘をありがとうございました。

そのほか、この議論を進めていく上で、小西先生。

○小西専門委員 教えていただきたいことなのですが、参考資料1-2の表の赤い色になっている欄がありますよね。77番と144番と162番の精製フモニシンを使った場合。144と162はもとの根拠になったというのでわかるのですが、77番もこれは根拠になっているのでしょうか。

○田中課長補佐 こちらの説明が不足しており、申しわけありませんでした。この#77と培養物の試験でもあるのですけれども、#58と#85もJECFAではBMD法を適用しています。ただ、最終的に採用はしていないものです。#144はBMDL10で最終的に採用になった試験になりますけれども、#77、#58、#85は試算だけをしてみて、最終的には使わなかったという試験という意味でございます。

○宮崎座長 小西先生、よろしいでしょうか。

○小西専門委員 わかりました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

皆さんからいろいろ御意見を伺いましたけれども、この部分は非常に膨大ですので、事務局に先ほど御指摘いただいた点についての整理をしていただきますが、先生方におかれましても、重要と思われる報告について可能な限り精査していただいて、御助言をいただければと思います。

そのほかにもこの部分で皆様から御指摘はございますか。修正の御意見をいただきましたところについては、事務局に修正をしていただければと思います。

大変申しわけありませんけれども、議論が白熱してまいりまして、時間が予定より押しえておりまして、本日はさらにその他の毒性として、神経毒性、免疫毒性についても事務局から説明していただいて御意見を伺う予定でございましたが、これは時間の関係で申しわけありませんけれども、次回の審議に送りたいと思います。

フモニシンについては予定していた時間になりましたので、この亜急性毒性の部分まで本日は終了させていただきたいと思います。先ほど申しましたように、きょう皆様から御指摘いただいた御意見等を踏まえて、事務局のほうで修正をお願いします。また、先生方におかれましては、引き続き、このフモニシンの評価に有用と考えられる文献などがありましたら、ぜひ事務局まで情報を御連絡いただければと思います。

次回については、きょう積み残しになりました神経毒性、免疫毒性、生殖発生毒性等を

含む毒性部分の他の項目についても整理の後、毒性全体の知見を確認した上でTDIの検討を行いたいと思います。

それでは、ここで次の議題（2）に行く前に15分ほど休憩をとりたいと思います。荒川専門委員、豊福専門委員、長島専門委員におかれましては、ここで御退席ということで、よろしく願いいたします。

それでは、16時まで休憩したいと思います。

（休 憩）

○宮崎座長 それでは、定刻になりましたので、審議を再開したいと思います。

次に、議事（2）「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入りたいと思います。

本日は議事（2）の専門参考人として、2名の先生に御出席いただいております。

東北大学大学院生命科学研究所名誉教授の大島泰克専門参考人です。よろしく願いします。

もう一人、東北大学大学院農学研究科生物産業創成科学専攻教授の山下まり専門参考人です。よろしく願いいたします。

それでは、まず審議に入る前に、5月20日に開催されました第39回の専門調査会での審議内容について振り返りたいと思います。

本件、「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は、第39回のかび毒・自然毒等専門調査会において、厚生労働省及び佐賀県から諮問内容の説明を受けました。さらに本評価を進めるに当たって必要なデータ等について皆様に御議論いただき、専門委員の先生方から御質問のありました事項につきまして、厚生労働省に対して6月9日付で補足資料の提出を依頼したところ、8月30日付で厚生労働省から補足資料が提出されたところであります。最初に、厚生労働省から提出された補足資料について、事務局から説明をお願いします。

○田中課長補佐 それでは、説明させていただきます。資料2をごらんいただければと思います。

6月9日付でこちらのほうから資料の提出依頼を行いました件について、厚生労働省から回答が提出されております。また、同様に佐賀県から提出された回答もあわせて今回提出されております。食品安全委員会からの質問につきましては、参考資料2-2に質問の一覧が添付されております。回答では一問一答でお答えいただいておりますので、質問も記載されておりますので、資料2を中心に説明をさせていただきます。

1枚おめくりいただきまして、この2番という番号につきましては、こちらからの質問の

番号になります。それぞれ佐賀県が答えた部分と厚生労働省が答えた部分があるということで、まず厚生労働省からの回答になります。

2番の質問になりますけれども、今回の佐賀県のほうからの提案では、養殖フグの肝臓の一部を検査して、検出限界以下であることを確認したものを提供するという提案でございますけれども、厚生労働省のほうは昭和58年に「フグの衛生確保について」という通知を発出しております。この中で、フグの個別の毒性検査により毒量がおおむね10MU/g以下であることを確認した製品のみを販売とする場合は、食品衛生法第6条第2号のただし書き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いうこととしております。ですので、厚生労働省の第59号通知と呼ばせていただきますけれども、こちらの通知が定める10MU/gの科学的根拠というものについて確認している質問になります。また、実験動物を用いた急性毒性等の毒性学的知見があれば、あわせて示していただきたいという質問になっております。

回答といたしましては、フグによる食中毒の発生を防止し、全国一律にフグ規制を行うことを目的として、昭和55年から当時の厚生省が鑑別法、毒性等に関する研究を行うとともに、有毒魚介類に関する検討委員会を設置してフグの衛生対策について総合的な検討を行い、関係都道府県と協議の上、昭和58年12月2日こちらの通知を発出したということでございます。

次に、10MU/gの根拠につきましては、提出資料1に示されているということでございます。こちらでお配りのiPadをごらんいただければと思うのですが、iPadの中のiBookを押していただきますと、論文がたくさん入っております。数字のみ入っている論文はフモニシンの論文ですので、そこはずっとスライドしていただきまして、460本入っているのですが、その後ろにふぐ厚労という文献がございます。こちらのふぐ厚労1が厚生労働省の提出資料1になりますけれども、こちらを開けていただければと思います。

この中に日本産フグの毒性学的研究という文献を厚労省から提出していただいております。こちらの資料は昭和19年に書かれたもののようなのですが、この資料の13ページになるのですが人に対する最小致死量について記載があります。厚生労働省の回答でも、この研究によると人の最小致死量は約20万MUとされ、1MUは「原臓器1gが殺し得るフランス・マウスのg数」とされているということでございます。

13ページの5の人に対する最小致死量及び毒性についての項目の最初の行で、人に対する最小致死量は河豚中毒調書第3報第44例に発表するごとく20万マウス単位と推定されるという記載がございます。

上の4の毒力のところで、単位の部分で原臓器1gが殺し得るフランス・マウスのg数をもって単位をあらわすと。すなわち1,000単位とあるのは臓器1gがマウス1,000g、約50～60匹に対して致死的であるという記載がございます。

こちらで20万マウス単位の最小致死量の根拠である河豚中毒調書第3報第44例は、提出資料の5で提出されております。こちらがふぐ厚労5の資料になります。昭和17年の資料に

なりますけれども、1ページをおめくりいただきまして、この3報の中に記載がございます。この中でフグ中毒調書の中の左上に記載されている第44例というものの事例、これがその根拠ということでございます。

簡単に申し上げますと、51歳の男性が市場より購入したショウサイフグを手料理でみそ汁にして食べて、中毒で死亡したということが記載されております。この事例では、恐らく卵巣と肝は全部自分だけで食べたということで、ちょうど8時間で亡くなっているということです。これまでの調査によりますと、フグ中毒の死亡時間は最長8時間で、8時間を越えたものはほとんど皆助かっている。しかるに本例はちょうど8時間で死んでいるので摂取量は最小致死量であったと推定し得るということでございます。

また、摂取した卵巣の重量は約10gであったと思われるということで、これは本人が食べ残した卵巣が1片ありまして、それは一対の卵巣を横断して4片にしたものの1片で、ほかの3片は全部この患者が食したということで、この1片が3～4g程の大きさであることから、患者は約10gの卵巣を食したと推定できる。ショウサイフグでは肝も皮も猛毒ではあるが、肝は全部残っており、皮も大部分がみそ汁の中にあつたということ。次に、4月ごろのショウサイフグでの卵巣1gは2万マウス単位を含むのが普通であるから、人に対するフグ毒の最小致死量は20万マウス単位という計算になるということです。

この当時の20万マウス単位は、厚生労働省の回答にもあるのですけれども、この後、試験法が見直されているということで、現在用いられている試験法は麻痺性貝毒試験法を参考に、試験法を見直した際に、1MUを体重20gのマウスを30分で死亡させる毒量として、人の最小致死量は約10,000MUとしたということでございます。

10,000MUですけれども、さらに厚労省のフグの提出資料の2です。これが食品衛生検査指針で1978年に提出されたものになりますけれども、新しい単位は旧法のほぼ20分の1に相当する。実際問題として、フグの1回の摂食量は1,000g以下と考えられるので、10MU/gを実質的無毒としたという記載がこれらの文献の中で記載されているということでございます。ということで、これが10,000MUの根拠の資料であるということでございます。

フグの毒性についての知見については、提出資料として厚生労働省から20報ほど、その文献に用いられている引用文献も、さらに20報ほど提出がされているというところがございます。

次の7番にまいりまして、蛍光HPLCでフグの肝臓を測定するというので、その検査体制について厚労省に確認している質問となっております。このHPLC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、本件でTTXを分析する検査室の資格要件について、どのような基準を求める予定であるか貴省の見解を伺いたいというものであります。

まず、妥当性については、TTXの分析法としての蛍光HPLC法は専門家の研究において、多くの実績があり、技術的に確立しているということでもあります。質問の中にある認証標準物質がTTXについて存在していないのではないかと指摘については、食品中の添加

物や農薬等の分析を行う際、CRM、認証標準物質の使用は要件としていない。しかし、下痢性貝毒ではCRMを指定したということで、下痢性貝毒と同様の事例であるかについて十分精査したいという回答でございます。

TTXを分析する検査室の要件について、現行の制度では食品衛生法第26条等により、食品衛生法違反のおそれが相当程度高いものについて、検査により食品衛生法に違反しないことが認められた場合に限って販売を認めるという、そういった枠組みがあるということです。今回の提案に関する検査室の資格要件については、現行の枠組みやリスク評価の結果も踏まえて検討する必要があるという回答でございます。最後に厚労省からの提出資料一覧がついております。

次にまいりまして、佐賀県からの御回答ということになります。まず最初に提案の趣旨ということで御記載をいただいております。これは前回の諮問説明でも説明いただいたことですが、今回は養殖から検査、提供までを一貫して行うという管理システムを構築するという、養殖段階における細菌による毒化の可能性がないことを前提とした提案ではないこと。R4の毒力につきましては、高度な統計解析を行って、R4部位の毒量測定値のレベルを検出下限以下とすることで、個体の最大毒量が10MU/g以下であることが限りなく100%に近い確率であることを示しているということ。また、佐賀県が設置した第三者評価委員会で審議を重ねて、今回提案しているものですという説明がされております。

まず、1番の質問に対する回答になります。質問につきましては、今回の提案について、企業の申請品目に当たると考えられるということで、本提案で今回提出されたデータであるとか、今後提出予定のデータについてはGLP適合であるかどうかと。また、GLP試験に適合していない試験である場合、信頼性が確保されている検査データであるかどうかという根拠について聞いております。

回答といたしましては、GLP試験ではないということでございます。また、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につきましては、それぞれの分析データについて、どのような実施体制で行ったかということをお返答いただいております。

4ページ目にまいりまして、これらの回答につきまして、以上のとおり、提案者が提出している検査データについては、いずれも提案者が単独で試験を実施して得られたものではなく、関係者の指導や協議のもとで進められ、まとめられたものであることを申し添えるという回答をいただいております。

次に、フグ毒の検出方法についての御質問になります。まず、検査指針の中で、今回はマウスバイオッセイから機器分析へということで、機器分析を行うという提案でありますので、その食品衛生検査指針において示されている1MUがTTX0.22 μ gに相当するとしている、その根拠の知見を示していただきたいというものであります。

回答としましては、1978年の食品衛生検査指針が御提出いただいておりますけれども、その中でヒト（体重50kg）に対するTTXの最小致死量を約10,000MU=2,200 μ g、すなわち

1MU=0.22 μ gとしているということが回答されております。

次に4にまいりまして、今回の提案書におきましては、検査方法の適正さ確保のために1年に2回、HPLC法とマウスバイオアッセイを行って相互にチェックをするということをございましたので、この詳細な実施規定を示してくださいという質問になります。

回答といたしましては、実施規定については、外部機関と調整して今後作成する予定であるが、実施時期を設定し、年に2回、食品衛生法上の登録検査機関によるマウス検定法での相互チェックを行うこととしているという回答でございます。

5番にまいりまして、使用予定のHPLC法について聞いています。測定方法の詳細、その参照文献、標準作業手順書などの具体的な作業手順について示してください、また、提案書の中では、TTXの社内合格基準を検出下限以下としておりますけれども、その提案の方法での検出下限値や定量下限値のデータを示していただきたいという、そういった質問でございます。

回答につきましては、分析条件ということで、これは提案書とともに提出された文献にございましたデータの分析条件が示されております。外部の機器になるそうですけれども、外部の機器を使用して取得したデータは資料4ですということで、実際にTTXを添加し、どの程度まで検出できるかは検証されている、提示したクロマトグラムは1.17MU/gにおいても検出が可能であることを示したものである、この結果から1.2MU/gの検出は可能と捉え、現時点での検出下限の目安としている。

この提案の準備段階では、外部機関の機器を使用してデータを取得してきたHPLCの感度、精度等は使用する機器により異なるので、提案が認可された後、萬坊に実際に導入された機器を用いて予備的に分析を行った後に、実施規定や基準を作成する予定ということでございます。

次に、6番にまいります。これまで実施された今回提案された方法で養殖されたトラフグのTTXに係るマウスバイオアッセイ、機器分析試験等の個別の検査データなどをお示しいただきたいということでございます。

こちらにつきましては、2001～2015年度における陸上養殖のトラフグの検査データは資料1ということで、こちらは提出文献を見ていただければと思うのですが、ふぐ佐賀資料の1に検査データを提出いただいております。養殖トラフグの毒性数ということで、これは海面養殖なども含まれていますので、1枚めくっていただきますと養殖トラフグの陸上養殖の部位別毒性のデータがございまして、個体数は肝臓につきましては5,999検体、マウスバイオアッセイで検査をしているということです。いずれも2MU/gまたは8MU/gより低いという結果が出ているということでございます。この中で検査の一部についてはマウスバイオアッセイよりも高感度のLC-MS法を併用して分析を行っているものもあるということでございます。そのほかは陸上養殖ではないのですが、そのほかの養殖に関してのデータも提出いただいているということでございます。

(1) といたしまして、これらのデータの中で毒化したものはありますかということで

すけれども、いずれも有毒ではない、10MU/g未満でしたという回答でございます。

(2) といったしまして、こちらも測定値等々を聞いておりますけれども、いずれも有毒ではなかったという回答が提出されているということでございます。

(3) といったしまして、(2) でいずれも有毒でなかったことから、TTXが社内合格基準を超え、不合格となったものもなかったとしております。

(4) といったしまして、今回はトラフグの肝臓のR4部位を測定するという御提案でございましたので、このR4部位を提案された検査方法で測定を行った全てのデータということですけれども、食提供を目的とした検査方法であるR4部位を検査した試験的モニタリングは実施していないということでございます。

ただし、萬坊で養殖したトラフグの肝臓をHPLC法で分析した場合の肝臓抽出液中の妨害ピークを調査したデータはあって、検体数は8で肝臓の一部を切り取っているデータですということでございます。こちらも提出資料に含まれているということでございます。

(5) といったしまして、以前に提出されたデータについて、検査部位はどこですかと聞いたものですが、これは特定の部位を採取したものではなく、検査検体数は1であるということでございます。

(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につきましては、今回の提案が認められた後、検査機器を導入し、バリデーションとして、添加回収ブランク試験を実施する予定ということでございます。

8ページ目の8番になります。提案の中では測定試料の保存や調整方法、測定機器の機種取り扱い方法、解析方法などの妥当性について、年に1~2回、専門的な知識を有する外部機関の確認を受けるとしてはございますけれども、具体的に誰がどのように確認する予定なのかということを知っているものでございます。

回答といたしましては、現在のところは未調整でありますけれども、以下のとおり想定しているということで、設備を入れた後、肝食運用を行う前には、このように行うということ。肝食運用開始後に想定している管理方法について、こちらに示されております。

以上のとおり、肝食の運用に当たっては、あらかじめ管理システムの運用について外部機関の確認を受けることとしており、また、運用開始後も定期的に外部機関による監査や佐賀県による監視指導を受けることにより適正な実施を確保していくこととしているという回答でございます。

9といったしまして、マウスバイオアッセイとHPLC法について、相関を示す検査データについて示してくださいという質問になります。

こちらにつきましては、今回、資料2として提出されているデータがそれであるということでございまして、この中にも次のページにありますFig.5になりますが、こちらの一番左端のデータがLC-MSとマウスバイオアッセイの相関を見たというものでございます。

HPLC法による測定値はTTX本体のみのピーク面積から算出したということで、マウス試験をY軸にとった場合、マウス毒性試験とHPLC法による測定値の相関は $Y=1.1004X$ 、

相関係数は0.994、個体数は16個体であったということでございます。詳細な資料は資料2にございます。

10といたしまして、こちらが肝臓の部位の中で相対的に毒性が高いので、検査部位として提案されているR4部位についての質問になります。

(1) といたしまして、今回、R4が相対的に毒性が高いということがデータで提出されているということですが、このことについて、フグの解剖学的及び組織学的に説明可能な検査データ、または科学的知見があるかどうかという御質問になります。

回答といたしましては、解剖学的及び組織学的に説明できるデータはないということでございます。

(2) 16検体の個体ごとの各部位のTTX測定値につきましてですが、こちらが提出資料の8にございます。ふぐ佐賀資料の8のところ、各個体のR1からL5までのマウスバイオアッセイの測定値が記載されているところです。この中で青く色のついている部分につきましては、これが今回の16検体の個体ごとのデータということでございます。

(3) としましては、部位間だけではなくて、個体間のばらつきを考慮した解析や考察結果について聞いているものですが、統計解析による検証を行っている。部位間のみならず、個体間のばらつきも考慮した上で検証を行った結果、R4の相対毒力がほかの部位と比べて平均的に高いという提案者の報告が支持される結論が得られているということでございます。

(4) といたしまして、それ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または科学的知見について確認をしているものですが、こちらは提出資料9で、西日本産フグの毒性に関する研究というものが新たに提出されているところでございます。トラフグとカラスの肝臓では消化管側と反対の下端部位の毒力がほかの部位と比較して低値を示したと報告しているというものです。しかしながら、低毒力の下端が肝臓全体に占める割合はわずか1.3～6.5%で、ほかの部位の毒力変動は測定誤差の範囲内ということが述べられているということでございます。

11といたしまして、今回の提案の中では、養殖トラフグの肝臓を測定してTTXが検出された場合は、再分析を行うということとしておりますけれども、不合格となった肝臓が再分析または再々分析により合格となり得る理由を御教示いただきたいというものでございます。

回答といたしましては、HPLC分析によって、装置が正常に作動していても、装置の定期点検を行っていても、TTXが入っていない試料においてゴーストピークがTTX保持時間に検出される可能性が否定できない。ゴーストピークの要因としてはこういったことが考えられるということで、ゴーストピークが現れたら、再度分析を行い、異常なデータではないか確認を行うことが必要である。

このため、第三者評価委員会における議論において、装置器具点検や分析条件確認後の再分析を認めていただいたということで、TTXが入っている試料は必ず検出されることか

ら、再分析の結果、不合格の肝臓を合格と判定することはないといえる。なお、いずれかの肝が基準値を超過した場合は、基準値を超過した肝を対象に再分析を行うが、同日取り上げられた全ての肝について判定保留として提供は行わないものであるとの回答でございます。

次に12といたしまして、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いうことでございますが、これはいわゆるTTXが含まれていないのに陽性とする偽陽性という可能性を想定しているものと考えられますけれども、TTXが存在しているにもかかわらず、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ということを確認したものでございます。

回答といたしましては、事前に装置が正常に稼働していることを確認するため、これまでの検査において偽陰性が出たことはない。なお、再分析については、先述のとおり、ゴーストピークの可能性は排除できないため想定しているものであるとの回答でございます。

13といたしまして、今後、より精度が高い分析機器を使用する場合に、検出下限値が低くなる可能性があるけれども、このことについて、どのように整理しているかということを確認しているものでございます。

回答といたしましては、これまで外部の機器を使用してデータを取得してきたということで、HPLCの感度、精度等は使用する機器により異なるので、提案が認可された後、萬坊に実際に導入された機器を用いてバリデーションを実施するというところでございます。

14といたしまして、今回提案の事業者の店では、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という質問になります。

現在、確定しているメニューは1人前20gの肝刺しということで、お客様に提供した肝の番号などは記録で追跡できる仕組みになっているということでございます。また、現状のレストランへの来客数等から考慮しても、1人分20gと試算しており、これが当面の提供量として予定しているということでございます。

ただ、無毒を確認した肝ではあるが、国により新たに総量規制が示された場合、これを守り1人前の量を制限するという一方で、提供量を制限することもできなくはないが、国の総量規制の基準がない以上、その設定は難しいところがあると捉えているという回答でございます。

次に、TTXの類縁体についての質問でございます。

今回の提案では、トラフグの肝臓中TTXのみを測定するという提案ですけれども、フグの肝臓中におけるTTXの類縁体の存在が報告されており、TTXから類縁体へ変換する可能性も指摘されています。このようなことから、TTXの類縁体について何点か質問をしております。

(1) といたしまして、トラフグの肝臓やその他の組織での類縁体や含有量などを測定したことがある場合はそのデータをお示しく下さいということで、こちらの回答につきま

しては、資料10と関連論文16本が提出されております。資料10にも記載をされておりますけれども、トラフグ肝臓からは少なくとも4-*epi*TTX及び4,9-anhydroTTXが検出されるということでございます。

(2) といったしまして、毒の強いTTX類縁体とTTX毒性の強さの比に関する科学的知見、これらの類縁体について測定したことがある場合、その測定データを確認しているものになります。

回答につきましては、TTX類縁体の毒力はdeoxytetrodotoxinが最も毒性が強く、TTXの約10分の1の毒性で、他はほとんど毒性を示さないということでございます。ちなみに84.5µg/kgはマウスのLD₅₀の値です。

13ページをめくっていただきまして、表1にTTX類縁体の毒性について、いろいろな論文から整理したものが示されております。こちらにつきまして、回答の中では、「LD₅₀、LD₉₉などが混在しているので、厳密に言えば、直接比較することはできないが、おおむね各類縁体の毒性を反映していると考えてよい。」とされており、この表を見る限り、TTXの毒性が最も強く、次いで6-deoxyTTXでTTXの3分の1、11-norTTX-6 (*S*)-olで5分の1といった程度の毒性になると。トラフグ属フグでは、これら中程度の毒性の類縁体は微量にしか検出されず、一方、比較的多く検出される類縁体はいずれも毒性が非常に弱いということで、これらTTX類縁体が全体の毒性に寄与する割合は極めて低いと考えられるとしております。

いずれにしても、トラフグ属フグの主要毒性分は常にTTXであり、TTXが未検出にもかかわらず、類縁体の毒性のみで規制値を上回ることはあり得ないと考えたとの回答でございます。

次に、フグの毒化機構についてでございます。

16では、現時点までに明らかになっているフグの毒化機構について知見を示してくださいというものでございます。

回答といたしましては、萬坊の陸上養殖において無毒の餌で養殖されたトラフグの肝臓を2001～2015年の15年にわたって合計5,999個体、マウスバイオアッセイでTTX毒性を測定した結果、いずれも無毒であったということでございます。ですので、無毒の餌でフグを養殖すれば毒化しないという、これまでの主張が15回肯定されたということでございます。そのほか、提出文献で食物連鎖によって毒化する事実などが示されているという回答でございます。

前回の諮問以降、フグが食物連鎖を介して毒化している点については、前述のItoiらの報告以外、特段新たな知見は見出されていないが、逆に言えば、この点を否定するような新事実もない。そのほか、関連知見などを御提出いただいているところでございます。

次に、17の質問になります。こちらはTTX産生細菌について、さまざまな種類の細菌があるけれども、生合成メカニズムなど最新の知見ということで聞いております。

回答といたしまして、いろいろな細菌が分離されているけれども、継代培養によりTTX

産生能を失うため、生合成経路やそれに関わる遺伝子等の特定には至っていないということが回答です。

18といたしましては、麻痺性貝毒についての質問になります。麻痺性貝毒のフグでの蓄積に係る科学的知見などを確認しているところでございます。

回答としましては、麻痺性貝毒（PSP）については、その産生は有毒プランクトンによるが、これまで知られている毒化機構は、まず有毒プランクトンが発生、これを食べる二枚貝が毒化し、これを食べる食物連鎖上位の魚が毒化する食物連鎖が確立されているということでございます。

また、御提案の萬坊では、海水を殺菌ろ過して採水しているので養殖水槽に有毒プランクトンが混入するおそれはまずない。あったとしてもトラフグはプランクトンを摂取しないので、飼育水槽内ではトラフグのPSPの毒化はあり得ない。以上に加えて、TTXが未検出にもかかわらず、養殖フグがPSPで毒化することはあり得ないということで、先ほどありましたような検査、マウスバイオアッセイの検査でもマウス毒性が検出されたことはないですよといったことや知見などが示されているということでございます。

最後の部分で、すなわち、仮に養殖水槽のPSP産生渦鞭毛藻が混入し、それをトラフグが摂取したとしても、前述のとおり、そんなことはあり得ないが、PSPを蓄積するリスクはない。あったとしても、ほかの一般魚と同程度という回答となっております。

19になりますが、提案のトラフグの陸上養殖につきまして、実際に使用されている飼料について、以下の項目をどのような成分組成であるか、由来などを確認しているものです。それについては関連のデータが提出されております。

(4) で飼料の殺菌・滅菌の有無ですけれども、殺菌は実施していないが、最終的に水道水で洗浄したり、異物がないことを目視で確認したことを記録して給餌することが手順書に規定されているということでございます。

(5) 飼料のTTXによる汚染状況を示す検査データにつきましては、一部飼料についてマウス毒性試験を実施して無毒を確認しているということで、これは資料1の表の下にコメントがございました。そちらは固形飼料についても検査したというコメントがございましたので、そちらになるかと思うのですけれども、そのことが回答されております。また、提出資料が添付されているということでございます。

20番といたしまして、実際に導入する種苗について、どのような種苗を導入するかということをお聞きしております。こちらについては1例が示されているということです。種苗を導入した際は履歴書を手に入れ、内容を確認して保管することとしているということでございます。

(2) としまして、TTXの有無が確認できる検査データや検査時の種苗の週齢です。回答としては、検査データはない、種苗生産における卵の毒の影響は以下のとおりということで、受精卵1個の重量は1mg程度であり、仔魚1個体が卵から受け継ぐ総毒量は最高でも1MU程度、すなわち食品衛生上、全く問題にならないレベルになるということでございます。

す。

また、未発表データということでございますが、図1で受精卵を孵化して出た仔魚について、1g当たりの毒量を経時的に追った経日変化を見たデータが示されております。

以上のとおり、種苗生産に用いる卵の毒の影響は無視し得るものであり、無毒のトラフグを恒常的に生産することが可能である。当面、提供前に肝臓毒性を確実にチェックするシステムを導入することにより、食品としての安全性が100%確保できるものと確信しているという回答でございます。

(3) といたしまして、導入種苗でのTTX産生細菌の保有について、こちらは検査データはないということでございます。

養殖に使用する海水について、滅菌・殺菌方法やどれくらい除去されているかのデータを聞いておりますけれども、検査データはないということでございます。

海水ろ過するためのフィルターの種類、孔径サイズについては、こちらに記載のとおりのお返事をいただいているところでございます。

台風等により養殖場の状況が変化するときには損害が発生した場合の対応策といたしまして、海水の採取はポンプ室から沖合約50mの水深約10mの海底に設置している架台に取り付けられ取水をしている。これは6本のパイプということで、取水場所は海底から約1m上で、6本のパイプの先端は一本一本、ごみ除けのカバーがついている。台風によって海面の上層部には汚れは生じるものの、取水場所についてはきれいな海水が取水可能なため、台風での影響は少ないと考えるということでございます。

また、停電時には養殖場は自家発電機が作動したり、取水ポンプ場でも対応が可能であると。また、台風の後なども設備の問題がないか確認をしているということでございます。したがって、気象条件の影響を受けることなく運転ができるよう管理がされているということでございます。

22番としまして、養殖において砂床を用いるということでございましたので、どのような砂なのかということを確認しているものでございます。こちらにつきましては、水道用砂ろ過にも使用されている高品質なものである。なお、TTX産生細菌の混入リスクを確認できる検査データはないということでございます。

その他といたしまして、23の(1)でございますけれども、TTXが検出された場合、毒化のメカニズムが働いている可能性があるため、TTXが検出された際の対応策や原因究明の方法について。こちらについては提案書の危機管理対応マニュアルにおいて手順が決まっているということでございます。

管理のポイントにつきましては、外来成分の除去、飼料管理、侵入者による危害防止（フードディフェンス）の3点であると考えており、検証は海水と飼料中のTTXを検査することを想定している。なお、外部機関による第3段階での分析においてもTTXピークを検出するような事態が発生した場合には肝食提供事業を止めるというのが基本的なスタンスであることを申し添えるということでございます。

(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につきましては、こちらは提案書の中で記載がございます。萬坊では萬坊で養殖されたトラフグに限り使用するということが管理手順で書いてあるということで、天然トラフグの調理や販売は行わないということが管理手順で書いてあるということで、それについても教育プログラムで徹底をしていくという回答でございます。佐賀県からの提出資料は18と関係論文16本が提出されているところでございます。

駆け足になりましたが、以上です。

○宮崎座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から、提出されました補足資料の内容について説明がございました。こちらの補足資料につきましては、説明の中で触れられましたように、参考文献も多く添付されております。このため、今後の審議においては、この補足資料の内容とともに提出された参考文献を科学的に精査する必要があると考えますけれども、本日の時点で、ただいま御説明いただきました提出された補足資料に対して、委員の皆様、何かお気づきの点がございましたら、よろしく願います。いかがでしょうか。

いずれにしても、御提出いただいた資料、参考文献も含めて精査して評価していくこととなりますけれども、今後の評価のポイントを考えていく上でも、お気づきの点がありましたら御指摘いただければと思います。いかがでしょうか。

鈴木先生。

○鈴木専門委員 佐賀県から提出していただいている資料1ですけれども、これはマウスバイオアッセイによってテトロドトキシンが検出されていないということを裏づけている資料だと思います。これを見てみますと、検出限界が2MU以下であったり、8MU以下であったりというところで、10MU以下であることは間違いはないと思いますけれども、このデータが実際にどういう形で、なぜ2MU以下になったり、8MU以下になったりという、その辺のところははっきりしないので、もし情報があれば教えていただきたいと思います。

逆に言うと、例えば、佐賀県から提出していただいている資料1ですと最初のところで、2MU以下から10MU以下と1ページ目の資料はなっていますが、これらのデータは本当に毒がないことを証明しているのか、あるいはその時々を検出限界が違って、マウス試験では検出されなかったのか、そのところがわかりにくいので、それについて、もう少し詳しい資料の提供というか、説明が必要な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。

いずれにしても、この専門調査会での審議は今回提出いただいた資料をもとに審議することとなりますけれども、その過程で不足のものがあれば、さらに追加して、提出をお願いするということになるかと思えます。

合田先生。

○合田専門委員 2つ重要な資料が必要だなと思っているのですが、1つはR4部位ですかね。部位を1つ検査して、残りのところを安全だと。一部分の検査でほかのところを安全だと

いう理屈で話が進むわけです。全体としてフグの毒が出たときに、R4部位が一番高いから有意だと言われてはいますが、要するに普通のそれなりに毒化しているフグ、あるいは安全かもしれないけれども、毒が検出されているフグにおいて、R4部位以外の部位との関係がどのくらい毒の量に差があるかということが一番大事ではないか。要するにR4部位しか検査していないので、それ以外の部位は検査していないので、そここのところの毒性のレベルのバラツキが何倍の中に入っているのかというのが、安全係数みたいなものを考えるときに非常に重要だと思います。ですから、そういうデータがかなり、ある一定の量のデータが要るのではないかと思います。

もう一つ、気になるのは、これは食品ですけれども、これは非常に毒性が強い、リスクがすごく高いものなので、実際的には薬品の製造管理みたいなものと同じような製造管理をしないとイケないのだと思います。こういうものの安全性というのは、基本的には最終的なプロダクトの検査だけではなくて、製造工程管理が、医薬品で言えばGMPですね。その管理がいかにかしっかりしているかというのが本質的に、こういうものが安全を確保するためには重要だと思うわけです。

こここのところで例えば、佐賀県の回答の21ページです。「①外来生物の除去」、「②資料管理」はそれなりに納得するのですが、「③侵入者による危害防止（フードディフェンス）」と書かれているのですが、このフードディフェンスの部分について、どのくらいしっかりやられるかというのは非常に難しい問題で、例えば、この間の冷凍食品に農薬が入れられたものは、現実的には、そこの中の従業員の人が入れたわけですよ。この事実をもとに仮想すると、有毒なフグを1匹ぱっと入れて、そこでわからないままフグが生きてしまうと、現実的には、そのフグは全部有毒になる可能性があります。

そういうようなことについて、結局はそこにいらっしゃる従業員の人も含めて、どのような責任体系で、どのようなGMP的な管理が行われ、例えば出入りがどうコントロールをされているかを明確に示すシステムが必要です。部屋への出入りがどうコントロールされて、どういう持ち込みがどういう形になっているかとか、そういうのが現実的に厳しく管理をされるということが基本だと思います。その辺の情報が今、来ているところでは、私が見せていただいた中では余り多くないなど。あくまでも物としての管理でGMP的な管理のところは余り見えません。その情報をもっとしっかり出していただくことが私は重要ななと思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかの先生方、いかがでしょうか。本日お越しいただいています専門参考人の大島先生、山下先生、何かお気づきの点がありましたら、よろしくお願ひします。

○大島専門参考人 これは厚生労働省の方に質問ですが、10MU/g未満であれば、検査をして流通されているという例は、フグの卵巣のぬか漬けの加工品以外に何かありますか。これまでにそういう形の許可をされたというか、実際にそれで流通が認められたというような例はあるのでしょうか。

○宮崎座長 事務局。

○田中課長補佐 厚労省からは、フグの卵巣のぬか漬け以外のもので、そういった許可をしているものはないと聞いております。

○宮崎座長 山下先生、お願いします。

○山下専門参考人 類縁体のところで少し考えたことがあって、11-oxoTTXというのは確かにここにも書いてあるのですけれども、13ページです。この提出された論文では毒性が非常に低く見積もられているのですが、ここにも記載があるので、実はもう少し高く、TTXよりも強いのではないかというのが、ほかのマウスバイオアッセイの値がまだきちんと決められていない、毒性の値が出ていないのですけれども、TTXよりも強いだろうということがだんだんわかってきておまして、トラフグには確かに入っていない確率が高いのですけれども、もしTTXがトラフグから検出された場合には、11-oxoTTXがこのHPLC法で検出感度が低い可能性がありますので、非常に注意して分析体制だけはつくっておかれたほうがいいのかと思います。コメントです。

○宮崎座長 ありがとうございます。13ページの表の一番下のものですね。

○山下専門参考人 そうです。

○宮崎座長 そのほか、今回提出された資料についてはいかがでしょうか。

久米田先生。

○久米田専門委員 合田先生の意見と重なりますが、検査をした後、提供までの間、例えば、偽陽性が見つかったときは一時、全部止めるというようなことが書かれてありますが、その検査した翌日に提供する予定なのか、冷凍して保存して提供する予定なのかなど、細かいところがわかりにくい。つまり、1日の処理数など、もっと詳細な食品製造工程や管理工程を出していただきたいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

山添先生。

○山添委員 大島先生、山下先生にお伺いしたいのですが、先ほど類縁体のお話をいただいたと思うのですけれども、ここで申請者が行う予定にしているHPLCの蛍光分析で全ての考えられるところのTTXの類縁体は何らかの形で検出できると考えていいのでしょうかということです。

○山下専門参考人 LC-MSでしか検出できないものもあるのですけれども、その多くは毒性は低いものです。先ほど申し上げた11-oxoTTXはHPLC法で検出可能ではあります。ただ、少し感度が低いということと、今の使われている条件でTTXよりと分離できるかどうかというのは、それも確認していただいて、定量法とか、そういうのを検討していただければと思います。

○山添委員 ただ、心配しますのは、そういう微量なものになると標準品はなかなか手に入りにくいのかなという気がします。

○山下専門参考人 この化合物(11-oxoTTX)については検討中ということになってしまっ

て、確かにそうですね。

○宮崎座長 そのほかにいかがでしょうか。今、御指摘のあった部分については、検査の方法について、10MU以下という管理の妥当性であるとか、R4部位の検査でいいという妥当性。類縁体についても分析する必要があるのではないかなというようなこと。供給まで含めた全体の管理体制についてというのがポイントになるということだと思います。そのほかにも一番基本になります毒化のメカニズムについても、前回の評価のときから、そんなに新しい情報は蓄積されていないのかなと思いますが、こういったところが主な今後の審議のポイントになるのかなと思いますけれども、そのほかに委員の先生方から、今後の審議のポイントについて、お気づきの点がございましたら、御指摘いただければ幸いです。

基本的には、その提出いただいた資料、参考文献もかなりついておりますので、これを精査してということになりますけれども、それで不足の情報があれば、さらにまた提出をお願いしますということになろうかと思います。いかがでしょうか。

大島先生、よろしく申し上げます。

○大島専門参考人 今の全体的な話ではなくて、基本となる分析方法の話でスタンダードでどういうものを使うかということです。まずTTXそのものは μg 単位で、純度は別にして、売られているものを使われると思うのですが、それをどこかの機関がマウス試験をして、MUを出して、その標準溶液の値づけをするというようなことがないと、MU/gという単位でのHPLCの結果は出てこないと思うのですが、それを誰がどういう資格でやったものを使われるのかということは、分析の精度管理の上では、かなり重要なことになると思いますので、その辺のところの御説明を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。

その辺については、質問事項では厚労省からの回答の2ページのところになろうかと思います。方法の妥当性とか、検査室の資格要件、そういったところにも関連して、リスク管理機関である厚生労働省がどう判断するかということだろうと思いますが、そういったことも含めて、トータルの意味での評価を今後していく必要があるのかなと思います。

そのほかにいかがでしょうか。

○鈴木専門委員 先ほど宮崎先生がおっしゃったような10MU以下で管理するという、その辺の妥当性という話ですけれども、先ほどの大島先生の質問にもあったように、この10MUというのは伝統食品であるフグのぬか漬の基準値として実質的に適用されているもので、生鮮のフグではそういう例がないということですが、そういう意味では、食経験のある食品に対して、実質的に適用されている基準値が食経験のないフグの肝臓で、しかも毒化のメカニズムがわかっていないわけですから、場合によっては保管中に共生しているバクテリアが増えていくとか、そういうリスクもないわけではないわけです。ですから、同じように扱うことは、私はすごく違和感を感じます。

○宮崎座長 合田先生。

○合田専門委員 それは全く同じように感じていまして、今、大島先生が言われたことと鈴木先生が言われたことと連動するのですけれども、やはり基本的には化学分析でやろうとしているときには、その化学分析の数値がどのくらい本当に精度が高いものかというのは必ずなければいけなくて、それがどこかがサーティフィケーションして、そのものが生物アッセイと完全にコリレートするというのが、まず必要です。

当然ながら、前のマウスユニットの話はトータルで見ている話なので、そこで基本的には、ある一定のリスクファクターがかかって、単純にその数値を右から左に持っていくのはまずいと私も思います。できれば本当はこういうのは検出限界以下であるとか、要するに機器分析をかけたけれども、そのものはないよということができたら、初めてよいのだろうと思います。

それから、ちゃんと出されているデータも、皆さんは検出されていないということ言われているわけですから、数字を10MUとかいう話ではなくて、分析をした中ではないということがわかった形で、現実的にはこういうものを進める。もともとリスクが非常に多いものですから、少しでもあるということは何らか、ほかのところに広がっている可能性はゼロではないので、そういう考え方で進めるべきかなと私は思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

鈴木先生。

○鈴木専門委員 先ほどの最初の質問とも被るのですけれども、そういう意味では、提出されている資料1が8MU以下とか2MU以下とか、そういうばらつきがあるのですが、本当に検出されていないのか、単に8MU以下だったけれども、2MUはあったとか、その辺のデータがこれを見た限りでは、はっきりしないのです。ですから、そういう意味では、毒が本当にあるのかなのかというのは、この資料を見る上で非常に重要なポイントになると思いますので、その辺のところはしっかりとした資料を提出いただくようお願いをしたいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

佐藤先生。

○佐藤専門委員 今の議論から外れると思うのですけれども、先ほどどなたかの先生が本当にR4が一番毒性が高いのかどうかをということでしたが、佐賀県資料8にR1~5、L1~5のデータは載ってはいるのですが、最初に私はこれは何匹か数匹やったアベレージかなと思って、集積データかなと思ったら、これは多分、青い部分の2匹ですね。

○田中課長補佐 これは1個体ずつです。

○佐藤専門委員 1個体ずつだから、2個体だけを見て、こういう結果ですと。

○田中課長補佐 ページをめくりますと、また青いデータが出てまいります。全部で16の青いデータが出てまいります。

○佐藤専門委員 16データあるのですか。

○田中課長補佐 そうです。青い部分は16データでございます。

○宮崎座長 鈴木先生。

○鈴木専門委員 この資料に関して、私も事前に拝見させていただいたのですが、少なくともR4が一番高いわけではなくて、ほかに高い部位もこのデータの中にあるのです。それが気にはなったのです。

○宮崎座長 合田先生。

○合田専門委員 16というのは天然物の分析では余りに少ないです。だから、これは幅広く、なるべく多くのフグを分析していただいて、どういうばらつきがあるかというところで、R4で最大値が出ているものに対して、ほかの部位は最大何倍くらいの具体的に毒化する可能性があるかという、そのリスクファクターを考えるのが一番大事だと思います。16は余りに少ないと思います。

○宮崎座長 小西先生。

○小西専門委員 それに関連して思ったのですが、これを第三者のレフェリーなり何なりに見てもらって、本当にこのデータが正しいかどうかというような証明がついたものが欲しいという気はいたします。R4の論文は博士論文とデータだけですので、その第三者的な観点で見ているというデータでないと思ったのですが、いかがでしょうか。

○宮崎座長 これは論文にはなっていなかったのですか。

○田中課長補佐 この16検体、毒性分布につきましては食品衛生学雑誌に投稿されてアクセプトされた論文ということでございます。その中の個別のデータが今回、提出されたというものになります。

○神津係員 その文献につきましては、該当のものが、諮問参考資料のドッジファイル中の、最初に提出いただきました提案書にございます。提案書中の参考文献として、95ページにその文献がございます。

○小西専門委員 わかりました。失礼しました。

○宮崎座長 そのほか、お気づきの点はございますか。

鈴木先生。

○鈴木専門委員 あと、佐賀県産の回答の10ページの11のところですか。これはフォルスボジティブでゴーストピークを懸念して、もう一度、同じ方法で分析するということですが、私は同じ方法で確認をするということは少しわかりにくいところがありまして、通常、確定試験をやるときには、より高精度な方法で確認するということになると思います。そういう意味では、蛍光HPLCで出てきたゴーストピークをもし確認するのであれば、LC-MS-MS法であるとか、今はそういう方法が実用化されていますので、そういう方法で確認したほうがいいのではないかと。これは私の意見ですが、そう思いました。

○宮崎座長 ありがとうございます。

吉成先生。

○吉成専門委員 鈴木先生の御意見に関することなのですが、ゴーストピークを懸念しているということは、今までの検査の中でこういった事例があったのかどうか。1回陽性で

出て、もう一回やってみたらゴーストピークだったということがあったのかといった資料を見たいと思います。

○宮崎座長 ありがとうございます。

そのほかにお気づきの点はございますか。よろしいでしょうか。

そろそろ予定した時間も来ましたので、それでは、ただいま皆様から多くの御意見をいただきました。さらにまたこの補足資料について、後でお気づきの点もあると思いますので、もし本日の調査会以降、お気づきの点がございましたら、来週中をめぐりに事務局へ御意見を御提出いただければと思います。今後、本日または来週までに追加で御指摘いただいた事項については事務局で整理していただいて、必要に応じて厚生労働省へ補足資料の提出依頼も含めて整理していきたいと思います。

当然これと並行して、今回提出された補足資料については科学的な精査を進め、審議の進め方や論点等についても整理を進めていきたいと考えておりますので、このような進め方で審議をすることについて御確認をいただければと思います。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、論点等の整理に当たっては、御専門の専門委員の先生方にも適宜メール等で御相談差し上げて整理させていただきたいと思いますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、予定された議事2件について、一とおりの御議論をいただきました。事務局から、ほかにもございますか。

○田中課長補佐 特にございません。

○宮崎座長 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、よろしく願いします。

本日はどうもありがとうございました。